IV. RÉSZ
Útmutatók

V. RÉSZ
Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a prosztatarák komplex diagnosztikájáról és ellátásáról

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító: 002241
Érvényesség időtartama: megjelenést követő 3 évig érvényes

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Onkológia és sugárterápia Tagozat**
   Prof. Dr. Polgár Csaba klinikai onkológia, sugárterápia szakorvosa, elnök, kapcsolattartó, társszerző
2. **Urológia Tagozat**
   Prof. Dr. Tenke Péter urológia szakorvosa, elnök, kapcsolattartó, társszerző
3. **Patológia Tagozat**
   Prof. Dr. Kiss András molekuláris genetikai diagnosztika, patológia, cytopathológia szakorvosa, elnök, társszerző
4. **Radiológia Tagozat**
   Prof. Dr. Battyáni István radiológus, intervenciós radiológia minősített orvosa, dento-maxillo-faciális radiológia szakorvosa, elnök, társszerző
   Prof. Dr. Kincses Zsigmond Tamás neuroradiológia, radiológia, neurológia, neuro-ophtalmológia, neurosonológia, vascularis neurológia szakorvosa, elnök, társszerző (2024. 04. 15-től)
5. **Nukleáris medicina Tagozat**
   Dr. Györke Tamás izotópdiagnosztika, radiológia szakorvosa, elnök, társszerző
6. **Klinikai genetika Tagozat**
   Prof. Dr. Molnár Mária Judit klinikai genetika, klinikai laboratóriumi genetika, neuropatológia, neurológia, pszichiátria, klinikai farmakológia szakorvosa, elnök, társszerző
7. **Klinikai szakpszichológia és pszichoterapeuta klinikai szakpszichológus Tagozat**
   Dr. Kovács Péter pszichoterapeuta, klinikai és mentálhigéniai felnőtt szakpszichológus, elnök, társszerző
8. **Mozgásterápia, fizioterápia Tagozat**
   Zaletnyik Zita gyógytornász, elnök, társszerző
   Dr. Habil. Hock Márta gyógytornász, elnök, társszerző (2024. április 18-tól)

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Géczi Lajos klinikai onkológia, klinikai farmakológia szakorvosa, társszerző
Dr. Küronya Zsófia klinikai onkológia, klinikai farmakológia szakorvosa, társszerző
Dr. Maráz Anikó klinikai onkológia, klinikai farmakológia, sugárterápia szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Mangel László pszichiátria, sugárterápia, klinikai onkológia szakorvosa, társszerző
Dr. Ágoston Péter sugárterápia szakorvosa, társszerző
Dr. Jorgo Kliton sugárterápia, klinikai onkológia szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Nyirády Péter urológia, andrológia szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Bajory Zoltán urológia, andrológia szakorvosa, társszerző
Dr. Szepesváry Zsolt urológia szakorvosa, társszerző
Dr. Melegh Zsombor, patológia szakorvosa, társszerző

Dr. Kuthi Levente, patológia szakorvosa, társszerző
Dr. Székely Eszter, patológia, citopatológia szakorvos, társszerző
Dr. Borka Katalin, patológia, citopatológia szakorvosa, társszerző
Dr. Salamon Ferenc, patológia, citopatológia szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Gődény Mária radiológia szakorvosa, társszerző
Dr. Kalina Ildikó radiológia szakorvosa, társszerző
Dr. Korda Dávid, radiológia szakorvosa, társszerző
Dr. Besenyi Zsuzsanna nukleáris medicina, radiológia szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Patócs Attila orvosi laboratóriumi diagnosztika, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvosa, társszerző
Lacsán Katalin Anna klinikai szakpszichológus, pszichoterapeuta, társszerző
Kapitány Zsuzsanna gyógytornász-fizioterapeuta, társszerző
Friedrichné Nagy Andrea gyógytornász-fizioterapeuta, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Orvosi laboratórium Tagozat**
   Prof. Dr. Miseta Attila klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező
2. **Háziorvostan Tagozat**
   Dr. Szabó János háziorvos, háziorvostan, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan) szakorvosa, elnök, véleményező
3. **Ápolási, szakdolgozói és Szülésznő Tagozat**
   Ujváriné Dr. Siket Adrienn, diplomás ápoló, egyetemi okleveles ápoló, elnök, véleményező
4. **Hospice – palliatív ellátás Tagozat**
   Dr. Tóth Krisztina, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan), pszichoterápia, belgyógyászat, allergológia és klinikai immunológia, klinikai onkológia, tüdőgyógyászat, palliatív orvoslás szakorvosa, elnök, véleményező
5. **Humán reprodukciós Tagozat**
   Dr. Sipos Miklós, szülészet-nőgyógyászat, szülészeti-nőgyógyászati ultrahang diagnosztika szakorvosa, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői
Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
Magyar Rákellenes Liga
Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem került bevonásra.
Független szakértő(k):
Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	felnőttkori rákos megbetegedések, azon belül a prosztata rosszindulatú daganatának teljes körű, komprehenzív ellátása.
Ellátási folyamat szakasza(i):	daganatos betegség elsődleges és másodlagos megelőzése, komplex diagnosztikája, multimodális terápiája, a betegek követéses gondozása, rehabilitációja és hospice támogatása.
Érintett ellátottak köre:	azok a személyek, akik a címben foglalt daganat korai felfedezését elősegítő általános, vagy szűrő jellegű orvosi vizsgálaton, illetve a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban, diagnosztikus eljárásokban vesznek részt, továbbá akik a daganat diagnózisa alapján kuratív, vagy palliatív célú aktív, vagy krónikus gyógykezelésben részesülnek, illetve a daganatos állapot kontrollálása, követéses gondozása alatt állnak.
Szakterület:	0200 sebészet 1100 urológia 1101 andrológia 1200 klinikai onkológia 1201 sugárterápia 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 5006 molekuláris genetikai laboratóriumi diagnosztika 5100 röntgendiagnosztika 5108 CT-diagnosztika 5109 MRI-diagnosztika 5301 teljes körű ultrahang-diagnosztika 5400 kórbonctan 5401 szövettan, kórszövettan 5402 cytológia, cytopatológia 5403 aspirációs cytológia 5404 immunhisztológia 5501 PET/MRI 6500 izotópdiagnosztika 6503 PET-CT 6504 SPECT-CT 6700 klinikai genetika 7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia 7104 pszichoterápia (szakpszichológusi ráépített szakképesítéssel) 7306 felnőtt hospice-palliatív ellátás 8021 manuálterápia (gyógytornász/gyógytornász-fizioterapeuta által is végezhető)
Ellátási forma:	A1 alapellátás, alapellátás F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás F2 fekvőbeteg-szakellátás, krónikus fekvőbeteg-ellátás J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakellátás J7 járóbeteg-szakellátás, -gondozás D1 diagnosztika, diagnosztika
Progresszivitási szint	I–II–III. szint
Egyéb specifikáció:	nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

^{177}Lutécium	a ^{177}Lutécium közepes energiájú β sugárzó terápiás radioizotóp, gamma-fotont is emittál, ami lehetővé teszi a leképezést (szcintigráfia, SPECT) valamint az esetleges kontamináció (szennyeződések) kimutatását, mérését.
adenokarcinóma	mirigyeket formáló vagy mirigyhámsejtekből kiinduló rosszindulatú daganat.
biofeedback	biológiai visszacsatolást jelent, vagyis egy visszajelzést a test működéséről, amelyek természetes körülmények között gyakran nem, vagy nehezen megfigyelhetők.
biokémiai progresszió	a PSA-érték növekedése három egymást követő mérés során, melyek között 1–1 hét telik el; közülük két érték 50%-kal meghaladja a nadírt, és a PSA >2 ng/ml.
biomarker	olyan objektíven mérhető jelzőanyag, amely felhasználható betegségek kimutatására vagy azok prognózisának megbecslésére.
biopszia	diagnosztikai eljárás, a szervezett meghatározott részeiből történő mintavétel.
Cribriform mirigy	a daganatos mirigyek egy szöveti megjelenési formája. Ellentétben az egészséges mirigyekkel, a cribriform mirigyek sok, apró lumennel rendelkeznek. A latin eredetű szó szitaszerű megjelenésre utal.
diffúzió súlyozott MRI	a vizsgált szövetben a vízmolekulák mozgását vizsgálja, ez alapján nyilatkozik a szövetről. A tumoroknál a víz mozgása gátolt, ezt lehet kvalitatív, vagy kvantitatív módon értékelni.
domináns nodulus	a legmagasabb Gleason-score-ú daganatos góc a prosztata állományában, amely jellemzően a legnagyobb méretű is.
extraprosztatikus terjedés	a daganatsejtek a prosztatán túlterjedtek és beszűrték a környező szöveteket.
genetikai szűrés	olyan vizsgálati módszer, mely az örökítő anyagban, a DNS-ben, olyan részleteket keres, melyek eltérnek a normáltól.
Gleason-score	a prosztatarák differenciáltságát kifejező, mintázat (architektúra) alapú grádusrendszer. A Gleason-score az elsődleges és a másodlagos Gleason-grádusok összeadásából számítódik.
Grade group	Gleason-score alapján készített, egyszerűsített, ötfokozatú grádusrendszer.
Grádus (grade)	a daganat egyik jellemzője, ami a tumor differenciáltságát fejezi ki. A grádus jellemzően összefügg a betegség várható kimenetelével és bizonyos esetekben meghatározza a terápiát is.
hypogonadalis	nagyon alacsony nemihormon (például: szabad tesztoszteron) koncentrációjú állapot
incidencia	meghatározott intervallum (általában egy év) alatt előforduló új esetek (például: betegség) száma
intraductalis carcinoma	a prosztata ductusaiban terjedő rosszindulatú daganat. Jellemzően magas Gleason-score-ral és előrehaladt stádiummal társul.
karcinóma	hámsejtekből kiinduló rosszindulatú daganat.
kasztráció-rezisztencia	androgén-deprivációs terápia (ADT) alatt vagy biokémiai, vagy radiológiai progresszió következik be, annak ellenére, hogy a szérumtesztoszteron-érték a kasztrációs szint alatt van (1,7 nmol/L alatt)
kasztrációs tesztoszteronszint	hagyományosan 1,7 nmol/L alatti szérum tesztoszteron szint. Megjegyzendő, hogy értéke függ a kasztráció módjától. Az utóbbi években számos publikáció bizonyította, hogy inkább a kétoldali orchectomia utáni 1 ng/L alatti értékhez hasonló érték tekintendő irányadónak.
kohorszvizsgálat	követéses, prospektív (longizudinális), incidencia vizsgálat, azonos feltétellel (például: korcsoport) rendelkező csoport kontrollcsoportos követése a vizsgálat célja szerinti ismeret változásának követése céljából.
konfidencia intervallum	minta populációban mért adatok becsült valószínűségének alsó és felső határa közti érték

krízis	intenzív szorongással járó bizonytalan, de alapvetően átmeneti, sürgős beavatkozást szükségessé tevő lélektani állapot, mely időlegesen kognitív beszűkültséggel, fizikális, vegetatív és pszichés tünetekkel is járhat. A sokáig tartó intenzív krízis – intervenció nélkül – pszichiátriai betegségekben is rögzülhet, illetve szuicid viselkedést is eredményezhet.
Lymphovascularis terjedés/invázió	daganatsejtek jelenléte a nyirokerekben.
Lynch-szindróma	az ún. javítógének (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) autoszomális domináns módon örökölt vagy de novo keletkezett génhibán alapuló hajlam rosszindulatú daganat korai vagy többféle lokalizációs kialakulására
medencefenék-izomtréning, Kegel gyakorlatok	a végbélnyílás, hüvely, húgycsőnyílás felületes és mély izmainak a más izmoktól elkülönített, légzéssel összehangolt, helyes irányú mozgásainak tanításából áll. A Kegel gyakorlatok erősíthetik a medencefenék izmait, amelyek támogatják a hólyagot és a beleket, és befolyásolják a szexuális funkciót.
metaanalízis	statisztikai módszer, a hasonló irányú vizsgálatok eredményeinek összehasonlító egyesítése a kutatott ismeret szignifikáns értékeinek, tendenciáinak meghatározásához
MR lymphográfia	nyirokcsomókra fókuszáló, speciális kontrasztanyaggal és technikával készülő MR-vizsgálat.
MRI-vizsgálat	mágneses rezonancián alapuló képalkotó eljárás, mely segít a diagnosztikában és a terápia meghatározásában.
multidiszciplináris/ pluridiszciplináris (onkológiai) team	az időben gyakran elhúzódó, szakmailag sokrétű és teljes körű onkológiai ellátás során a különböző szakterületeken dolgozó szakemberek értő együttműködésére van szükség a betegközpontú gyógyítás megteremtéséhez. Ennek optimális közegét a prevenciós, diagnosztikai, kezelési és/vagy rehabilitációs intervenciók végzése során aktuálisan is kialakuló kezelési teamek jelenthetik. A motivált dinamikus együttműködés a jobb eredmény záloga, hiszen a közös célt a feladatok megoszthatósága és az erőforrások optimális beosztása is segíti.
multiparametrikus MRI	anatómiai és funkcionális információt nyújtó méréseket alkalmazó vizsgálat
mutáció	az örökítőanyag, DNS megváltozása, mely során új genetikai jellemző, tulajdonság jön létre.
obezitás	elhízás, a szervezet szöveti zsírraktározásának kóros mértéke
onkopszichológia	az onkológiai betegségek, az onkomedikális kezelések és beavatkozások, az onkoterápiák során és azok következményeként kialakuló, lélektani értelemben is speciális helyzetek, pszichoszociális nehézségek, pszichológiai, valamint pszichopatológiai állapotok és pszichiátriai betegségek azonosításával, kezelésével, terápiájával foglalkozó tudományos diszciplína, mely kiegészül a betegség prevenciójának egészségpszichológiai és szociálpszichológiai területeivel, illetve az onkomedikális kezelésben résztvevő személyek hozzátartozóinak, valamint az adott szakemberek mentális egészségének vizsgálatával, ellátásával és edukatív jellegű gondozásával is, mind egyéni, mind pedig társadalmi szinten és szociológiai értelemben egyaránt.
perfúziós dinamikus MRI-vizsgálat	a kontrasztanyag eloszlását az idő függvényében vizsgálja, ebből von le következtetéseket
perineurális terjedés	daganatsejtek jelenléte az idegrostok között, az idegek körül (a körfogatának legalább harmadát érintve), vagy azok mentén.
PI-RADS	a prosztatában MRI-vel látható szerkezeti eltérést meghatározott szabály szerint értékeli és pontozza, mely valószínűségi adat az elváltozás eredetét illetően.
pozitív reszekciós felszín	élő (viábilis) tumorsejtek vannak jelen a reszekciós vonalban. Utóbbi a daganatot körülvevő szövetek összeségére utal.

prehabilitáció	egy prevenciós szemlélet, mely lehetőséget ad a kezeléssel összefüggő morbiditás csökkentésére és a daganat kezelési opcióinak bővítésére a fizikai és pszichés állapot javítása által. A daganatos megbetegedéssel kapcsolatos prehabilitáció egy komplex multimodális megközelítés, amely a rák diagnosztizálásától a kezelés elkezdéséig tart.
prevalencia	ugyanazon naptári évben együtt élő betegek száma
prognosztikai faktor	a betegség várható kimenetelét előrejelző klinikai vagy patológiai jellemző.
progrediálás	előrehaladás – itt a betegség súlyosbodása
prospektív vizsgálat	tervezett véletlenséggel kiválasztott egyének két (randomizált) csoportjának időben előrehaladó, összehasonlító vizsgálata az egyik csoportnál a hatóanyag a másik (kontroll) csoportnál placebo alkalmazásával
prosztataspecifikus antigén	a dülmirigy által termelt, vérből kimutatható fehérje, szintje a prosztatarák esetén is emelkedett lehet.
PSA duplázódási idő (PSADT)	a szérum PSA koncentráció megduplázódásának ideje (lokális recidíva esetén általában 13 hónapnál hosszabb, míg a három hónapnál rövidebb duplázódási idő esetén távoli metasztázis valószínű).
PSA nadír és biokémiai relapszus	radikális prosztatektómia után a mérhetetlenül alacsony <0,1 ng/ml, definitív radioterápiát követően pedig a 0,5 ng/ml alatti szérum PSA érték kívánatos. Míg radikális prosztatektómia után 6 héttel a szérum PSA-szintnek mérhetetlenül alacsony tartományban kell lennie, addig az irradiációt követően akár 3 évet is igénybe vehet a nadír szint elérése. Radikális prosztatektómia után az emelkedő tendenciájú, irradiációt követően pedig a nadír értéket 2 ng/ml-rel meghaladó szérum PSA-szint esetén biokémiai relapszusról beszélünk.
PSMA	prosztataspecifikus membrán antigén, kettes típusú transzmembrán fehérje, egy enzim, mely fokozottan expresszálódik a prosztatakarcinómás sejtek felszínén a prosztatadaganatok túlnyomó többségében. A neuroendokrin dedifferenciált prosztatarákok heterogén PSMA-expresszióját kivéve pozitívan korrelál a stádiummal, azaz az agresszívabb tumorok általában magasabb expresszióval rendelkeznek.
PSMA-Radioligand terápia	a terápiás izotóppal jelölt PSMA ligandok a PSMA-t fokozottan expersszálódó sejtekhez kötődnek, a célponthoz való kötődés után a sejtben internalizálódnak. A terápiás hatást a béta (vagy a jelölő izotóptól függően alfa) sugárzás fizikai hatása fejti ki. A terápiás sugárhatás nagy szelektivitással közvetlenül a rosszindulatú sejteket éri.
Radikális Prostatectomia	prosztata teljes eltávolítása az ondóhólyagokkal és meghatározott esetekben a kismedencei nyirokcsomóblokkal együtt.
radiológiai progresszió	legalább 2 új lézió megjelenése a csontszcintigráfián vagy RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) szerinti lágyrészprogresszió igazolható. A CRPC klinikailag megjelenhet metasztázis nélkül, tünetet nem okozó metasztázissal és tünetekkel járó metasztázissal.
szuszceptibilitás	fogékonyság, érzékenység – például: a genetikai károsodás miatti daganatos megbetegedés iránti fogékonyság
tercilisek	három egyenlő részre osztott vizsgálati sokaság egyik része
TNM rendszer	a rosszindulatú daganatos betegség állapotát (előrehaladását) jellemző osztályozás a helybeni növekedés (T), a nyirokszervi megjelenés (N) és a távoli metasztázisadás (M) mértéke szerint
Transabdominális UH	hasfalon át készülő UH
Transrectalis UH	végbélbe vezetett vizsgáló fejjel készülő UH

2.Rövidítések

^{177}Lu:	Lutécium (Lutetium)
^{18}F-DCFPyL:	piflufolastat F-18
^{223}Ra:	rádium (Radium)
^{225}Ac:	aktínium (Actinium)
3D-CRT:	3 dimenziós konformális radioterápia (3 dimensional conformal radiotherapy)
4M:	multicentrikus vizsgálat (multicenter study- Met Prostate MRI Meer Mans)
AA:	abirateron-acetát (abiraterone-acetate)
AAP:	abiraterone acetát + prednizolon (abiraterone-acetate + prednison)
ADC:	látszólagos diffúziós koefficiens (apparent diffusion coefficient)
ADT :	androgén deprivációs terápia (androgen deprivation therapy)
AE:	nemkívánatos esemény (adverse event)
AET:	aerob gyakorlatok (aerobic exercise training)
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
AKT:	protein kináz B (protein kinase B)
APC:	antigénprezentáló sejtek (antigen-preseting cells)
APCCC:	Előrehaladott Prosztatarák Konszenzus Konferencia (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference)
AR:	androgén receptor (androgene receptor)
ARI:	5-alfa-reduktáz inhibitorok
ARPI:	androgén receptor útvonalat célzó terápia (azonos ARTA) (androgen receptor pathway inhibitor)
ART:	androgén receptor target (androgen receptor target)
ARTA:	androgén receptor target terápia (azonos ARPI) (androgen receptor target therapy)
AS:	aktív megfigyelés (active surveillance)
ASAP:	atipikus kis acinária proliferáció (atypical small acinar proliferation)
ASCO:	Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (American Society of Clinical Oncology)
ASR:	az incidencia nyers mutatója és az életévekre standardizált rátája (age standardized rate)
ATM:	szerin/treonin kináz (serine/threonine kinase)
AUA:	Amerikai Urológus Társaság (American Urological Association)
BCR:	biokémia relapszus, rekkurencia (biochemical relapse, recurrence)
BMD:	ásványi csontsűrűség (bone mineral density)
BMI:	testösszetétel-index (body mass index)
bNED:	biokémiai kontroll (biochemically no evidence of disease)
BPH:	benignus prosztata hiperplázia (benign prostatic hyperplasia)
BpMR:	Biparametrikus MR vizsgálat
BRCA:	emlőrák (breast cancer) antigén (breast cancer antigene)
BRFS:	biokémiai relapszusmentes túlélés (biochemical relapse free survival)
BT:	brachyterápia (brachytherapy)
CAB:	teljes (vagy maximális) androgén blokád (azonos TAB) (complete androgen blockade)
CAP:	Amerikai Patológus Társaság (College of American Pathologists)
Cd:	kadmium
CDUH:	color Doppler UH-vizsgálat
CG:	kontrollcsoport (controll group)
CHAARTED:	Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer
CHEK2:	2-es típusú checkpont kináz tumorszuppresszor gén (Checkpoint kinase 2 (tumorsuppressor gene))
CI:	konfidencia intervallum (azonos KI) (confidential intervall)
cN+:	klinikai nyirokcsomó pozitivitás (clinically lymph node positivity)
cN1:	klinikai nyirokcsomó érintettség (clinically lymph node involvement)
cN1MO:	klinikai nyirokcsomó érintettség, távoli áttét nincs (clinically lymph node involvement without distant metastasis)
CPA:	ciproteron-acetát (ciproterone acetate)
CRPC :	kasztráció rezisztens prosztatarák (castrate resistant prostate cancer)

CT:	komputertomográfia (computer tomography)
CTCAE:	nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
ctDNS:	keringő tumor DNS (circulating tumor DNA)
CTLA-4:	cytotoxikus T-lymphocyta-asszociált protein 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)
cTxcN0:	klinikai tumorméret nem ismert, klinikai nyirokcsomó negativitás (clinically unknown tumor size, clinically lymph node negativity)
cTxcN0M0-:	klinikai tumorméret nem ismert, klinikai nyirokcsomó negativitás, nincs távoli áttét (clinically unknown tumor size, clinically lymph node negativity, no metastasis)
CYP17:	citokróm P450 17α-hidroláz enzim
csPCa:	klinikailag szignifikáns prosztata karcinóma (clinically significant prostate cancer)
CSS:	daganat-specifikus túlélés (cancer specific survival)
DASI:	Duke aktívitási index (Duke Activity Status Index)
DCE-MRI:	dinamikus kontrasztos MR mérés
DDR:	DNS károsodási válasz (DNA damage response)
DES :	dietilstilbioösztrolt
DEXA:	kettős energiaszintű röntgen-abszorpciometriával (dual x-ray absoptiometry)
DFS:	betegségmentes túlélés (disease free survival)
dMMR:	mismatch repair-deficiens (deficiency of mismatch repair)
DNS:	dezoxiribonukleinsav (deoxyribonucleic acid)
DRE:	rektális digitális vizsgálat (digital rectal exemination)
DSM:	betegség-specifikus mortalitás (disease-specific mortality)
DVC:	dorzális vénás complex (dorsal venous complex)
DVP:	dorzális vénás plexus (dorsal venous plexus)
DW-MRI:	diffúzió súlyozott MR mérés
EANM:	Európai Nukleáris Medicina Társaság (European Association of Nuclear Medicine)
EAU:	Európai Urológus Társaság (European Association of Urology)
EBRT:	külső sugárkezelés (external beam radiotherapy)
ECOG:	Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group)
ECOG-PS:	Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport teljesítmény státusz (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score)
ED:	erektilis diszfunkció (erectile dysfunction)
eLND:	kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítás (extended lymph node dissection)
EMA:	Európai Gyógyszerügyi Hatóság (European Medicines Agency)
ENRT:	elektív nyirokcsomó-besugárzást (elective lymph node irradiation)
EORTC:	Európai Rákkutatási és Kezelési Szervezet (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
EPC:	korai prosztatarák (Early Prostate Cancer)
EPCAM:	epitélsejt adhéziós molekula (epithelial cell adhesion molecule)
EPE:	extraprosztatikus terjedés (extraprostatic extension)
ePLND:	kiterjesztett kismedencei nyirokcsomó eltávolítás (extended pelvic lymph node dissection)
ERAS:	műtét utáni felépülés elősegítése, fokozása, komplex program (enhanced recovery after surgery)
ER-MRI:	endorektális tekercs, speciális MRI-vizsgálati eszköz
F:	fluor
FDA:	Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság (U.S. Food and Drug Administration)
FDG:	fuorodezoxiglükóz
FFBP:	biokémiai progressziótól való mentesség (freedom from biochemical progression)
FFS:	kiújulásmentes túlélés (failure free survival)
FRAX:	törési kockázat értékelő skála (Fracture Risk Assessment Tool)
FFS:	PSA progresszió nélküli túlélés (PSA failure free survival)
FSH:	tüszőstimuláló hormon (follicle stimulating hormon)
FU:	utánkövetés (follow-up)
Ga:	gallium
GBq:	gigabecquerel

GC:	genomikai klasszifikáló teszt (Genomic Classifier test)
GCSF:	granulocita kolónia-stimuláló faktor (granulocyte stimulating factor)
GI:	gasztrointesztinális (gastrointestinal)
GnRH:	gonadotropinfelszabadító hormon (gonadotropine releasing hormone)
GS:	Gleason score
GU:	urogenitális (genitourinary)
HDR:	high dose rate brachytherapy
HF/HFX:	hipofrakcionálás (hyporfractionation)
HIFU:	nagyfrekvenciás ultrahang (high frequency ultrasound)
HOXB13:	homeobox fehérje B13 (homeobox protein B13)
HOXC6:	homeobox fehérje C6 (homeobox protein C6)
HR:	high resolution (nagy felbontás) vagy hazard ratio (kockázati arány)
HRR:	homológ rekombinációs repair (homologous recombination repair)
HT:	hormonterápia (hormonal therapy)
IAD:	intermittáló androgén-depriváció (intermittant androgen deprivation)
ICCR:	rákjelentéssel foglalkozó nemzetközi együttműködés (International Collaboration on Cancer Reporting)
IDC:	intraductalis carcinoma
IG:	intervenciós csoport (interventionist group)
IGRT:	képvezérelt sugárterápia (image-guided radiation therapy)
IHC:	immunhisztokémia
IMRT:	intenzitás modulált sugárterápia (intensity-modulated radiation therapy)
ISUP:	Nemzetközi Urológiai Patológiai Társaság (International Society for Urological Pathology)
ITT:	teljes kezelt (intention-to-treat)
KI:	konfidencia intervallum (azonos CI) (confidential intervall)
LDR:	alacsony dózisúteljesítményű brachyterápia (low dose rate brachytherapy)
LH:	luteinizáló hormon (luteinizing hormone)
LHRH:	luteinizáló hormon-felszabadító hormon (luteinizing hormone-releasing hormone)
LINAC:	lineáris gyorsító (linear accelerator)
LN:	nyirokcsomó (lymphnode)
LRP:	laparoscopos radikális prostatectomia
Lu:	Lutécium
M:	távoli áttét (metastasis)
MACE:	súlyos kardiovaszkuláris esemény (Major Adverse Cardiac Events)
MAB:	monoklonális antitest (monoclonal antibody)
mCRPC:	áttétes kasztráció rezisztens prosztatarák (metastatic castration resistant prostate cancer)
mCSPC:	áttétes kasztráció-szenzitív prosztatarák (metastatic castration sensitive prostate carcinoma)
MDP:	metilén-difoszfonát
MDT:	áttétet célzó kezelés (metastasis directed therapy)
METS:	műtét előtti terhelhetőség mérése (Measurement of Exercise Tolerance Before Surgery)
MFI:	medencefenék izomzat
MFIT:	medencefenék izomtréning
MetS:	anyagcsere-szindróma (metabolic syndrome)
MFS:	metasztázis-mentes túlélés (metastasis-free survival)
mHSPC:	áttétes hormonérzékeny prosztatarák (metastatic hormon-sensitive prostate cancer)
miM:	molekuláris képalkotó vizsgálat alapján meghatározott távoli áttéti státusz (molecular imaging distant metastasis staging)
miN:	molekuláris képalkotó vizsgálat alapján meghatározott nyirokcsomó-áttéti státusz (molecular imaging regional lymph node staging)
miT:	molekuláris képalkotó vizsgálat alapján meghatározott tumor státusz (molecular imaging tumor staging)
miTNM:	molekuláris képalkotó vizsgálat alapján meghatározott primer tumor, nyirokcsomó és távoli áttéti státusz (molecular imaging tumor, regional lymph node, distant metastases staging)
MLH1:	MutL Homolog 1

MMR:	mismatch javítás (mismatch repair)
MP-MR/MP-MRI/MP-MRI:	multiparametrikus mágnesesrezonancia-képalkotás/multiparametrikus mágneses rezonancia vizsgálat (multiparametric magnetic resonance imaging)
MR/MRI:	mágnesesrezonancia-képalkotás/mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat (magnetic resonance imaging)
MRC:	Egészségügyi Tudományos Tanács (Medical Research Council)
MRI-FIRST:	multicentrikus vizsgálat (multicenter study)
MRI-TBx:	mágneses rezonancia vizsgálattal végzett célzott biopszia (magnetic resonance imaging-targeted prostata biopsy)
MRL:	nyirokút MRI vizsgálata (MR lymphography)
mRNS:	hírvivő ribonukleinsav (messenger ribonucleic acid)
MRSI:	Mágneses Rezonanciás Spektroszkópiás Képalkotó vizsgálat
MSH2:	MutS Homolog 2
MSI-H:	mikroszatellita instabilitás - magas fokú (microsatellite instability -high)
MSKCC:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
n:	sokaság (itt betegek) száma (number of patients)
N:	nyirokcsomó-áttét (lymph node metastasis)
NA:	nincs adat (nem áll rendelkezésre) (not applicable)
NBN:	nibrin
NCCN:	Nemzeti Komprehenzív Rák Hálózat (National Comprehensive Cancer Network)
ND:	nem meghatározott (undeterminded)
NE:	nemzetközi egység (International Unit)
NGS:	új generációs szekvenálás (new generation sequencing)
nmCRPC:	nem metasztatikus kasztráció rezisztens prosztatarák (non-metastatic castrate resistant prostate cancer)
NR:	nem érte el (not reached)
NRG-RTOG:	Nemzeti Kutatási Csoport- Sugárterápiás Kutató Csoport (National Research Group- Radiation Therapy Oncology Group)
NSAA:	nem-szteroid antiandrogén (nonsteroidal antiandrogen)
OR:	esélyhányados
ORR:	objektív válaszarány (overall response rate)
OS:	teljes túlélés (overall survival)
PAFP:	prosztata elülső zsírpárna (prostatic anterior fat pad)
PALB2:	BRCA2 partner és localizációs társfehérjéje (partner and localizer of BRCA2)
PARP:	poli-(ADP-ribóz) polimeráz (poli-(ADP)-ribose) polimerase)
PARPi:	poli-(ADP-ribóz) polimeráz gátló (poli-(ADP-ribose) polimerase inhibitor)
PCa:	prosztata karcinóma (prostate cancer)
PCWG:	Prosztatarák Munkacsoport (Prostate Cancer Working Group)
PD-1:	programozott sejthalál fehérje 1 (programmed cell death 1)
PD-L1:	programozott halál-ligand 1 (programmed cell death-ligand 1)
PDUH:	power Doppler UH technika
PET:	pozitron emissziós tomográfia (positron emission tomography)
PET/CT:	pozitron emissziós tomográfia/ komputer tomográfia (positron emittion tomography/computer tomography)
PFM:	medencefenék-izomzat (pelvic floor muscle)
PFE:	medencefenék-gyakorlatok (pelvic floor exercises)
PFMT:	medencefenék-izomtréning (pelvic floor muscles training)
PFS:	progressziómentes túlélés (progression-free survival)
PHI:	prosztata egészség index (prostate health index)
PI3K:	foszfatidilinozitol 4,5-biszfoszfát 3-kináz (phosphatidylinositol 3-kinase)
PIN:	prosztata intraepiteliális neoplázia
PI-RADS:	prosztata képalkotó-riportáló és adatfeldolgozó rendszer (Prostate Imaging – Reporting and Data System)
PLND:	kismedencei nyirokcsomó disszekció (Pelvic lymph node dissection)

PMS2: mismatch javító endonukleáz (postmeiotic segregation increased 2)
pN: Nyirokcsomó-stádium, patológiai/patológiai nyirokcsomó érték (pathologically lympnode)
PNI: Perineurális invázió
PRECISION: Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image-Guidance
PRLT: PSMA alapú radioligand terápia (PSMA-based radioligand therapy)
PS: teljesítmény státusz (performance status)
PSA: prostata specifikus antigén (prostate specific antigen)
PSA-D: prosztataspecifikus antigén denzitás
PSA-DT: prosztataspecifikus antigén – duplázódási idő (prostate specific antigen-doubling time)
PSAV: prosztataspecifikus antigén velocitás
PSM: pozitív reszekciós felszín (positive surgical margin)
PSMA: prosztataspecifikus membrán antigén (prostate specific membran antigen)
PSMA-PET : prostate-specific membrane antigen positron emission tomography
pT3: patológiai tumorméret 3 (pathologic tumorsize 3)
PTEN: phosphatase és tensin homolog (phosphatase and tensin homolog)
PTSD: poszttraumás stressz zavar (post-traumatic stress disorder)
PZ: perifériás zóna
QLQ-C30: életminőség-kérdőív – C30 (Quality of Life questionnaire C30)
QoL: életminőség (quality of life)
Ra: rádium (radium)
RADAR: Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence
RALP: robot asszisztált laparoscopos radikális prostatectomia (robotic-assisted laparoscopic (radical) prostatectomy)
RANKL: nukleáris faktor-κ B ligand receptor aktivátor (nuclear factor-κ B ligand receptor activator)
RARP: robot asszisztált radikális prostatectomia (robotic-assisted radical prostatectomy)
RB: retinoblasztóma (retinoblastoma)
RCT/RKV: randomizált kontrollált tanulmány/vizsgálat (randomized controlled trial)
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RES: retikuloendoteliális rendszer (reticuloendothelial system)
RET: RET tirozinkináz protoonkogén (Rearranged during transfection)
RP: radikális prostatectomia (radical prostatectomy)
rPFS: radiológiai progressziómentes túlélés (radiological progression free survival)
RPT: radiofarmakon terápia (radiopharmaceutical therapy)
RR: remissziós arány (remission rate)
RRP: retropubikus radikális prostatectomia (retropubic radical prostatectomy)
RS-RARP: Retzius-kímélő robot asszisztált radikális prostatectomia (Retzius-sparing – robot assisted radical prostatectomy)
RT: radioterápia (radiotherapy)
SABR: sztereotaktikus ablatív radioterápia (stereotactic ablative radiotherapy)
SBRT: sztereotaktikus testbesugárzás (stereotactic body radiation therapy)
SD: stabil betegség (stable disease)
SEER: követés, epidemiológia és végső eredmények program (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)
SelectMDX: vizeletalapú uroonkológiai teszt (urine-based urooncological test)
SMD: átlag szórás (standard mean deviation)
SN: szentinel nyirokcsomó (sentinel lymphnode)
SNB: őrszem nyirokcsomó biopszia (sentinel node biopsy)
SOC: standard ellátás (standard of care)
SPECT: egyfoton-emissziós számítógépes metszeti képalkotás (single photon emission computer tomography)
SPECT/CT: Egyfoton-emissziós számítógépes tomográfia/komputertomográfia (single photon emission computer tomography/computer tomography)
SRE: vázrendszerrel kapcsolatos esemény (skeletal related event)
SRP: salvage radikális prosztatektómia (salvage radical prostatectomy)

SRT:	mentő radioterápia (salvage radiotherapy)
STAI:	Spielberger féle állapot és vonás szorongás kérdőív (state-trait anxiety inventory)
SV:	ondóhólyag (vesicula seminalis)
SVI:	vesicula seminális infiltráció (seminal vesicle invasion)
TAB :	teljes (vagy maximális) androgén blokád (azonos CAB) (total androgen blockade)
Tc:	technécium
TD:	teljes dózis (full dosis)
TNM:	tumorméret, nyirokcsomó érintettség, metasztázis (tumor size, lymph node involvement, metastasis)
TRUH:	transzrektális UH
TRUS:	transzrektális ultrahang (transrectal ultrasound) TURP húgycsövön keresztüli prostata resectio (transurethral resection of prostate)
TURP:	húgycsövön keresztüli prostata resectio (transurethral resection of prostate)
TZ:	tranzícionális zóna
UH:	ultrahang
UI:	vizelet-inkontinencia (urinary incontinence)
VMAT:	volumetric modulated arc radiation therapy
VO2:	a működő izmok által felvett oxigén mennyisége (oxigen volumen)
vs.:	versus
WHO:	Egészségügyi Világszervezet (Wold Health Organization)
WPRT:	teljes prosztata sugárkezelés (whole prostate radiotherapy)
WW:	várni és megfigyelni (watch and wait)

Az irányelvben szereplő klinikai vizsgálatok nevének rövidítései

AFFIRM
AFU-GETUG
ALSYMPCA
ARAMIS
ARASENS
ARCHES
ARO 96–02
CHAARTED
COU-AA-301
DART 01
EMPIRE
ENZAMET
GETUG-22
GICOR
HORRAD
IMPACT
LATITUDE
ORIOLE
PACE-B
PEACE-1
PIVOT
PRECISE
PRONOUNCE
PROpel
PROSPER
RAD51D
RADICALS-RT
RAVES
REDUCE
SAKK

SPARTAN
SPCG-5
STAMPEDE
STOPCAP
SWOG
TAX3501
TITAN
USPIO
VISION

3. Bizonyítékok szintje

Jelenleg az EAU GO (Guideline Office) egy módosított bizonyítékok szintje/ajánlási fokozat táblázatot használ az Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (módosítva 2009 márciusában) alapján. [905]
Az EAU irányelvek bizonyítékszintjei

Szint	A bizonyíték alapja
1a	A randomizált vizsgálatok metaanalíziséből származó bizonyítékok
1b	Legalább egy randomizált vizsgálatból származó bizonyítékok
2a	Egy jól tervezett kontrollált, de nem randomizált vizsgálatból származó bizonyítékok
2b	Legalább egy, másfajta, de jól tervezett, „kvázi-kísérleti" vizsgálatból származó bizonyítékok
3	Jól tervezett, de nem kísérleti vizsgálatokból származó bizonyítékok (például összehasonlító tanulmányok, korrelációs tanulmányok és esetleírások)
4	A szakértői csoportok megállapításaiból vagy véleményeiből, illetve elismert szerzőtől származó klinikai tapasztalatokon alapuló bizonyítékok

4. Ajánlások rangsorolása

Minden ajánlást „erősnek vagy „gyengének" kell minősíteni, a legerősebb, klinikailag is releváns adatok figyelembevételével. Szükséges rámutatni az alátámasztására használt bizonyítékok esetleges hibáira, bármely szintű is az adott ajánlás. Az ajánlás megtehető a támogató és tiltó formában is (mellette vagy ellene).
Meg kell jegyezni azonban, hogy az ajánlások osztályozásakor a bizonyítékok és az ajánlás mértéke nem mindig nyilvánvaló. Attól, mert vannak az adott témában elérhető randomizált kontrollált vizsgálatok, az eredmények nem feltétlenül jelentenek „erős" ajánlást, ha módszertani korlátok vannak vagy a közzétett eredmények közötti eltérés szignifikáns.
A magas szintű bizonyítékok hiánya nem feltétlenül zárja ki az „erős" ajánlást, ha jelentős klinikai tapasztalat és szakértői konszenzus áll rendelkezésre.
Abban az esetben is, adható „erős" ajánlás, ha az előny/hátrány egyensúly jelentősen az adott beavatkozás mellett szól.
Lehetnek kivételes helyzetek, amikor a klinikai vizsgálatokat nem lehet elvégezni, etikai vagy egyéb okokból, és ebben az esetben az egyértelmű ajánlások hasznosak a klinikus számára.
Az ajánlások alapjául szolgáló tudományos bizonyítékok minőségét – bár fontos tényező – egyensúlyba kell hozni az előnyökkel és hátrányokkal, értékekkel és preferenciákkal, valamint figyelembe kell venni az ajánlás által létrejött költségvonzatokat is. [905]

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

Az irányelv témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljes körű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris onkoteam) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (lásd Nemzeti Rákellenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú

egyenetlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

2. Felhasználói célcsoport

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató – különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél koraibb ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társzakmák szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további betegutakat – alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelvek ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):	N. Mottet, et al
Cím:	EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022
Tudományos szervezet:	European Association of Urology
Megjelenés adatai:	European Association of Urology Guidlines 2022 edition, ISBN/EAN: 978–94–92671–16–5
Elérhetőség:	EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023–06–13–141145.pdf

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonosító:	002199
Cím:	A prosztatadaganatok nukleáris medicina diagnosztikus és terápiás ellátásáról
Megjelenés adatai:	Egészségügyi Közlöny 2022; 72 (1):170–196
Elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index
Azonosító:	002181
Cím:	Az onkopszichológiai ellátásról
Megjelenés adatai:	Egészségügyi Közlöny 2021, 71 (19): 1955–2007
Elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index
Azonosító:	002198
Cím:	A stressz inkontinencia fizioterápiás kezeléséről
Megjelenés adatai:	Egészségügyi Közlöny 2022; 72 (4):487–509
Elérhetőség:	https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

1. EPIDEMIOLÓGIA ÉS ETIOLÓGIA

1.1. Epidemiológia

A prosztatarák a második leggyakrabban diagnosztizált rákos megbetegedés a férfiak körében; 2020-ban világszerte ~1,4 millió esetet diagnosztizáltak [1, 2]. Magyarországon 100.000 lakosból 135,6 új megbetegedés és 32,2 haláleset volt, amely számok a nemzetközi összehasonlításnál a PCa hazai incidenciáját (ASR: 66,5) a világ-rangsorban a 32-ik, az európaiban a 22-ik; a halálozási rátát (ASR: 13,9) világ-viszonylatban a 29-ik, az európaiban a 13-ik helyre sorolják.
A boncolás során feltárt PCa gyakorisága világszerte nagyjából azonos [3]. A boncolásos adatok szerint a PCa prevalenciája 30 éves kor alatt 5% (95%-os konfidenciaintervallum [KI]: 3–8%). Az esélyhányados (OR) évtizedenként 1,7 (1,6–1,8) ponttal növekszik, és 79 év feletti életkorban eléri az 59%-os prevalenciát (48–71%) [4].
A diagnosztizált PCa incidenciája igen nagy eltérést mutat a különböző földrajzi területek között: a legmagasabb Ausztráliában/Új-Zélandon és Észak-Amerikában (ASR: 111,6, illetve 97,2), Nyugat- és Észak-Európában (ASR: 94,9, illetve 85), ami nagyrészt a PSA alkalmazásának és az öregedő népességnek tulajdonítható. Az incidencia alacsony volt Kelet- és Dél-Közép-Ázsiában (ASR: 10,5, illetve 4,5), [5], valamint Kelet- és Dél-Európában, de itt is folyamatos növekedést mutat [2, 3]. Az incidencia és a betegség stádium szerinti megoszlást biológiai, genetikai és/vagy életmód tényezők határozzák meg, de a szűréssel és diagnózissal kapcsolatos nemzet(köz)i ajánlások is befolyásolják [6].
A halálozási arány világszerte viszonylag kis eltérést mutat, bár az afrikai származású népességekben általában magas (ASR: a Karib-térségben: 29, illetve szubszaharai Afrikában: 14–19), az USA-ban közepes, Ázsiában pedig nagyon alacsony (ASR: Dél-Közép-Ázsiában: 2,9) [2].

1.1.1. Lakossági szűrőprogramok

A prosztatarák szűrést úgy definiáljuk, mint tünetmentes férfiak szisztematikus vizsgálatát ezen daganatos megbetegedés kockázatának kitett személyek azonosítására. Az Európia Unió ajánlása szerint javasolt a prosztatarák szűrőprogram bevezetése az 50 év feletti férfiak számára. Ez a PSA vizsgálaton alapul. Emelkedett érték esetén multiparmetrikus MRI elvégzése szükséges. Amennyiben annak eredménye szignifikáns tumort igazol, PI-RADS 4-es vagy 5-ös eltérést, célzott mintavétel, MRI fúziós prosztata biopszia elvégzése javasolt.
A szűrést általában az egészségügyi hatóságok kezdeményezik, fő célja a prosztatarák okozta halálozás csökkentése, valamint az életminőség fenntartása. Ugyanakkor a szűrés során a lokalizált, nem előrehaladott esetek száma is növekszik, mely miatt a kezdeti PSA-szinthez igazított szűrési stratégia megfontolandó. Azoknál a férfiaknál, akiknél 40 évesen a PSA értéke kisebb mint 1 ng/ml és 60 éves korban ugyancsak kisebb, mint 2 ng/ml, alacsonyabb a prosztatarák okozta halálozás és a metasztázis kialakulásának kockázata. Azon betegcsoportban, ahol magasabb a betegség kialakulásának rizikója, kétévente szükséges, míg a nem veszélyeztetett betegcsoportban akár nyolc évre is kitolható az ismételt vizsgálat. Ugyanakkor a szűrés során figyelembe kell venni az életkilátásokat és a performansz státuszt is. Azon betegeknek, akiknek az életkilátása nem haladja meg a 15 évet, kevésbé valószínű, hogy profitálnak a betegség korai felismeréséből.
A prosztatarák szűrésének két fő alappillére a PSA-vizsgálat és a multiparametrikus MRI. A rektális digitális vizsgálat egyre inkább háttérbe szorul. Önmagában a prosztata fizikális vizsgálata 60% alatti szenzitivitást és specificitást mutat, így önállóan nem értékelhető. Az MRI-vizsgálat és a PSA-meghatározás egyensúlyt teremt az előrehaladott megbetegedések felfedezése és a szükségtelen biopsziák elvégzése között. Amennyiben a PSA-érték 1,5 ng/ml alatti, négy évente, míg 1,5 ng/ml és 2,9 ng/ml értékek között két évente szükséges a rektális digitális vizsgálat.
A prosztatarákszűréskor a legfontosabb szempont a klinikailag szignifikáns daganatok korai stádiumban történő kimutatása. Ugyanakkor a szűrőprogramok megtervezésekor figyelembe kell venni, hogy a klinikailag nem szignifikáns elváltozások felfedezése túldiagnosztizáláshoz, túlkezeléshez vezethet. [906, 907]

1.2. Etiológia

1.2.1. Családi kórtörténet/örökletes prosztatarák

A családi anamnézis és az etnikai háttér összefügg a PCa nagyobb előfordulási gyakoriságával, ami genetikai hajlamra utal [7, 8], de csak egy kis alpopulációjában fordul elő a betegség valódi örökletes formája, és általában hat-hét évvel fiatalabb korban jelenik meg, de a betegség agresszivitása és klinikai lefolyása más szempontból nem tűnik eltérőnek [7, 9], relatív kockázata (RR) a klinikailag jelentős (csPCa) diagnózisnál 2,32 [10]. Az örökletes forma kockázata magasabb, mint a familiáris (≥2 első- vagy másodfokú, PCa-ban szenvedő rokon a családfa ugyanazon oldalán)

vagy például familiáris szindrómák esetén (örökletes emlő- és petefészekrák, illetve a Lynch-szindróma). A magas kockázatú PCa valószínűsége 65 éves életkorban 11,4% szemben az általános populáció 1,4%-os kockázatával [11].

Csíravonal-mutációk és prosztatarák

A teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálatok több mint 100 közös betegségérzékeny lókuszt azonosítottak [12–14]. A klinikai kohorszvizsgálatok a stádiumtól függetlenül a csíravonal-mutációk 15–17%-os arányáról számoltak be a vizsgált génekben *(BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN* és *TP53)*, míg 10,9%-uknál a DNS repair génekben fordulnak elő csíravonalbeli patogén variánsok. A patogén variánsokat leggyakrabban a *BRCA2* (4,5%), a *CHEK2* (2,2%), az *ATM* (1,8%) és a *BRCA1* (1,1%) génben azonosították [15].

107 gén DNS damage repair (DDR) mutációit célzó szűrésen a hordozók aránya 16,2% volt a metasztatikus kasztrációrezisztens PCa (mCRPC) diagnózisának időpontjában [16]. A nem szelektált, metasztatikus PCa-ban szenvedő férfiak körében a DNS repair folyamatokat mediáló gének csíravonal-mutációinak gyakorisága 11,8% volt [17]. A PCa fokozott kockázatával összefüggésbe hozható gének célzott genomelemzése lehetőséget kínálhat a magas kockázatú családok azonosítására [18, 19].

A *BRCA1* és *BRCA2* gént hordozó férfiaknál megerősítették a *BRCA2* és az agresszív PCa közötti összefüggést [20], akik között gyakrabban fordult elő ISUP ≥4. fokozatú betegség, T3/T4 stádium, nyirokcsomó-érintettség és áttét a diagnózis megállapításakor, mint a nem hordozóknál kialakult PCa esetében [21], továbbá a „BRCA- szuszceptibilitás" hordozóinál a helyi terápiát követő kimenetelek rosszabbak voltak, mint a mutációt nem hordozó betegeknél [22]. A *BRCA1/2* és az *ATM* mutáció hordozóinak együttes aránya szignifikánsan magasabb volt a halálos kimenetelű PCa-ban szenvedő betegeknél (6,07%), mint a lokalizált PCa-ban szenvedőknél (1,44%) [23].

Az Identification of Men With a Genetic Predisposition to ProstAte Cancer (IMPACT) vizsgálat, amely a PCa szűrést értékelte 40–69 éves, *BRCA1/2* csíravonal mutációkkal rendelkező férfiaknál (évente, biopszia akkor ajánlott, ha PSA > 3,0 ng/ml), megállapította, hogy 3 évvel a szűrés után a *BRCA2* mutációt hordozóknál nagyobb volt a PCa incidenciája, a diagnózist fiatalabb korban állapították meg, és több klinikailag jelentős tumor volt jelen, mint a mutációt nem hordozóknál [24]. A *BRCA1* mutációk PCa-ra gyakorolt hatása továbbra sem tisztázott. A *BRCA1* hordozók és a *BRCA1*-et nem hordozók között nem mutattak ki különbséget az életkorban vagy a tumor jellemzőiben. Az IMPACT vizsgálat korlátai közé tartozik a mágneses rezonancia képalkotó eljárással (MRI) kapott adatok és a célzott biopsziák hiánya, mivel a vizsgálatot ezek megjelenése előtt kezdték el. A *BRCA1* és *BRCA2* mutációt hordozóknál a PCA gyakorisága szignifikánsan magasabb – az IMPACT eredményeivel ellentétben – a *BRCA1* hordozók körében több mint kétszer olyan magas (8,6%), mint az általános populációban (3,8%) [25].

1.2.2. Kockázati tényezők

Sokféle exogén/környezeti tényező áll kapcsolatban a PCa kialakulásának kockázatával, vagy etiológiai szempontból fontos szerepet játszik a látens PCa-ból a klinikai PCa-ba való progrediálásban [26]. A japán férfiaknál a PCa kockázata alacsonyabb, mint a nyugati férfiaknál, de a Kaliforniába költözöttek kockázata megközelíti az amerikai férfiakét, ami a környezeti vagy étrendi tényezők szerepére utal [27]. Jelenleg azonban nem ismertek hatékony megelőző étrendi vagy farmakológiai beavatkozások.

Anyagcsere-szindróma

Az anyagcsere-szindróma (MetS) egyes összetevői, vagyis a magas vérnyomás (p=0,035) és a 102 cm-t meghaladó derékbőség (p=0,007), szignifikánsan nagyobb PCa-kockázattal járnak; ezzel szemben a MetS ≥3 összetevőjének megléte alacsonyabb kockázattal jár együtt (OR: 0,70, 95%-os KI: 0,60–0,82) [28, 29].

Diabetes/metformin

A metformin alkalmazása és a PCa közötti összefüggés egyelőre tisztázatlan. A populáció szintjén a metformint (de más orális hipoglikémiás szereket nem) szedőknél a PCa alacsonyabb kockázatát állapították meg azokhoz képest, akik soha nem szedtek metformint (korrigált OR: 0,84, 95%-os KI: 0,74–0,96) [30]. A Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) vizsgálatban résztvevő 540 cukorbetegnél a metformin alkalmazása nem mutatott szignifikáns összefüggést a PCa kialakulásával, ezért nem javasolták megelőző kezelésként (OR: 1,19, p=0,50) [31]. A folyamatban lévő Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) vizsgálat a metformin alkalmazását értékeli előrehaladott PCa esetén (K kar) [21].

Koleszterin/sztatinok

14 nagyméretű prospektív vizsgálat metaanalízise nem mutatott ki összefüggést a vér összkoleszterin, a nagy sűrűségű lipoprotein-koleszterin, illetve az alacsony sűrűségű lipoprotein-koleszterin szintje és az általános PCa vagy a magas fokozatú PCa kockázata között [28]. A REDUCE vizsgálat eredményei sem igazolták a sztatinok PCa-kockázatot megelőző hatását [29].

Obezitás

A REDUCE vizsgálatban végzett többváltozós elemzések szerint az obezitás az alacsony fokozatú PCa alacsonyabb kockázatával (OR: 0,79, p=0,01), de a magas fokozatú PCa emelkedett kockázatával (OR: 1,28, p=0,042) járt együtt [32]. Úgy tűnik, hogy ezt a hatást elsősorban a magasság/testtömegindex (BMI) környezeti tényezői magyarázzák, nem pedig a genetikailag meghatározott nagyobb testmagasság vagy magasabb BMI [33].

Étrendi tényezők

Számos étrendi tényező és a PCa közötti összefüggést vizsgáltak, egyelőre azonban nagyon kevés megfelelő minőségű bizonyíték áll rendelkezésre (1. táblázat).

1. táblázat: Legfontosabb étrendi tényezők, amelyeket összefüggésbe hoztak a PCa-val [34–49]

Alkohol	A magas alkoholfogyasztás, de az alkoholtól való teljes tartózkodás is összefüggésbe hozható a PCa és a PCa-specifikus halálozás magasabb kockázatával [34]. Egy metaanalízis dózis-válasz összefüggést mutatott ki az alkohol és a PCa között [35].
Kávé	A kávéfogyasztás a PCa alacsony kockázatával függhet össze; a legnagyobb mennyiséget fogyasztó csoportban az összevont RR 0,91 volt [36].
Tejtermékek	A tejtermékekből származó magas fehérjebevitel és a PCa kockázata között gyenge korrelációt találtak [37].
Zsírok	Nem találtak összefüggést a hosszú láncú többszörösen telítetlen omega-3 zsírsavak bevitele és a PCa között [38]. A sült ételek fogyasztása és a PCa kockázata között kapcsolat állhat fenn [39].
Paradicsom (likopinok/ karotének)	A metaanalízisek szerint a paradicsom (főleg a főtt paradicsom) és a likopinok fogyasztása kedvező hatással lehet a PCa előfordulására [40, 41]. A likopint placebóval összehasonlító randomizált, kontrollált vizsgálatok nem mutatták ki a PCa előfordulási gyakoriságának jelentős csökkenését [41].
Hús	Egy metaanalízis nem mutatott ki összefüggést a vörös vagy feldolgozott húsok fogyasztása és a PCa között [42].
Szója (fitoösztrogének [izoflavonok/ kumesztánok])	Egy metaanalízisben a fitoösztrogénbevitel szignifikáns összefüggést mutatott a PCa alacsonyabb kockázatával [43]. A teljes szójafogyasztás összefüggésbe hozható a PCa alacsonyabb kockázatával, de az előrehaladott betegség fokozott kockázatával is [44, 45].
D-vitamin	U-alakú összefüggést figyeltek meg, amelyben mind az alacsony, mind a magas D-vitamin-koncentráció együtt járt a PCa fokozott kockázatával; ez az összefüggés még erősebb volt a magas fokozatú betegség esetében [45, 46].
E-vitamin/szelén	Fordított összefüggését találtak a vér, de főleg a köröm (hosszú távú expozíciót tükröző) szelén-szintje és az agresszív PCa kialakulása között [47, 48]. A szelén- és E-vitamin-pótlás azonban nem befolyásolta a PCa incidenciáját [49].

Hormonkészítmények

5-alfa-reduktáz inhibitorok (5-ARI-k)

Bár úgy tűnik, hogy az 5-ARI-k képesek megelőzni vagy késleltetni a PCa kialakulását (~25%, csak az ISUP 1. fokozatú betegség esetében), ezt a kezeléssel kapcsolatos mellékhatásokkal, valamint a magas fokozatú PCa potenciálisan megnövekedett kockázatával összevetve kell mérlegelni, bár úgy tűnik, ezek nem befolyásolják a PCa-val összefüggő halálozást [50–53]. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) a rendelkezésre álló 5-ARI-k egyikét sem hagyta jóvá kemoprevencióra.

Tesztoszteron

A tesztoszteronpótló készítményeket szedő hypogonadalis férfiaknál nem magasabb a PCa kockázata [54]. Egy összesített elemzés azt mutatta, hogy a szabad tesztoszteron nagyon alacsony koncentrációjával (a legalacsonyabb 10%) rendelkező férfiaknál a PCa kockázata az átlagnál alacsonyabb (OR: 0,77) [55].

Egyéb lehetséges kockázati tényezők

A gyulladásos bélbetegségben szenvedő férfiaknál szignifikánsan magasabb volt az ISUP ≥2. fokozatú Pca aránya (relatív hazárd [HR]: 4,04), mint az általános populációban [56]. A kopaszodás a PCa-halálozás magasabb kockázatával járt együtt [57]. A gonorrhoea fertőzés szignifikáns összefüggést mutatott a PCa magasabb előfordulási gyakoriságával (OR: 1,31, 95%-os KI: 1,14–1,52) [58]. A munkahelyi expozíció is szerepet játszhat: egy metaanalízis kimutatta, hogy az éjszakai műszakban dolgozóknál magasabb a PCa kockázata (2,8%, p=0,030) [59]. Az aktív dohányzás a PCa halálozásának fokozott kockázatával (RR: 1,24, 95%-os KI: 1,18–1,31), valamint agresszív tumorjellemzőkkel és rosszabb prognózissal járt együtt, még a leszokás után is [60, 61]. Egy kadmiummal (Cd) kapcsolatos metaanalízis pozitív összefüggést talált (a kockázat nagysága a heterogenitás miatt ismeretlen) a magas Cd-expozíció és a PCa kockázata között a munkahelyi expozíció vonatkozásában, de ez az összefüggés nem volt megfigyelhető a nem munkahelyi expozíció esetében, ami vélhetően a munkahelyi expozíció során fennálló magasabb Cd-szintnek tulajdonítható [62]. A humán papillomavírus 16-os típusára pozitív férfiaknál magasabb lehet a betegség kialakulásának kockázata [63]. A xenoösztrogén rovarölő szer, a klórdekon plazmakoncentrációja összefügg a PCa kockázatának növekedésével (OR: 1,77 a kimutatási határ feletti értékek legmagasabb tercilisére) [64].

Az ultraibolya sugárzásnak való expozíció csökkentette a PCa kockázatát (HR: 0,91, 95%-os KI: 0,88–0,95) [65]. Egy áttekintés kismértékű, de védő hatást igazoló összefüggést talált a körülmetélés és a PCa között [66]. Az ejakuláció nagyobb gyakorisága (havi ≥21 alkalom szemben a havi 4–7 alkalommal) a PCa 20%-kal alacsonyabb kockázatával járt együtt [67].

Számos más, korábban a PCa nagyobb kockázatával összefüggésbe hozott tényező hatását cáfolták, ideértve a vasectomiát [68] és a beteg által jelentett aknét is [69]. Egyelőre ellentmondásos adatok állnak rendelkezésre az aszpirin vagy a nem szteroid gyulladáscsökkentők használatáról és a PCa, illetve a halálozás kockázatáról [70, 71]

Az eddig kapott adatok nem támasztják alá az egyes (étrendi és egyéb) tényezők és a PCa kialakulása közötti ok-okozati összefüggést, ezért egyelőre nem lehet hatékony megelőző stratégiákat javasolni.

1.2.3. Az epidemiológiai és etiológiai bizonyítékok összefoglalása

Az epidemiológiai és etiológiai bizonyítékok összefoglalását a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat: Az epidemiológiai és etiológiai bizonyítékok összefoglalása [7–71]

A bizonyítékok összefoglalása	Szint
A prosztatarák komoly egészségügyi problémát jelent a férfiak körében, amelynek incidenciája elsősorban az életkorral függ össze.	**3**
A genetikai tényezők összefüggnek a(z agresszív) PCa kockázatával.	**3**
Számos étrendi/exogén/környezeti tényezőt hoztak összefüggésbe a PCa előfordulási gyakoriságával és prognózisával.	**3**
A szelén- vagy E-vitamin-pótló készítményeknek nincs kedvező hatásuk a PCa megelőzésében.	**2a**
A tesztoszteronpótló készítmények nem növelik a PCa kockázatát hypogonadalis férfiaknál.	**2**
Nem léteznek egyértelmű adatok, amelyek alátámasztanák a PCa kockázatának csökkentésére alkalmas specifikus megelőző vagy étrendi intézkedéseket.	**1a**

2. PATOLÓGIA

2.1. A prosztata-tűbiopsziák patológiai feldolgozása, értékelése és leletezése

Feldolgozás

Ajánlás1

Az orientálva és külön tároló edénybe érkezett tűbiopsziákat külön-külön kazettában kell feldolgozni. A feldolgozás során rögzíteni kell a minták számát és hosszát. (erős) [72–75]

Nem fogadható el a különböző lokalizációból származó hengerek közös kazettába helyezése [72]. A minták feldolgozása egyszerű, csupán a hengerek mérését és kazettába helyezését foglalja magába, amelyet asszisztens is végezhet. Az optimális feldolgozás érdekében minden kazettába lehetőség szerint egy, legfeljebb három mintát szabad behelyezni, amelyek lelapításához szivacsot vagy papírt lehet használni [73, 74]. A kis léziók kimutatásának optimalizálása és a stádiummeghatározás pontosságának javítása érdekében a paraffin blokkokat három szinten kell lemetszeni, és a közbeeső festetlen metszeteket meg lehet tartani immunhisztokémiai (IHC) vizsgálathoz [75].

Mikroszkópia és leletkészítés

Ajánlás2

A Gleason-score-t és grade group besorolást javasolt biopsziás helyenként és globálisan, valamint a magas fokozatú carcinoma százalékos arányát globálisan megadni. (erős) [76–83]

A Gleason-score kiszámításakor a hengerek legnagyobb területét elfoglaló és a legmagasabb pontszámú mintázatok összegét adjuk meg [76]. Tűbiopsziás mintában Gleason 2 mintázat nem elfogadott, vagyis a legalacsonyabb érték a Gleason 3 lehet]76]. A Gleason-score így a legjobban differenciált tumor esetén 3+3=6 lehet. Tercier mintázatot tűbiopsziás mintán nem alkalmazunk. Ha egy minor, rosszabbul differenciált mintázat – Gleason 4 vagy 5 – akár <5%-át is érinti a hengereknek, azt másodlagos mintázatként kell értékelni [78–82].

Összesen 5 grade csoportot különítenek el (3. táblázat), amelyek jelentős túlélésbeli különbséget mutatnak [76–83]. A grade group 1 csoportba sorolt Gleason-score 3+3=6 tumorok szinte soha nem adnak áttétet, alacsony rizikócsoportba tartoznak. A grade group 2–3 tumorok annak ellenére, hogy azonos a Gleason-score-ral rendelkeznek, eltérően viselkednek. A grade group 4 csoportba tartozó daganatok annak ellenére, hogy heterogén csoport Gleason-score szempontjából, hasonló biológiai viselkedést mutatnak [83].

3. táblázat: Grade group meghatározás [91–92]

Grade group	Gleason mintázat	Gleason mintázat összesen (score)
1	3 + 3	6
2	3 + 4	7
3	4 + 3	7
4	4 + 4, 3 + 5, 5 + 3	8
5	4 + 5, 5 + 4, 5 + 5	9, 10

A közelmúltban megjelent publikációk megerősítették, hogy a globális grade group némileg hatékonyabban alkalmazható a prosztatektómia grade group-jának és a biokémiai recidíva előrejelzésében [78, 82, 83].

Ajánlás3

Adenocarcinoma jelenléte esetén meg kell adni a tumor típusát és altípusát, illetve jelezni a cribriform mintázat jelenlétét vagy hiányát. (erős) [79]

Intraduktális carcinoma felismerése is lényeges a prognózis meghatározása szempontjából. Mivel az intraduktális carcinoma két betegséget jelöl (invazív ACC ép duktuszok beszűrésével, azok dilatációjával, illetve valódi in szitu-intraduktális karcinóma, ezen különbségeket is fel kell tüntetni a leletben [78, 81]. Neuroendokrin carcinoma jelenléte – akár a teljes tumorként, akár adenocarcinoma mellett – szintén meghatározandó. Amennyiben ductalis adenocarcinoma komponens jelen van, akkor azt is jelezni kell. Mivel a cribriform mintázat lényeges prognózist meghatározó tényező, ennek feltüntetése is szükséges a leletben [79].

Ajánlás4

A leletnek tartalmaznia kell, biopsziás helyenként megadva a carcinoma méretét (mm-ben vagy százalékban) és az érintett hengerek számát. (gyenge) [72]

Az egyik legfontosabb szövettani paraméter a terápiás terv felállításakor a tumor pozitív hengerek száma [72].

A Gleason-score és a grade group mellett a szisztematikus (nem célzott) mintákban a tumor által elfoglalt terület mintánkénti nagysága és a tumor mennyisége a legerősebb prognosztikai faktor [76, 83]. Szoros összefüggést mutat a prosztatektómiás mintában észlelt patológiai stádiummal, a terápiás válasszal, illetve a terápia megválasztásában is fontos szerepe van. A tumor mennyiségi meghatározásának legelfogadottabb módja a tumor biopsziás helyenkénti százalékos arányának, vagy lineáris hosszának megadása a vizsgált henger területéhez, illetve lineáris hosszához viszonyítva [76].

A tumor gócok lineáris hosszának mérésekor nehézséget okozhatnak a multifokális megjelenésű tumorgócok, közöttük ép területekkel. A tumor kiterjedését a tűbiopsziában, amennyiben daganatos és nem daganatos területek váltakoznak egymással, megadhatjuk úgy, hogy az első tumoros fókusztól az utolsóig terjedő hosszt adjuk meg, az ép szakaszokat is belemérve. Ez az ajánlások alapján jobban korrelál a klinikai kiterjedéssel, mintha egy hengeren belül külön-külön összeadjuk a tumoros szakaszok hosszát [73–76]. Ilyen esetekben a lineáris hossz mérhető az egyes gócok hosszának összeadásával, vagy a gócok legtávolabbi széleinek távolságával. A megfelelő módszert illetően nincs teljes konszenzus az irodalomban, de amennyiben nagyobb távolság van a két vagy több góc között, például a henger két végén elhelyezkedő daganatos fókuszok, akkor javasolt leírni, hogy a henger két nem folytatólagos tumor gócot tartalmaz, amelyek hossza együttesen "x" mm, vagy megadni, hogy a tumor által érintett terület a henger területének hány százaléka. A minél pontosabb quantitáláshoz javasolt az egyes hengereket, illetve a hengereken belül a tumor által érintett területet külön-külön lemérni [82].

Ajánlás5

Ha jelen van, a leletben jelezni kell az extraprosztatikus terjedés, lymphovascularis invázió, vesicula seminalis invázió és perineuralis invázió jelenlétét. (erős) [75]

A prosztata állományán belül extrém ritkán található zsírszövet, így a tűbiopsziákban megfigyelhető zsírszövet daganatos infiltrációját mindig extraprosztatikus terjedésnek kell tekinteni [75, 82]. Az extraprosztatikus terjedés biopsziában ritka, általában előrehaladott stádiumú, magas grádusú tumorokban látható. A leletben rögzíteni kell, mivel a TNM rendszer szerint a tumor ilyenkor legalább pT3a stádiumú [75]. A ganglionok daganatos érintettsége is csak akkor jelent extraprosztatikus terjedést, ha azok zsírszövetben helyezkednek el [75]. A harántcsíkolt izom infiltrációja nem jelent extraprosztatikus terjedést, mivel a prosztata elülső felszínén és az apex területén a harántcsíkolt izomrostok a prosztata strómájával keverednek [75, 82].

A tűbiopsziába kerülő vesicula seminalis, illetve duktus ejakulatoriusz részletek megbízhatóan nem különböztethetők meg. Mivel az utóbbi érintettsége nem jelent lokálisan előrehaladott betegséget, így a leletben ajánlott a „vesicula seminalis/ductus ejaculatorius invázió" kifejezést használni [83].

A perineurális invázió (PNI) definíciója: daganatsejtek jelenléte az idegrostok között, az idegek körül (a körfogatának legalább harmadát érintve), vagy azok mentén [74, 75]. A PNI pontos prognosztikai jelentősége prosztata biopsziákban máig tisztázatlan. Az irodalom adatai ellentmondóak, de a vizsgálatok alapján összességében elmondható, hogy előrehaladott betegségben, ahol a perineuralis invázió gyakori, feltehetően nincs klinikai jelentősége, ilyen esetek bioptátumaiban célzott keresésére nincs szükség [76]. Lokalizált tumorokban az aktív surveillance és az aktív kezelés közti választást befolyásolhatja, emiatt aktív surveillance lehetősége esetén célzott keresése javasolt [76]. Mivel az utóbbi idők tanulmányai a perineuralis invázió független prognosztikai jelentőségét erősítik, a nemzetközi ajánlások szerint (ICCR, CAP) a patológiai leletben való szerepeltetése ajánlott [82].

Ajánlás6

Az MRI-célzott biopsziák esetében, amelyek több mintából állnak, az összesített (vagy kompozit) grade group-ot és magas fokozatú carcinoma százalékos arányát minden egyes célzott lézióra külön kell megadni. (erős) [82]

A célzott biopsziákban általában nagyobb a tumorszövet hossza, mint a standard biopsziákban, és az ezekben látható tumor tulajdonságai jobban korrelálnak a prosztatektómiában látható paraméterekkel (tumorméret, extraproszatikus terjedés, Gleason.score) [82, 83].

Ajánlás7

Carcinomára negatív, MRI-célzott biopszia esetén, ha jelen van, meg kell adni a specifikus jóindulatú elváltozást (például fibromuscularis hyperplasia vagy granulomatosus gyulladás). (erős)

Előfordulhat, hogy multiparametrikus prosztata MRI vizsgálaton gyulladás vagy granuloma összetéveszthető prosztata carcinomával, ezért ezen elváltozások leletbe foglalása segíthet megmagyarázni az MRI-vizsgálat esetleges fals pozitív eredményét [73, 82, 83].

Ajánlás8

Prosztatabiopszia leletezésekor szabad szöveg helyett sablon alapú leletet kell alkalmazni, amelynek az alábbi paramétereket kell tartalmaznia. (erős) [76–83]

Prosztatabiopszia leletsablon *(a szövethengerek oldalanként egy tároló edényben érkeznek)*

Szövettani altípus: …..adenocarcinoma
Histológiai grádus -
A Gleason-score a daganat egésze alapján került megállapításra.
Elsődleges Gleason-grádus:
Másodlagos Gleason-grádus:
Gleason-score: Grade group:
High-grade (Gleason 4 vagy 5 százalékos aránya) komponens aránya:
Cribriform 4-es mintázat: jelen van/ nincs
Pozitív hengerek száma: –
Jobb oldal:
Bal oldal:
A daganat kiterjedése: –
Jobb oldal:
Szövethengerek hossza: …… mm; tumorszövet hossza:
A tumor az alapállomány %-át infiltrálta.
Bal oldal:
Szövethengerek hossza: …… mm; tumorszövet hossza:
A tumor az alapállomány %-át infiltrálta.
Extraprostaticus propagation (EPE): nincs / jelen van
Lymphovascularis terjedés: nincs (L0) / jelen van (L1)
Vérér invázió: nincs (V0) / jelen van (V1)
Perineuralis terjedés: nincs (Pn0) / jelen van (Pn1)
Intraductalis carcinomas komponens: nincs (IDC-) / jelen van (IDC+)
Immunhisztokémiai vizsgálatok – (*opcionális*)
Egyéb megjegyzések: *például: terápiás hatás vagy egyéb patológiai eltérések*
Diagnózis: ... adenocarcinoma, Gleason-score: +=, grade group /V. *[Opcionálisan a daganat jellemzői, illetve a terjedések feltüntethetők Pn0, L0, V0, EPE-, IDC-].*

Ajánlás9

Prosztatabiopszia leletezésekor szabad szöveg helyett sablon alapú leletet kell alkalmazni, amelynek az alábbi paramétereket kell tartalmaznia. (erős) [76–83]

Prosztatabiopszia leletsablon *(a szövethengerek külön tároló edényben és jelölten érkeznek)*

Szövettani altípus: ... adenocarcinoma
Tumort tartalmazó szövethengerek: – *(fel kell tüntetni a Gleason-score-t, a grade group-ot, a tumor szövet hosszát, a szövethengerek hosszát és a tumorszövet százalékos arányát)*
Jobb oldal: – *(a hengerek lokalizációját részletezni kell, például: jobb apicális)*
Bal oldal: – *(a hengerek lokalizációját részletezni kell, például: bal apicális)*
Végleges grádus: –
Gleason-score: Grade group:
High-grade (Gleason 4 vagy 5 százalékos aránya):
Cribriform 4-es mintázat: jelen van / nincs
Extraprostaticus propagation (EPE): nincs / jelen van
Lymphovascularis terjedés: nincs (L0) / jelen van (L1)

Vérér invázió: nincs (V0) / jelen van (V1)
Perineuralis terjedés: nincs (Pn0) / jelen van (Pn1)
Intraductalis carcinomas komponens: nincs (IDC-) / jelen van (IDC+)
Immunhisztokémiai vizsgálatok – (*opcionális*)
Egyéb megjegyzések*: például: terápiás hatás vagy egyéb patológiai eltérések*
Diagnózis: adenocarcinoma, Gleason-score: +=, grade group /V. *[Opcionálisan a daganat jellemzői, illetve a terjedések feltüntethetők Pn0, L0, V0, EPE-, IDC-].*

2.2. A transzuretrális prosztatabiopsziák (TURP) és enukleációs specimen (adenomectomia) patológiai feldolgozása, értékelése és leletezése

Feldolgozás

Ajánlás10
A transzuretrális bioptátumok tömegét le kell mérni. A feldolgozásra, beágyazásra kerülő blokkok mennyiségét ez határozza meg. (erős) [84–87]
A formalinban fixált, 5–10 mm átmérőjű szövetfragmentumok együttes tömegét le kell mérni. 12 grammig a preparátum egészét fel kell dolgozni 6–8 blokkban [84]. Efölött 5 grammonként további 1 blokk indítása szükséges [84]. A kiválasztás véletlenszerűen történik, de a sárgás, tömöttebb szövetdarabok feldolgozása javasolt, az indítást végezheti asszisztens [85]. Ha a szövettani értékelés során kis kiterjedésű (kevesebb, mint 5%) karcinóma igazolódik, nem szükséges a teljes specimen beágyazása, ugyanis az így nyert információk nem befolyásolják a daganat Gleason-score-ját, illetve volumenét [86, 87]. Teljes beágyazásra csak magas kockázatú, vagy hatvan év alatti beteg esetén lehet szükség [86].

Ajánlás11
Az enukleációs specimen (adenomectomia) tömegét le kell mérni, a szélek festése nem szükséges. (erős) [84–86]
A prosztatarészlet tömegét le kell mérni [85, 86]. A reszekciós szélek festékjelölésétől el lehet tekinteni, mivel nem radikális műtétről van szó. A daganatra gyanús, tömöttebb, sárgább területek indítása indokolt. A blokkok mennyiségét a transzuretrális biopsziához hasonlóan a minta tömege határozza meg [84].
Mikroszkópia és leletkészítés

Ajánlás12
A szövettani leletben meg kell adni a beavatkozás jellegét (TURP, adenomectomia), a daganat szövettani típusát, adenocarcinoma esetén a Gleason score-t, a grade group besorolást, valamint az intraductalis és/vagy cribriform carcinoma jelenlétét vagy hiányát. (erős) [88–104]
A Gleason-score kiszámításakor a tűbiopsziához hasonlóan a fragmentumok legnagyobb területét elfoglaló és a legmagasabb pontszámú mintázat összegét adjuk meg. Tercier mintázatot TURP mintán nem alkalmazunk [88–104]. Ha egy minor, rosszabbul differenciált mintázat – Gleason 4 vagy 5 – akár <5%-át is érinti a szövetrészleteknek, azt másodlagos mintázatként kell értékelni [100–102]. A grade csoportokat a tűbiopsziához hasonlóan adjuk meg. Gleason 4 mintázat esetén a cribriform mirigyek, illetve az intraductalis carcinoma jelenléte prognosztikus tényező, ezek megadása szükséges [103, 104].

Ajánlás13
Malignus daganat esetén meg kell adni a tumorszövet százalékos mennyiségét. (erős) [105–110]
TURP minta esetén a prosztata szövet daganat által érintett becsült százalékát meg kell adni [105]. Ajánlott az 5%-nál kevesebb, 10%, illetve a további 10%-onként emelkedő értékek használata. Az összes, és a tumorosan érintett fragmentumok száma opcionálisan megadható [106].
Enukleáció (adenomectomia) esetén szintén a daganat által érintett terület becsült százalékát kell megadni. A tumoros góc, esetleges domináns góc mm-ben mért mérete is jelezhető a leletben [107–110].

Ajánlás14

Amennyiben megfigyelhető, a leletben meg kell adni az extraprosztatikus terjedés, vesicula seminalis invázió, lymphovascularis invázió, és perineuralis invázió jelenlétét. (erős) [111–114]

A nem radikális jellegű műtétek miatt az extraprosztatikus zsír, vesicula seminalis részlet ezen specimenekben ritkán észlelhető, viszont daganat pozitivitásuk esetén ezt jelezni kell [111, 112]. A lymphovascularis invázió és a perineurális terjedés gyakoribb jelenségek, ezeket is tüntessük fel a leletben [113, 114].

Ajánlás15

A prosztata szövetben észlelt kísérő, döntően nem daganatos elváltozásokat opcionálisan lehet jelezni a leletben. (gyenge) [108]

A high-grade intraepithelialis neoplasia (high-grade PIN) és az atípusos adenomatozus hiperplázia (adenózis) daganat prekurzorok lehetnek, jelenlétük feltüntethető [108]. Az esetleges gyulladásos elváltozások típusuk megjelölésével (például granulomatózus) említhetők [108].

Ajánlás16

A leletben fel kell tünteni a TNM stádiumot. (erős) [87]

A daganat stádiumát az AJCC aktuális (8. kiadás) ajánlásai alapján kell megállapítani [87]. Mivel a beavatkozások nem radikális jellegűek, a T stádiumot p prefixum nélkül kell megadni [87]. Ez a daganat kiterjedésétől függően, 5%, vagy az alatt T1a, 5% felett T1b lehet [87]. Extraprosztatikus terjedés észlelése esetén (extrém ritka) T3a, vagy T3b stádium lehetséges [87].

Ajánlás17

TURP/enukleáció (adenomectomia) leletezésekor szabad szöveg helyett sablon alapú leletet kell alkalmazni, amelynek az alábbi paramétereket kell tartalmaznia. (erős) [84–114]

TURP/enukleáció (adenomectomia) leletsablon
Szövettani altípus: … *adenocarcinoma, ductalis adenocarcinoma, kissejtes carcinoma stb.*
Elsődleges Gleason-grádus:
Másodlagos Gleason-grádus:
Gleason-score: , grade group:
High-grade (Gleason 4 vagy 5 százalékos aránya):
Cribriform 4-es mintázat: jelen van / nincs
A tumor becsült százalékos kiterjedése: …% (TURP)
A pozitív fragmentumok száma (TURP):
Az összes fragmentum száma (TURP):
A tumor becsült százalékos kiterjedése (enukleáció/adenomectomia):…%
Extraprostaticus terjedés (EPE): nincs / jelen van (amennyiben az anyagban felismerhető)
Vesicula seminalis invasio: nincs / jelen van (amennyiben az anyagban felismerhető)
Lymphovascularis terjedés: nincs (L0) / jelen van (L1)
Vérér invázió: nincs (V0) / jelen van (V1)
Perineuralis terjedés: nincs (Pn0) / jelen van (Pn1)
Intraductalis carcinomas komponens: nincs (IDC-) / jelen van (IDC+)
Diagnózis: … adenocarcinoma, … gócú tumor. Gleason-score: , grade group: . T… . [Addicionálisan a terjedések rövidítve feltüntethetők, például: V0, L0, Pn0, IDC-].

2.3. A radikális prosztatektómia patológiai feldolgozása, értékelése és leletezés

A radikális prosztatektómia során vett minták feldolgozása.

Ajánlás18

A radikális prosztatektómiával eltávolított prosztatát, a felszínének befestése után a hagyományos vagy makroblokkokban, lehetőség szerint teljes egészében fel kell dolgozni, amely során az apexet és a bázist a „konizációs" módszerrel, szagittális vagy radiális metszéssel kell indítani. (erős) [115–120]

Első lépés a preparátum felszínének festése, amely lehetőség szerint oldalanként eltérő legyen, de több mint kettő szín használata is megengedett [115]. Ecetsavval történő impregnálás vagy a minta hőkezelése segíti a festékek felszínhez

történő rögzülését. A festést célszerű a specimen közepén kezdeni, ezzel megakadályozható, hogy a festékek a jelölni kívánt felszíneken túlcsorduljanak. A következő lépés a preparátum makroszkópos leírása, a prosztata méreteinek három dimenzióban történő megadása, illetve tömegének lemérése [116]. Adott esetben a prosztata térfogata is megállapítható, amelyhez egy vízzel feltöltött és kalibrált mérőedény szükséges. Az ondóhólyagokat a mirigyről le kell választani. Rögzíteni kell az ondóhólyagok legnagyobb átmérőjét és le kell írni az egyéb eltéréseket is (például: sérült reszekciós felszín stb.). Ezek után következik a preparátum felvágása, amelyhez legalább 10–15 cm hosszúságú, kellően éles kést kell használni, továbbá érdemes a speciment függőlegesen kitámasztani. Elsőként az apexet kell leválasztani a mirigyállományról, majd ezt „konizálni" kell. Az így készített szeletek lehetővé teszik a teljes apikális reszekciós felszín vizsgálatát. A következőkben a prosztatából 4 mm vastagságú szeleteket kell készíteni egészen addig, amíg el nem érünk a bázisig, amit az apexhez hasonlóan kell feldolgozni, így az egész bazális (hólyag felé tekintő) reszekciós sík is vizsgálható lesz [117]. Végezetül az ondóhólyagokat is felszeleteljük és kazettába helyezzük. Ha van rá lehetőség, javasolt a szeletek fotódokumentálása. Javasolt a makroblokkok használata, ugyanis a daganat makroszkóposan nem mindig egyértelmű, továbbá a makrometszetek észleletei összevethetők a radiológiai és a fizikális vizsgálati eredményekkel is. Hátrány azonban, hogy a makroblokkokhoz speciális mikrotóm, képzett asszisztencia, valamint extra nagyméretű tárolók szükségesek. További hátrány, hogy amennyiben immunhisztokémiai vizsgálatra van szükség, a kérdéses területet a makroblokkból ki kell vágni, hogy a szövetrészlet hagyományos blokkba kerülhessen, mivel az immunhisztokémiai vizsgálat hagyományos blokkra méretezett automatákban történik. Hagyományos kazetták felhasználásával a prosztatát teljesen vagy pedig részlegesen dolgozhatjuk fel. Előbbi előnyei egyeznek a makroblokkos technikáéval, nyilvánvaló hátránya viszont a sok blokk készítéséből fakadó többletmunka és költségek. Javasolt a teljes beágyazás és makroblokk technika [118–120].

Mikroszkópia és leletkészítés

Ajánlás19

A szövettani leletben javasolt megadni a szövettani típust, a Gleason-score-t, a grade group-ot (kivéve, ha a terápiával kapcsolatos szövettani elváltozások miatt ez nem megadható), valamint az intraductalis és/vagy cribriform carcinoma jelenlétét. (erős) [121–130]

A legerősebb prognosztikai jelentősége betegség lefolyását és kezelésre adott választ tekintve a radikális prosztatektómiák esetén a Gleason-score alapú, módosított 2014-es ISUP grade group szerinti csoportosításnak van [121]. Radikális prosztatektómiás specimen esetén törekedni kell a daganat Gleason-score-jának minél alaposabb megállapítására, viszont a végső Gleason-score-t és a grade group-ot a domináns góc alapján kell megállapítani [122–125]. Abban az esetben például, ha van egy nagyobb GS 3+3=6 és egy kisebb 4+4=8 nodulus, az átlagos score 3+4=7 lenne, azonban a daganat várható biológiai viselkedését a magasabb fokozatú góc határozza meg [126]. Tercier mintázatot csak prosztatektómiás mintán kell megadni akkor, ha egy noduluson belül van egy harmadik mintázat, ami magasabb, mint az elsődleges és másodlagos mintázat, de a teljes terület <5%-át foglalja el. Ha a harmadik leggyakoribb mintázat a legmagasabb és a teljes tumor >5%-ára terjed, akkor ezt tekintjük másodlagos komponensnek [127, 128]. Például 50% 4-es mintázat, 30% 3-as mintázat és 20% 5-ös mintázat esetén a GS 4+5=9. A tercier Gleason-mintázat általában magasabb patológiai stádiummal és gyakoribb biokémiai relapszussal jár, mint az azonos Gleason-score tercier mintázat nélkül [103]. A harmadlagos mintázat helyett javasolt a minor high-grade komponens megnevezés és a Gleason grade group „+" jelölése (például Gleason-score: 4+3=7, tercier komponens: 5-ös mintázat, Grade group 3+, minor high-grade komponenssel).

Szét kell választani azokat a tumorokat, amelyek Gleason-score 7-tel rendelkeznek, ugyanis a Gleason-socre 3+4 és a Gleason-score 4+3 daganatok eltérően viselkednek klinikailag [129, 130]. Ez az elkülönítés a grade group megállapításánál egyértelműen megjelenik. Ezen túlmenően az irodalmi adatok szerint a cribriform mirigyek jelenléte rossz prognózissal társul, ezért ezeket a leletben fel kell tüntetni, továbbá javasolt, de nem kötelező a cribriform terület nagyságának a megadása is [130].

Előzetes hormon vagy kemoterápia megváltoztathatja a Gleason-score-t, ezért a terápiás hatás jelenlétéről a leletben szintén nyilatkozni kell [128–130].

Hasonlóan a biopsziákhoz prosztatektómia esetén is meg kell állapítani a grade group-ot, amely a daganatokat öt kategóriába sorolja. Ez a már megállapított Gleason-score alapján történik (3. táblázat).

Ajánlás20

Meg kell adni a daganat stádiumát és a sebészi szél állapotát; ha jelen van, az extraprostaticus terjedés elhelyezkedését és kiterjedtségét (fokális vagy nem fokális), a hólyagnyak inváziót, a vesicula seminalis invázió oldaliságát, valamint a pozitív sebészi szélek elhelyezkedését és hosszát. (erős) [131–137]

Az extraprosztatikus terjedés (extraprostatic extension; EPE) azt jelenti, hogy a daganat a prosztatán túlterjedt és beszűrte a környező szöveteket [131]. EPE jelenlétekor pT3a stádiumú betegségről van szó, ezért megállapításakor körültekintőnek kell lenni, az esetleges alul vagy túl kezelések elkerülése végett. EPE három eltérés valamelyikének fennálltakor mondható: 1. periprosztatikus zsírszöveti invázió (közvetlen tumorsejt és zsírsejt kapcsolat áll fenn), 2. perineurális terjedés a prosztataállományon túl, 3. illetve akkor, ha a tumorszövet a szerv képzeletbeli anatómiai határain nyilvánvalóan kívül helyezkedik el [131]. A bazális reszekciós sík mentén elhelyezkedő EPE megjelenése hasonló az apikális és az anterior felszínekéhez. Ezen a területen a daganat a hólyagnyakra is ráterjedhet [132]. Az EPE felismeréséhez célszerű a metszeteket kisnagyításon végigpásztázni, majd a gyanús területeket nagyobb nagyítással is áttekinteni. Az EPE lehet fokális vagy nem fokális, amelyet szemikvantitatív módon állapíthatunk meg. Fokális EPE-ről beszélünk, ha a prosztata-parenchymán kívüli mirigyek legfeljebb kettő metszetben vannak jelen és csak egy nagynagyítású látóteret töltenek ki. Minden egyéb más esetben nem fokális EPE áll fenn [132]. Többen próbálkoztak az EPE mértékének számszerűsítésével, és kimutatták, hogy minél mélyebbre beterjed a tumor a periprosztatikus lágyrészekbe, a várható túlélés annál rosszabb. Ezek a módszerek a prosztata fentebb taglalt anatómiai sajátosságai és a feldolgozási különbségek miatt egyelőre még nem terjedtek el.

Hólyagnyak invázióról akkor beszélünk, ha a prosztatarák a bázis területén vaskos, ép prosztata mirigyeket nem tartalmazó simaizom kötegek között infiltrál. A klinikai vizsgálatok alapján az extraprosztatikus terjedéshez hasonló prognosztikai értékű, ennek megfelelően a TNM 8. kiadása a pT3a kategóriába sorolja ezeket a daganatokat [131].

Amennyiben egyértelműen a vesicula seminalis izmos falában, illetve azon túl, a mirigyek között látunk daganatot, az pT3b stádiumnak tekinthető. Ha a daganatosan infiltrált területet és a vesicula seminalist izom választja el, az nem felel meg vesicula seminalis infiltrációnak. Amennyiben csak az ondóhólyag körüli kötőszövetben infiltrál a daganat, az extraprosztatikus terjedésnek számít [133, 134].

A pozitív reszekciós felszín (positive surgical margin; PSM) negatív prognosztikai tényező, ami csökkenti a betegségmentes túlélést, továbbá a daganatspecifikus halálozás esélyét 2,6 szorosára növeli. PSM a radikális prosztatektómiák 10–48%-ban észlelhető. Közeli, de a reszekciós felszínt el nem érő tumornak nincs túlélést befolyásoló hatása. A reszekciós felszínek festése nagyban megkönnyíti a PSM felismerését, viszont figyelemmel kell lenni az esetleges arteficiális sérülésekre is, ahová a festék befolyhat, ezeket nem szabad túlértékelni [131]. Ha termikus vagy mechanikus károsodás miatt a reszekciós felszínek nem megítélhetőek, ekkor ezt a leletben jelezni kell. A PSM lokalizációját meg kell határozni. Egyrészt, ez hasznos információt nyújthat az urológusoknak a jövőbeli prosztatektómiák tervezésekor/kivitelezésekor, illetve a lokalizáció befolyásolja a várható túlélést is, ugyanis a bazális vagy posztero-laterális margin pozitivitás sokkal kedvezőtlenebb, mint egy apikális vagy anterior reszekciós vonal érintettség [135]. A PSM lineáris hossza szintén rögzítendő adat. Ha több mint egy reszekciós felszín érintett, akkor ezek összegét kell a leletben feltüntetni [136]. A PSM Gleason-értéke szintén független prognosztikai tényező. Gleason 3+3-as PSM-hez hasonlítva, a biokémiai relapszus esélye kétszer akkora, ha a reszekciós vonalban Gleason 4-es vagy 5-ös mintázat van jelen. Ha több reszekciós vonal érintett, akkor a legmagasabb Gleason-értéket kell megadni [131]. A PSM lehet extraprosztatikus terjedés következménye, ekkor a periprosztatikus lágyrészekben terjedő tumorszöveten vezet keresztül a reszekciós felszín. Akkor is kialakulhat, ha az urológus a reszekciós síkját a prosztata parenchymán vezeti keresztül. Utóbbit intraprosztatikus PSM-nek nevezzük. E két formát el kell különíteni és a leletben fel kell tüntetni, ugyanis az intraprosztatikus PSM kedvezőbb kimenetellel társul [137].

A prosztata adenokarcinóma elsődlegesen a kismedencei nyirokcsomókba ad áttétet, a TNM 8. kiadás szerint pN0 és pN1 stádiumokat különböztetünk meg [131]. A tanulmányokban a disszekátumokból kipreparált nyirokcsomók száma széles határok között változik, azonban a detektált tumoros nyirokcsomók száma egyenes arányban áll a kipreparált nyirokcsomók számával. A minimálisan elvárt nyirokcsomó szám a tanulmányok szerint 13, amely függ az operatőr tapasztalatától is. Mindezek mellett a pN stádiumot nem befolyásolja az áttétes nyirokcsomók száma, azonban az áttétes nyirokcsomók mennyisége a tumorspecifikus túlélést befolyásolja, illetve a legnagyobb áttét átmérőjének is prognosztikai jelentősége van.

Ajánlás21

Ajánlott a leletben megadni a tumor össztérfogatát, megemlíteni, ha a tumor multifokális, és ebben az esetben megadni a domináns góc átmérőjét vagy térfogatát, illetve elhelyezkedését, valamint a lymphovascularis invázió jelenlétét. (erős) [138–140]

Az irodalmi adatok szerint a tumor térfogata pozitívan korrelál a biokémiai relapszussal, illetve az áttétek megjelenésével [138]. Egyelőre nincsen standardizált módszer a tumortérfogat megállapítására, ezért a kvantivikálás történhet szemikvantitatív módon, továbbá, ha vannak külön álló gócok, akkor azok esetén a méret legalább két dimenzióban megadható [139]. Ha a felszeletelés mindig közel 4 mm, akkor a harmadik dimenzió is kiszámítható. A méret megadása a domináns nodulus esetén szükséges, és a domináns nodulus elhelyezkedését legalább lebenyi szinten a leletben fel kell tüntetni [140]. A lymphovascularis terjedés (LVI) a prosztatektomiák körülbelül 20%-ban van jelen és egyértelműen rossz prognosztikai tényező. LVI esetén a daganatsejtek endothellel bélelt, preformált terekben vannak jelen [140]. Immunfestés rutinszerű alkalmazása az LVI megállapítására nem szükséges.

Ajánlás22

A perineurális terjedés megállapításának feltüntetése a leletben opcionálisan javasolt. (erős) [141–143]

A perineurális terjedés rendkívül gyakori a prosztatarákok esetén, viszont a legtöbb vizsgálat azt mutatta, hogy a perineurális terjedés jelenléte nincs hatással a várható kimenetelre, ezért ennek feltüntetése a leletben opcionális [142–144].

Ajánlás23

A leletben fel kell tünteni a TNM stádiumot. (erős) [87]

A daganat stádiumát az AJCC aktuális (jelenleg 8. kiadás) [87] ajánlásai alapján kell megállapítani. A TNM esetén a betűk a primer tumorra, a regionális nyirokcsomókra és a távoli áttétekre utalnak. A prosztatektómiában megállapítható legalacsonyabb T kategóra a pT2, ami szervre lokalizált tumorra utal. A T betű előtt lévő p betű pedig arra utal, hogy a daganat stádiumát patológiai vizsgálat útján állapították meg. pT3 kategóriába tartoznak azok a daganatok, amelyek a prosztatán már túlterjedtek és itt kettő alkategória létezik: pT3a stádiumú a prosztatarák, ha a periprosztatikus lágyrészekbe vagy a hólyagnyakra terjedt [87]. Abban az esetben, ha a tumor beszűrte az ondóhólyagot, akkor pT3b stádiumról van szó. Minden más esetben, amikor a daganat más környező szervet szűr be pT4-es stádiumról beszélünk [87]. Regionális nyirokcsomó eltávolítás nem történik minden prosztatekromia kapcsán, ezért ilyenkor a nyirokcsomóstátusz pNx lesz [87]. A prosztata regionális nyirokcsomói a kismedencében helyezkednek el. A nyirokcsomó-reszekátumokban a nyirokcsomók száma nagy szórást mutat. Ha a regionális nyirokcsomókban áttétek nincsenek, akkor a stádium pN0, viszont áttétek esetén pN1 stádumot kell felállítani [87]. Az áttét mérete, oldalisága vagy az esetleges extranodális terjedés jelenléte a nyirokcsomó-stádiumot nem befolyásolja. Ha a nyirokcsomóáttét nem regionális nyirokcsomóban (például paraaorticus nyirokcsomó) van jelen, akkor a stádium pM1a lesz. pM1b a csontáttéteket, míg a pM1c az egyéb szervi áttéteket jelenti [87].

Ajánlás24

Prosztatektómia leletezésekor szabad szöveg helyett sablon alapú leletet kell alkalmazni, amelynek az alábbi paramétereket kell tartalmaznia. (erős) [120–144]

Prosztatektómia leletsablon
Előzetes kórszövettani lelet: Intézetünkben nem áll rendelkezésre./Leletszám és diagnosis.
Szövettani altípus: … adenocarcinoma, egygócú *vagy* többgócú tumor
Histologiai grádus: –
Elsődleges Gleason-grádus:
Másodlagos Gleason-grádus:
Gleason-score: ISUP grade group:
High-grade (Gleason 4 vagy 5 százalékos aránya) komponens aránya:
Cribriform 4-es mintázat: jelen van / nincs
Minor tercier mintázat: nincs / jelen van, grádusa és százalékos aránya
Tumorméret: –
A tumor százalékos kiterjedés:
A domináns nodulus méretei: … mm x … mm (x … mm)
A domináns nodulus elhelyezkedése:
Extraprostaticus propagation (EPE): nincs / jelen van, fokális / jelen van, nem fokális

Vesicula seminalis invasio: nincs / jelen van
Hólyagnyak invasio: nincs / jelen van
Lymphovascularis terjedés: nincs (L0) / jelen van (L1)
Vérér invázió: nincs (V0) / jelen van (V1)
Perineuralis terjedés: nincs (Pn0) / jelen van (Pn1)
Intraductalis carcinomas komponens: nincs (IDC-) / jelen van (IDC+)
Reszekciós felszínek: – *(Nyilatkozni kell a reszekciós vonal pozitivitásról. Ha a resectios vonal pozitív, akkor le kell írni a pozitivitás hosszát, annak jellegét és meg kell állapítani a Gleason-score-t.)*
– jobb oldali apicalis:
– bal oldali apicalis:
– jobb oldali lateralis:
– bal oldali lateralis:
– jobb oldali posterior:
– bal oldali posterior:
– jobb oldali anterior:
– bal oldali anterior:
– jobb oldali basalis resectios vonal:
– bal oldali basalis resectios vonal:
Nyirokcsomók: Nem kerültek eltávolításra *vagy*
Nyirokcsomók: jobb oldal – ; bal oldal –
Egyéb megjegyzés: *például: terápiás hatás vagy más patológiai eltérés*
Diagnózis: …adenocarcinoma, … gócú tumor. Gleason-score: , grade group: . pT…, pN… . Komplett resectio (R0). [Addicionálisan a terjedések rövidítve feltüntethetők, *például*: V0, L0, Pn0, IDC-].

2.4. A prosztatarákok molekuláris diagnosztikája

Ajánlás25
Metasztatikus prosztata-adenocarcinoma esetén javasolt szomatikus genetikai vizsgálat a homológ rekombinációs repair (HRR) gének hibájának, valamint a mismatch repair (MMR) gének deficienciájának, illetve az ebből fakadó mikroszatellita instablitás (MSI) vizsgálatára. (gyenge) [145]
A vizsgálat lehetőség szerint az áttéti tumorból vett mintán kerüljön elvégzésre, ha ez nem áll rendelkezésre, a primer tumoron is elvégezhető [145]. A HRR gének szomatikus genetikai vizsgálatának elvégzésére új generációs szekvenálás (NGS) vizsgálat javasolt [145]. A MMR státusz vizsgálatára az MMR fehérjék (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) immunhisztokémia vizsgálata javasolt, azonban megjegyzendő, hogy esetenként az MMR gén funkcióvesztést okozó mutációja (elsősorban az *MSH6* gén esetén), nem feltétlen jár fehérjekieséssel [146–150]. Az MMR gének szomatikus genetikai vizsgálat NGS alapú módszerrel is történhet, azonban ez az epigenetikai modifikáció következtében kialakult funkcióvesztés kimutatására nem alkalmas [148, 149]. Az MSI vizsgálata történhet PCR alapú vagy multigénes NGS alapú vizsgálattal. PCR alapú eljárásnál javasolt a legnagyobb specifitás és szenzitivitás eléréséhez öt mononukleotid ismétlődés vizsgálata [145, 148, 159].

2.5. A prosztatarákok klinikai genetikai diagnosztikája

Ajánlás26
Metasztatikus prosztata-adenocarcinoma esetén, családi háttér hiányában is genetikai tanácsadást követően javasolt csíravonalas genetikai vizsgálat. (erős) [150–154] [202]

Ajánlás27
Magas és nagyon magas prosztatarák rizikóval rendelkező egyén esetében javasolt csíravonalas genetikai vizsgálat. (erős) [150–153] [202]

Ajánlás28
Csíravonalas genetikai vizsgálat javasolt azoknak a férfiaknak, akiknek a családi anamnézisében előfordul 50 évnél fiatalabb életkorban megjelent emlőrák, vastagbélrák vagy endometriumrák, bármilyen életkorban

előfordult petefészekrák, hasnyálmirigyrák és 60 évnél fiatalabb életkorban megjelent prosztatarák, valamint 50 évnél fiatalabb Lynch szindrómához kapcsolódó rák megjelenése. (erős) [151–153] [202]

Ajánlás29

A prosztatarákos beteg csíravonalas genetikai vizsgálata során javasolt génpanel vizsgálatnak tartalmaznia kell az örökletes rákrizikóval összefüggő géneket *BRCA2, BRCA1, CHEK2, ATM, PALB2, RAD51D;* a mismatch repair-ben résztvevő géneket (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) és a HOXB13* gént. (erős) [151–153]

Ajánlás30

A vizsgálat elvégzésére használt új generációs szekvenálási (NGS) módszer analitikai jellemzőinek ismerete elengedhetetlen, ennek feltüntetése a genetikai leleten javasolt. (erős) [155]

Ajánlás31

Az NGS módszerrel igazolt csíravonalas genetikai vizsgálati eredmény megerősítése javasolt hagyományos módszerrel egy független mintán. (erős) [155]

3. SZŰRÉS

Prosztatarák szűrésről beszélünk, ha a panaszmentes férfi lakosságot, vagy egy meghatározott csoportját vizsgáljuk. Ezzel ellentétben a korai felismerés azt jelenti, hogy a vizsgálatot egyénileg az orvos vagy a vizsgálatra jelentkező személy kezdeményezi.

A populáció szintű szűrés vagy tömegszűrés „a tünetmentes (veszélyeztetett) férfiak szisztematikus vizsgálata" a kockázattal élő egyének azonosítása céljából, amelyet általában az egészségügyi hatóságok kezdeményeznek. Az elsődleges célok a következők:

– a PCa okozta halálozás csökkentése;
– a megőrzött életminőség az életminőséggel korrigált életévnyereség alapján kifejezve.

Jelenleg a PCa szűrése még mindig az egyik legvitatottabb téma az urológiában. A szisztematikus és az opportunista szűrés összehasonlítása a túldiagnosztizálás és a mortalitás csökkenésére utalt a szisztematikus szűrési csoportban, míg az opportunista szűrési csoportban a túldiagnosztizálás aránya magasabb volt a túlélés legfeljebb elhanyagolható javulása mellett [156].

A 2013-ban közétett Cochrane-áttekintés [157]az eddigi legfontosabb áttekintést képezi, amelyet azóta frissítettek [158].

– A szűrés a PCa gyakoribb diagnosztizálásával jár együtt.
– A szűrés összefügg a lokalizált betegség nagyobb arányának, illetve kevesebb előrehaladott PCa eset (T3–4, N1, M1) azonosításával.
– Öt, több mint 341.000 férfit randomizáló vizsgálat eredményei nem utaltak PCa-specifikus túlélési előnyre.
– Négy rendelkezésre álló vizsgálat eredményei nem utaltak a teljes túlélésre gyakorolt kedvező hatásra.

3.1. Korai felismerés

A korai felismerés egyénre szabott, kockázathoz igazított stratégiája még mindig a túldiagnosztizálás jelentős kockázatával járhat együtt. Nem szabad elfelejteni, hogy a túlkezelés csökkentésének egyetlen módja a diagnózis és az aktív kezelés közötti kapcsolat megszakítása.

3.1.1. Kockázati tényezők

A PCa fokozott kockázatának azok a férfiak vannak kitéve, akik 50 évnél idősebbek [159], akik 45 évnél idősebbek és a családjukban (apai vagy anyai ágon) PCa fordult elő [160], vagy akik afrikai származásúak [161, 162].

Az afrikai származású férfiaknál nagyobb az előrehaladottabb betegség diagnosztizálásának valószínűsége [163], és a prostatectomia után gyakrabban fordul elő progresszió, mint a kaukázusi férfiaknál (49% vs. 26%) [164].

A csíravonal-mutációk (például BRCA2) az agresszív PCa kialakulásának fokozott kockázatával járnak együtt [165].

Azoknál a férfiaknál, akiknél a kiindulási PSA 40 éves korban <1 ng/ml, 60 éves korban pedig <2 ng/ml, csökken a PCa-metasztázis vagy a PCa okozta halálozás kockázata évtizedekkel később [166].

Kockázatértékelés a biopszia szükségességének meghatározásához

Ajánlás32
A csPCa gyanúja esetén a prosztata MRI végezhető, a PI-RADS 3–5 közötti pontszámmal rendelkező férfiaknál javasolt a fúziós biopszia elvégzése. (erős)

Ajánlás33
A PCa-betegek felismerésének és a kockázatuk felmérésének javítására a vizeletből és szérumból kimutatható biomarkerek, valamint a szövetalapú biomarkerek vizsgálata alkalmazható. (gyenge)

A klinikai adatokat (életkor, DRE, PSA érték stb.) kombináló kockázatkalkulátorok hasznosak lehetnek annak meghatározásában, hogy mekkora lehet a rákos megbetegedés kockázata, ezáltal csökkentve a szükségtelen biopsziák számát.
A csPCa gyanúja esetén a prosztata MRI segítségével alacsonyabb és magasabb kockázatot különböztetünk meg, a csPCa fennállására vonatkozó, 1-től 5-ig terjedő kockázati skála alapján [2019. évi PI-RADS v2.1 irányelvek]. E kockázatértékelő eszköz nemrégiben végzett metaanalízise a PI-RADS 2 pontszám esetében 9%-os (5–13%), a PI-RADS 3 pontszám esetében 16%-os (7–27%), a PI-RADS 4 pontszám esetében 59%-os (39–78%), illetve a PI-RADS 5 pontszám esetében 85%-os (73–94%) jelentős rákfelismerési arányt mutatott ki (a betegek szintjén) [167] A PI-RADS 3–5 közötti pontszámmal rendelkező férfiaknál ajánlott a biopszia elvégzése [168]. A prosztata MRI és a kapcsolódó MRI-vezérelt biopszia diagnosztikai szempontból legalább olyan hatásosnak bizonyult, mint a szisztematikus biopszia önmagában.
A PSA-denzitás a kockázatkalkulátorokban használt legerősebb prediktor. A PSA-D és az MRI kombinációinak eddigi vizsgálatai [169] útmutatással szolgálnak a biopsziával kapcsolatos döntéshozatalban. A PCa-betegek felismerésének és a kockázatuk felmérésének javítására a vizeletből és szérumból kimutatható biomarkerek, valamint a szövetalapú biomarkerek alkalmazását javasolják, aminek köszönhetően elkerülhetők a szükségtelen biopsziák. További vizsgálatokra van azonban szükség ezek hatékonyságának validálásához [170].

3.1.2. Az örökletes prosztatarák genetikai szűrése
Egyre több bizonyíték indokolja a genetikai tanácsadás és a csíravonal-vizsgálatok alkalmazását a PCa korai felismerésében és kezelésében [171].
A *BRCA1* és *BRCA2* csíravonal-mutációk az általános populáció körülbelül 0,2–0,3%-ában fordulnak elő [172].
A csíravonal-vizsgálat végzését olyan férfiak esetében kell mérlegelni, akik személyes vagy családi anamnézisében PCa vagy más, DNS repair génmutációval összefüggő rákos megbetegedés szerepel.

Ajánlás34
PSA-vizsgálat végzése nem javasolt anélkül, hogy felvilágosítás történne a lehetséges előnyökről és kockázatokról (erős).
Javasolt a korai PSA-vizsgálat elvégzése azoknak a férfiaknak, akiknél magasabb a PCa kockázata:
- **50 feletti férfiak (erős)**;
- **45 feletti férfiak, akiknek a családi kórtörténetében PCa szerepel (erős)**;
- **45 feletti afrikai származású férfiak (erős)**;
- **40 feletti, *BRCA2* mutációt hordozó férfiak (erős)**.

Rizikó-adaptált stratégia javasolható a kiindulási PSA-szint alapján meghatározott magasabb rizikó esetén, 2 éves követési intervallummal (ha PSA > 1 ng/ml 40 éves korban, vagy PSA > 2 ng/ml 60 éves korban) (gyenge).
A nem veszélyeztetett egyéneknél 8 évre halasztható a követés (gyenge).
Rutinszerű PSA-vizsgálat nem ajánlott 70 év felett, ha a várható élettartam <15 év (erős).
Rektális digitális vizsgálat elhagyható <1 ng/ml PSA érték esetén, alacsony szenzitivitása miatt (gyenge).

3.2. Kinikai diagnózis

A prosztatarák gyanúja általában a DRE és/vagy a PSA-szint alapján merül fel. A végleges diagnózis a prosztatabiopsziás mintákban előforduló daganat szövettani igazolásától függ.

3.2.1. Rectalis digitális vizsgálat

Az esetek ~18%-ában a PCa kimutatása kizárólag a gyanús DRE alapján történik, függetlenül a PSA-szinttől [173].
A rendellenes DRE a magasabb ISUP fokozat nagyobb kockázatával jár együtt, előrejelzi a csPCa-t a szoros megfigyelésben részesülő férfiaknál [174], illetve az MRI és a biopszia végzésének javallatát képezi [175].

3.2.2. prosztataspecifikus antigén

A PSA-szint szérumból kimutatható markerként való alkalmazása forradalmasította a PCa diagnózisát [176].
A prosztataspecifikus antigén szintje szervspecifikus, de nem rákspecifikus, ezért jóindulatú prosztatamegnagyobbodás prosztatagyulladás és más nem rosszindulatú folyamatok esetén is emelkedett lehet. Független változóként a PSA-szint a rák jobb prediktora, mint a DRE vagy a TRUS [177].

PSA-denzitás

A prosztataspecifikus antigén denzitásának meghatározásához a szérum PSA-szintet el kell osztani a prosztata térfogatával. Minél magasabb a PSA-D, annál valószínűbb, hogy a PCa klinikailag jelentős, különösen a kisebb méretű prosztaták esetében, amikor 0,15 ng/ml/cm^3 PSA-D határértéket alkalmaztak [178].

PSA növekedési sebesség és duplázódási idő

Különböző PSA-kinetikai meghatározásokat javasoltak, amelyek különböző számítási módszerekre (log-transzformált vagy nem log-transzformált) és rendelkezésre álló PSA-értékekre alapulnak:

– PSA növekedési sebesség (PSAV): a szérum PSA abszolút éves növekedése (ng/ml/év) [179]; Normál értéke 0,75 ng/ml/év alatti növekedést jelent, amennyiben a PSA 4–10 ng/ml közötti értéket mutat;
– PSA megduplázódási idő (PSA-DT): a szérum PSA időbeli exponenciális növekedését méri [180].

Szabad/teljes PSA arány

A szabad/teljes (f/t) PSA arányt óvatosan kell használni, mert számos preanalitikai és klinikai tényező (például a szabad PSA instabilitása 4 °C-on és szobahőmérsékleten, változatos assay jellemzők és az egyidejű BPH nagy méretű daganatok esetében) kedvezőtlenül befolyásolhatja [181].
A 4–10 ng/ml-es PSA-szinttel rendelkező férfiak körében a biopszia a f/t PSA <0,10 ng/ml-es értékkel rendelkező betegek 56%-ánál, míg a f/t PSA >0,25 ng/ml-es értékkel rendelkező betegek csupán 8%-ánál mutatott ki prosztatarákot [182].

3.2.3. Biomarkerek

Vérből kimutatható biomarkerek: PHI/4K pontszám/IsoPSA

Prostate Health Index (PHI) tesztet (amely a szabad és teljes PSA-t és a [-2]pro-PSA izoformát [p2PSA] kombinálja), a négy kallikrein (4K) score tesztet, amely a szabad, ép és teljes PSA-t és a kallikreinszerű peptidázt [2hK2] méri (az életkor, a DRE és a korábbi biopszia eredménye mellett). Mindkét teszt célja, hogy csökkentse a szükségtelen prosztatabiopsziák számát a PSA alapján vizsgált férfiaknál. Néhány prospektív, multicentrikus vizsgálat kimutatta, hogy mind a PHI, mind a 4K score teszt felülmúlta a prosztataráknak az f/t PSA arányon alapuló kimutatását [183].

Vizeletből kimutatható biomarkerek: PCA3/SelectMDX

A PCA3 Progensa vizeletteszt hatékonyabb a PCa kimutatásában az emelkedett PSA-értékkel rendelkező férfiaknál, mint a teljes és a szabad PSA arány. Jelenleg a Progensa teszt fő indikációja annak meghatározása, hogy szükség van-e ismételt biopsziára egy kezdetben negatív biopszia után.
A SelectMDX teszt szintén a mRNS biomarker vizeletből történő izolálásán alapu. lA HOXC6 és DLX1 mRNS-szinteket értékeli, és ennek alapján ad becslést a PCa jelenlétéről a biopsziában [184].

Ajánlás35

Tünetmentes férfiak esetében, akiknél a PSA-érték 2–10 ng/ml között van, és a DRE normális, a biopszia indikációjával kapcsolatban használata ajánlott:

– **kockázatkalkulátor (erős)**;
– **a prosztata mágneses rezonancia vizsgálata (erős)**.

3.2.4. Képalkotó eljárások a szűréssel kapcsolatban

Transrectalis ultrahang vizsgálat

A standard TRUS nem megbízható a PCa kimutatásában [185], és a hipoechoikus léziókon végzett további biopsziák diagnosztikai értéke elhanyagolható.

Mágneses rezonancia vizsgálat

Az RP-mintákkal való korreláció azt mutatja, hogy az MRI jó szenzitivitással rendelkezik az ISUP ≥2. fokozatú daganatok kimutatására és lokalizálására, különösen, ha az átmérőjük meghaladja a 10 mm-t [186]. Az MRI-vel azonosított rosszindulatú elváltozások kimutatásának valószínűségét először egy 5 fokozatú Likert-skála, majd a PI-RADS pontszám segítségével standardizálták, amelyet bevezetése óta többször is frissítettek [187].

Az MRI-célzott biopsziák két különböző diagnosztikai útvonal esetében használhatók: 1. a „kombinált útvonal", amely esetében a pozitív MRI-vel rendelkező betegeknél kombinált szisztematikus és célzott biopsziát végeznek, a negatív MRI-vel rendelkező betegeknél pedig szisztematikus biopsziát; 2. az „MRI-útvonal", amely esetében a pozitív MRI-vel rendelkező betegeknél csak MRI-célzott biopsziát végeznek.

Ajánlás36

Nem ajánlott az MRI-vizsgálatot szűrőeszközként alkalmazni.

– **Az MP-MRI készítésére és értelmezésére vonatkozó radiológiai PI-RADS irányelvek betartása javasolt. (erős)**

Ajánlás37

A biopszia-naív betegek esetén a prosztatabiopszai előtt MRI-t ajánlott végezni. (erős)

Ha az MP-MRI pozitív (azaz PI-RADS ≥ 3), a célzott (fúziós) és a szisztematikus biopszia kombinálása ajánlott. (erős)

Ajánlás38

A korábbi negatív biopsziával rendelkező betegek esetében az újabb prosztatabiopszai előtt MRI-t kell végezni. (erős)

Ajánlás39

Ha az MP-MRI negatív (azaz PI-RADS≤2), és a PCa klinikai gyanúja erős, a beteggel közösen javasolt dönteni a szisztematikus biopszia végzéséről. (erős)

3.2.5. A kiindulási biopsziával kapcsolatos döntés

A prosztatabiopszia szükségessége a PSA-szint, más biomarkerek és/vagy a gyanús DRE és/vagy képalkotó vizsgálat alapján kerül megállapításra. Az életkort, a lehetséges társbetegségeket és a terápiás következményeket is figyelembe kell venni [188]. A kockázatfelmérés a szükségtelen biopsziák csökkentésének egyik eszköze lehet [189].

Jelenleg a standard ellátás ultrahang- (UH-) vezérelt és/vagy MRI-célzott biopsziából áll.

3.2.6. Az ismételt biopsziával kapcsolatos döntés

Javasolt a korábbi negatív szisztematikus biopsziával rendelkező férfiaknak prosztata MRI-t ajánlani, és PIRADS>3 lelet esetén ismételt (célzott) biopsziát kell végezni. (erős)

Az ismételt biopszia egyéb indikációi:

– emelkedő PSA-szint és/vagy tartós PSA-emelkedés;
– gyanús DRE, a PCa kockázata 5–30% [190];
– intraductalis carcinoma, mint egyetlen lelet, a kapcsolódó magas fokozatú PCa kialakulásának kockázata >90% [174];

Egy egyidejű biopsziasorozatban az atípusos kissejtes acinaris proliferáció (ASAP) és súlyos (high-grade) prosztata intraepitelialis neoplasia (PIN) diagnózisát követően végzett ismételt biopsziával a csPCa azonosításának valószínűsége mindössze 6–8% volt, ami nem tér el jelentősen a negatív biopsziát követően ellenőrzés céljából végzett biopsziáktól [191].

3.2.7. Prosztatabiopszia

Mintavételi helyek és a vastagtű minták száma

Ultrahang-vezérelt szisztematikus biopszia

Szisztematikus biopsziák esetén a mintavételi helyeknek kétoldaliaknak kell lenniük a csúcsponttól a bázisig, a perifériás mirigyben a lehető leghátsó és oldalsó irányban. A szextáns biopszia már nem tekinthető megfelelőnek. A körülbelül 30 cc méretű prosztaták esetében legalább 8 szisztematikus biopsziás minta ajánlott. Nagyobb méretű prosztaták esetében 10–12 minta ajánlott [192].

Ultrahang-vezérelt szaturációs biopszia

Pozitív MRI vizsgálat esetén, amikor célzott biopsziára kerül sor, a sablon biopsziás minták hozzáadása kissé növelheti a jelentős daganat kimutatását, de növeli a csekély jelentőségű daganatok kimutatását is [193].

MRI-vezérelt célzott biopszia

Amennyiben az MRI gyanús léziót mutat, az MR-célzott biopszia kognitív irányítással, UH/MR fúziós szoftverrel vagy közvetlen in-bore irányítással végezhető el.

3.2.8. A biopszia előtt alkalmazott antibiotikumok

Transperinealis prosztatabiopszia

A mai napig nem tettek közzé olyan vizsgálatokat, amelyek különböző antibiotikum-profilaxis kezeléseket vizsgáltak volna a transperinealis prosztatabiopszia esetén. Mivel azonban ez egy tiszta eljárás, amely nem érinti a vastagbél flóráját, előfordulhat, hogy nincs szükség kinolonokra vagy más antibiotikumokra. Egyetlen adag cefaloszporin alkalmazása több, egy kohorszra alapuló sorozatban is elegendőnek bizonyult a bőr kommenzális flórájának védelmének biztosításához [194].

Transrectalis prosztatabiopszia

Nyolc, 1786 férfi részvételével végzett vizsgálat metaanalízise kimutatta, hogy az antimikrobiális profilaxis mellett a rectalis povidon-jódos készítmény alkalmazása a rectalis biopszia előtt a fertőzéses szövődmények szignifikánsan alacsonyabb arányához vezetett [195]. Egy metaanalízis, amelyben tizenegy vizsgálat 1753 betegének adatait vették figyelembe, kimutatta, hogy a transrectalis prosztatabiopsziát követően a fertőzések száma jelentősen csökkent a placebóhoz/kontrollhoz képest az antimikrobiális profilaxis alkalmazása esetén [196]. Ebben az összefüggésben a fluorokinolonokat hagyományosan antibiotikum profilaxisra használták; a fluorokinolonok túlzott és helytelen használata azonban a fluorokinolon-rezisztencia növekedését eredményezte. Emellett az Európai Bizottság szigorú szabályozásokat vezetett be a fluorokinolonok használatára vonatkozóan, ami a perioperatív antibiotikum profilaxis indikációjának felfüggesztését eredményezte, beleértve a prosztatabiopsziát is [197].

Helyi érzéstelenítés a biopszia előtt

Ultrahangvezérelt periprostaticus blokk ajánlott [198]. A helyi érzéstelenítés hatékonyan alkalmazható az MRI-célzott és szisztémás transperinealis biopsziához is. A betegeket litotómiás pozícióba kell helyezni. Az érzéstelenítő injekciót a perineális bőrbe és a szubkután szövetekbe kell beadni, majd két perccel később periprostaticus blokkot kell alkalmazni.

Szövődmények

4. táblázat: Szövődmények [199]

Szövődmények	Az érintett betegek százalékos aránya
Hematospermia	37,4
Hematuria >1 nap	14,5
Rectalis vérzés <2 nap	2,2
Prostatitis	1,0
38,5°C feletti láz	0,8
Epididymitis	0,7
Rectalis vérzés >2 nap +/– sebészeti beavatkozás	0,7
Vizeletretenció	0,2
Hospitalizációt igénylő egyéb szövődmények	0,3

3.2.9. A prosztata tűbiopsziák patológiájával kapcsolatban utalunk a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 2.2. fejezetrészre.

Prognosztikai értékű szöveti biomarker vizsgálat

Az ASCO-EAU-AUA multidiszciplináris szakértői csoport ajánlásokat fogalmazott meg a szövet-alapú PCa-biomarkerek használatára vonatkozóan. Az ajánlások 5 kereskedelmi forgalomban kapható tesztre korlátozódtak (Oncotype Dx®, Prolaris®, Decipher®, Decipher PORTOS és ProMark®), amelyeket nagy retrospektív vizsgálatokban, széles körűen validáltak, és bizonyítékkal rendelkeznek arra, hogy az eredményeik valóban befolyásolhatják a klinikai döntéshozatalt [200].

A radikális prostatectomia eredményeinek jelentése

A patológiai lelet fontos információkat nyújt a klinikai döntéshozatal szempontjából lényeges prognosztikai jellemzőkről. Az egyes RP-mintákkal kapcsolatban jelentendő összetett információkat ellenőrzőlista formájában ajánlott jelenteni [201].

Részletekkel kapcsolatban utalunk a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 2.3. fejezetrészre.

3.3. Diagnózis – Klinikai stádiummeghatározás vonatkozásában utalunk a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 4.2.3. fejezetrészre.

3.4. A várható élettartam és az egészségi állapot becslése

A PCa szűrésére, diagnosztikájára és kezelésére vonatkozó klinikai döntésekben nem csak az életkornak, hanem az egyén várható élettartamának, egészségi állapotának, esendőségének és a társbetegségeinek is központi szerepet kell játszaniuk. A lokális kezelés előnyeinek küszöbértékeként leggyakrabban a 10 éves várható élettartamot alkalmazzák. Az idősebb férfiak esetében alulkezelés fordulhat elő. A 70 éves vagy ennél idősebb, esendő betegeknél átfogó geriátriai állapotfelmérést kell végezni. A Geriatric-8 értékelést, a mini-COG-ot és a Klinikai esendőség-értékelő skálát javasolt használni az egészségi állapot szűrésére.

4. DIAGNOSZTIKA

4.1. A prosztatarák laboratóriumi diagnosztikája

A labordiagnosztikai paraméterek közül a prosztatarák felismerésében és a terápia nyomon követésében a PSA szérumban mért szintje a legfontosabb laboratóriumi paraméter.

A PSA szerepe a prosztatarák szűrésében és diagnózis felállításában

A PSA-mérés immunkémiai módszerrel történik. A PSA-méréshez használt laboratóriumi reagensek megbízhatóak és a gyártók rendelkezésre bocsájtanak életkor szerinti referencia tartományokat, amelyeknek a feltüntetése javasolt a laboratóriumi leleten. Jelenleg általában a 3 vagy 4 ng/ml értékek használják vágó értéknek, de 65 év feletti egyéneknél javasolt a magasabb (6,5 ng/ml) vágóérték alkalmazása. A 3–10 ng/ml értékek „szürke zónában" lévő értékek. Ezekben az esetekben ismételt PSA-mérés, illetve további vizsgálatok javasolhatók. A vérszérumban mért PSA-emelkedés 5–10 évvel korábban előre jelezheti a prosztatarák kialakulását, de a szérum PSA-mérés önmagában nem alkalmas a prosztatarák diagnózisának felállítására. A PSA-meghatározásnak magas az álpozitivitás aránya, ami számos szükségtelen invazív beavatkozást von maga után. Álpozitív eredményhez a prosztata egyéb betegségei, (benignus hyperplasia, gyulladás), különböző gyógyszerek, elhízás, immunológiai eltérések is vezethetnek. A szérum PSA-szint az életkor előrehaladtával nő.

Ajánlás40

Populációszűrésre a szérum PSA-mérés önmagában nem javasolt. A PSA-mérés előtt a beteget informálni szükséges a lehetséges eredményről. (erős) [202, 203]

Ajánlás41

Azokban a családokban, ahol 50 évnél fiatalabb korban fordult elő prosztatarák genetikai tényezők szerepe felmerül. Ezekben az esetekben genetikai tanácsadást követően genetikai vizsgálat javasolt [151, 154]**. Genetikai eltérést hordozókban rendszeres (évente egyszeri) szérum PSA-mérés javasolható**

(BRCA2 hordozókban 40 éves életkortól, családi halmozódású esetekben 45 éves életkortól). Amennyiben a PSA > 3 ng/ml, prosztatabiopszia vagy prosztata-MR-vizsgálat javasolt. (erős) [151, 202]

Ajánlás42

A szérum PSA-koncentráció értékelésekor a PSA-mérésnek a korspecifikus referenciatartományának a figyelembevétele javasolt. (erős) [202, 203]

Ajánlás43

Tünetmentes egyénben egy emelkedett PSA-érték után javasolt a mérés megismétlése 6–8 hét múlva. Minden további diagnosztikai eljárást a második, megerősített emelkedett PSA után javasolt elkezdeni. (erős) [202, 203]

Ajánlás44

Tünetmentes egyénben, akikben a PSA 3–10 ng/mL és a rektális digitális vizsgálat nem jelez kórost, a prosztatabiopszia indikálásához javasolt alkalmazni vagy a rizikó-kalkulátort (amennyiben populáció specifikusan helyesen kalibrált) vagy a prosztata mágneses rezonancia vizsgálatát. (gyenge)

A PSA mérése a prosztatarák kezelése során

A szérum PSA emelkedése (biokémia relapszus) mindig megelőzi a klinikai relapszust. A legújabb ajánlás szerint (EUA Guideline) a lokalizált vagy lokalis terjedés mutató prosztatarák rizikócsoport besorolása a biokémiai relapszusra nézve az alábbi PSA és Gleason értékek alapján történik [202].

5. táblázat: Rizikóbesorolás a biokémiai relapszusra vonatkozóan [202]

Alacsony rizikó	Közepes rizikó	Magas rizikó	
PSA <10 ng/mL és GS <7 (ISUP grade 1) és cT1–2a*	PSA 10–20 ng/mL vagy GS 7 (ISUP grade 2/3) vagy cT2b*	PSA >20 ng/mL vagy GS >7 (ISUP grade 4/5) vagy cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade)* cT3–4* or cN+**

GS = Gleason érték; ISUP = International Society of Urological Pathology; PSA = prosztataspecifikus antigen; * Rectalis digitalis vizsgálat alapján; ** CT/csont scan.

Klinikai nyomon követés

Ajánlás45

A kezelést követően a klinikai állapot nyomon követésében a PSA-mérés gyakoriságára vonatkozóan nincs prospektív tanulmány. A kezelések típusa és a beteg kiindulási állapotától függően általában 6 hónaponként javasolt a PSA-meghatározás elvégzése. Radikális prosztatektómia után a szérum PSA-értéknek kimutathatatlannak kellene lennie. Sugárterápiát követően a kezelés sikerességét jelzi a PSA < 0,5 ng/ml értéke. (erős) [202, 204–205]

4.2. Képalkotó eljárások prosztatarák diagnosztikájában

4.2.1. Az ultrahang- (UH-) vizsgálat szerepe a prosztatarák diagnosztikájában

Ajánlás46

A transzabdominális ultrahang vizsgálat nem ajánlott a prosztatarák kimutatására. (erős)

Ajánlás47

A standard transrectalis UH (TRUH) nem ajánlott benignus és malignus elváltozások differenciálására, a korlátozott szöveti felbontása miatt. (erős)

Ajánlás48

A TRUH-vizsgálat mintavételre önmagában nem ajánlott, tekintettel arra, hogy egyedül alkalmazva a módszer prosztatarák (PCa) kimutatására nem megbízható. (erős)

Ajánlás49

Az újabb UH-technikák (például elasztográfia, kontrasztanyagos ultrahang) alkalmazása kellő evidencia hiányában csak klinikai vizsgálatok keretében javasolt. (erős)

Transzabdominális UH-vizsgálat:

Transzabdominális UH-vizsgálattal a prosztata mérete a legtöbb esetben a mágneses rezonancia vizsgálatot megközelítő pontossággal meghatározható. Korlátozó tényező lehet az obesitás. A prosztata telt hólyag mellett jobban vizsgálható. A transzabdominális UH-vizsgálat a prosztatarák kimutatására vagy szövettanilag ismert PCa stádium meghatározására nem alkalmas [207].

Transzrektális UH- (TRUH) vizsgálat:

A transrectális ultrahang vizsgálat (TRUH) 1968 óta használt, széles körben elterjedt, olcsó, hozzáférhető módszer. A TRUH bevezetésének eredeti célja a gyakori prosztata betegségek, mint a benignus hiperplázia, karcinóma, prosztatitisz, tályog vagy kövesség kimutatása volt.

A **color Doppler UH-vizsgálat (CDUH)** a tumoros erekben lévő véráramlás ábrázolásával javítja a daganat felismerését, ezért a módszer szenzitivitása tumor kimutatásában jobb a konvencionális gray scale technikánál.

A **power Doppler UH technika (PDUH) –** bár nem mutatja az áramlás irányát – érzékeny a tumorra jellegzetes kisebb volumenű, alacsony sebességű áramlásra, ezért egyes szerzők szerint a CD-UH-nál magasabb szenzitivitású prosztataráknál, a specificitásban azonban nincs lényeges különbség a két színes UH technika között.

Jelenleg a TRUH fő indikációja a prosztata térfogatának meghatározása. Régóta ismert hátrány, hogy daganat szempontjából a módszer alacsony szenzitivitású és specificitású. A TRUH alábecsüli a tumor nagyságát, a tokáttörés, a neurovascularis köteg és a vesiculák érintettsége pedig korlátozottan ítélhető meg, valamint bizonytalan értékű a jó- és rosszindulatú léziók elkülönítésében. A standard TRUH nem megbízható a PCa kimutatásában [208, 209].

TRUS-vizsgálattal részletgazdagabb kép kapható a prosztatáról. A perifériás és tranzicionális zóna általában elkülöníthető. Napjainkban a szisztematikus mintavételek többnyire TRUH vezérelten történnek. A tumorok egy része ugyan elkülöníthető, de a TRUH specificitása és szenzitivitása meg sem közelíti a mágneses rezonancia vizsgálatét (MRI) [210], így önmagában TRUS vezérléssel célzott mintavétel nem végezhető. A vizsgálatnak ugyanakkor fontos szerepe van mind az MRI fúziós UH vezérelt mintavételek, mind a kognitív biopsziák kivitelezésében.

Az új szonográfiás módszerek, mint a mikro-Doppler, a kontrasztanyagos szonoelasztográfiás ultrahangvizsgálat vagy a nagy felbontású mikro-ultrahang vizsgálat eredményei ígéretesek, mind önmagukban, mind az úgynevezett „multiparametrikus ultrahangvizsgálattal" kombinálva. Ezek a módszerek azonban csak korlátozottan alkalmazhatók a klinikumban, mivel nem standardizáltak, az értékelők között jelentős eltérések vannak, főleg a tranzicionális zónákra kapott nem egyértelmű eredmények miatt [211–213].

Az utóbbi években több munkacsoport vizsgálta az újabb ultrahangtechnikák (például elasztográfiás vizsgálat, kontrasztanyagos ultrahangvizsgálat) szerepét a prosztatarák diagnosztikájában. A kezdeti eredmények bíztatóak, azonban a rutin klinikai alkalmazáshoz még nem áll rendelkezésre kellő tapasztalat [211, 212, 214].

4.2.2. A Mágneses Rezonancia Vizsgálat (MRI) szerepe a prosztatarák diagnosztikájában

Ajánlás50

A prosztatarák vizsgálatára magas térerejű berendezés szükséges (legalább 1,5 Teszlás (T) készülék, statisztikailag igazolható előnye van a 3T berendezésnek). (erős)

Ajánlás51

Az MR-vizsgálatokat szigorúan meghatározott technikai feltételek mellett kell alkalmazni. (erős)

Ajánlás52

A T2 súlyozott kép tumor kimutatására szenzitív, de nem eléggé specifikus, egyedül nem alkalmazható. (erős)

Ajánlás53
Az anatómiai információt nyújtó magas felbontású T2-súlyozott szekvenciák mellett funkcionális információval szolgáló diffúzió súlyozott (DW-MRI) és dinamikus kontrasztos MR méréseket (DCE-MRI) is szükséges elvégezni. (erős)

Ajánlás54
Prosztatabiopszia előtt MP-MRI-t kell végezni. (erős)

Ajánlás55
Tumorra szuszpekt klinikai kép mellett, negatív biopszia után, ismételt biopszia előtt MP-MR szükséges. (erős)

Ajánlás56
Az MRI-leleteket a patológiai visszajelzéssel kiegészített multidiszciplináris konzultációk keretében javasolt értékelni. (erős)

Ajánlás57
Abban az esetben, ha a multiparametrikus MRI (MP-MRI) pozitív (azaz PI-RADS ≥3), célzott biopsziát kell végezni: MR-célzott kognitív irányítással, US/MR fúziós szoftverrel vagy közvetlen in-bore irányítással. (gyenge)

Multiparametrikus MRI (MP-MRI)
A prosztata MR vizsgálata az 1980-as évek óta alkalmazott módszer. Az MR-képalkotás fejlődésével a térbeli felbontóképesség nőtt, valamint megjelentek a funkcionális vizsgálatok elvégzésére alkalmas mérések. Mindezeket együtt alkalmazva lehetőség nyílt a prosztata komplex anatómiai-funkcionális ún. multiparametrikus MR (MP-MRI) képalkotására. Az elmúlt évek paradigmaváltásának köszönhetően, a korábban kizárólag locoregionális stádiumbesorolásra használt MR-vizsgálat alkalmassá vált a tumorok, tumor fészkek prosztata állományán belüli pontos feltérképezésére.
A prosztatarák vizsgálatára magas térerejű berendezés szükséges (legalább 1,5 Teszlás (T) készülék, de statisztikailag igazolható előnye van a 3T berendezésnek), szigorúan meghatározott technikai feltételek mellett alkalmazva. A magas mágneses térerő javítja a jel-zaj viszonyt, ez által a térbeli felbontást is, valamint csökkentheti a vizsgálati időt. 3-T alkalmazásakor nincs szükség endorectalis tekercsre ahhoz, hogy magas térbeli felbontást érjünk el. Az endorectalis tekercs (ER-MRI) használatával ugyan javul a vizsgálat térbeli felbontása, de a vizsgálat kényelmetlen a beteg számára, a tekercs deformálja a prosztatát, a környezetében is torzítja az anatómiai viszonyokat. A deformált anatómiai viszonyok miatt az ER-MRI sugárterápiás tervezésre nem alkalmas. Hátránya még, hogy kevésbé jól értékeli a nyirokrégiókat, mivel a vizsgálat a prosztatára és közvetlen környékére fókuszál.
A hasonlóan jó jel-zaj viszonnyal járó, ezáltal jó felbontást nyújtó phased array tekercsek kedvezőbb körülmények között alkalmazhatóak, kiszorították az ER-MRI-t.
A vizsgálat alkalmával nemcsak a prosztatáról, hanem a kismedencei nyirokrégiókról és a medenceövet alkotó csontokról is informálódunk, axialis síkokban a teljes kismedencéről T1-, T2 súlyozott és STIR rétegek készülnek. A prosztata célzott megítélésére high resolution (HR) technikát alkalmazva T2 súlyozott méréseket végzünk mindhárom fősíkban. A T2-súlyozott rétegeken a prosztata zonális struktúrája jól megítélhető, a legjobb információt nyújtja a kapszula állapotáról, a tumor a szabályosan magas jelintenzitású perifériás zónában jellegzetesen alacsony jelintenzitással jól elkülönül. Prosztatarák a tranzicionális zónában is elhelyezkedhet, ezt sokkal nehezebb detektálni, mivel a tranzicionális zóna jelintenzitása és a rák jelintenzitása azonos lehet.
A prosztata tokja a T2-súlyozott képek alapján magas specifitással határozható meg. A T2-súlyozott mérések nemcsak a kapszula állapotáról informálnak, hanem a vesicula seminalisokról, a hólyagfal állapotáról, az extraprosztatikus tumor inváziójáról, a neurovascularis köteg tumoros infiltráltságáról, a recto-prostaticus szög obliteratiójáról is. A T2 súlyozott kép tumor kimutatására szenzitív, de nem eléggé specifikus, egyedül nem alkalmazható. Egyéb eltérések, úgy, mint prosztata hypertofia, prosztatitisz, haemorraghia, artrophia, heg és postterápiás elváltozások is hasonló jelmenettel járhatnak.
A konvencionális MR technika mellett, melynek információja a T2 súlyozott méréseken alapul, napjainkban két további funkcionális mérésmód is szükséges ahhoz, hogy a vizsgálat megfelelő szenzitivitású és specifitású legyen.

Diffúzió súlyozott MRI (DW-MRI) a vizsgált szövetben a vízmolekulák random diffúziós mozgását vizsgálja. A módszer alkalmazásával a qualitatív elemzés mellett quantitativ adatokat is nyerhetünk, mely jellegzetes lehet az elváltozás tumoros eredetére. DW-MRI hasznos a daganat reziduum illetve recidíva kimutatásában, valamint a terápia hatékonyságának vizsgálatában is.

Perfusiós vagy dinamikus MR (DCE-MRI) vizsgálat alkalmával az intravénásan alkalmazott gadolinium-kelát kontrasztanyag által okozott jelintenzitás növekedést vizsgáljuk. A neoangiogenetikus erek halmozása, jelintenzitás növekedése jól detektálható, amely az idő függvényében szemikvantitaív és kvantitaív módon mérhető. DCE-MRI alkalmazása javítja a tumoros góc kimutathatóságát, mivel a prosztata rák gyorsabb és intenzívebb halmozást mutat, valamint rapid kimosódást (wash out) – összehasonlítva a normális prosztata szövettel. A **DCE-MRI** a tumor recidíva keresésekor is értékes információval szolgál. Szubsztrakciót alkalmazva a kontrasztanyag halmozás mértékét szemléletesebbé lehet tenni. A **DCE-MRI** után a teljes medence felmérésére is történnek T1 súlyozott, zsírelnyomásos szekvenciák.

Mágneses magrezonanciás spektroszkópiás képalkotás (MRSI) a tumor karakterisztikus, regionális biokémiai státuszát méri fel, in vivo határozza meg a sejtek működésekor képződött biokémiai termékeket (citrát, kreatinin, kolin stb. szintet), mely kvantitatívan jellemzi a működésért felelős fehérjék enzimatikus folyamatait. A módszer hátrányai: a kisméretű tumor alkalmatlan arra, hogy MRSI-vel pontosan értékeljük, a zsírban terjedő tumor meghatározására a módszer korlátozott, a gyulladás és a poszterápiás státus fals pozitivitással járhat. A módszer specifitása nagyban függ a daganat malignitási fokától, alacsony malignitású tumornál specifitása alacsony.
A korszerű nagy térerejű (1.5–3T) MR készülékek alkalmasak arra, hogy extracranialis MRSI-t is végezhessünk, de ezen vizsgálatok rutin diagnosztikába történő bevezetését a DW-MRI mérések kiszorították.

PI-RADS szerinti értékelés MP-MRI-vel

Ajánlás58
Az MP-MRI felvétel elkészítésére és értelmezésére vonatkozó PI-RADS-irányelveket ismerni kell, szigorúan figyelembe kell venni. (erős)

Ajánlás59
PI-RADS szerinti értékeléshez az alábbi szekvenciákat kell elvégezni: HR-T2 súlyozott mérés, DW-MRI és az ebből származtatott ADC mérés, térkép, valamint DCE-MRI. (erős)

Ajánlás60
A PI-RADS szerinti értékelés szempontjából a zonális struktúra ismerete elengedhetetlen, mivel az értékelés szempontjai zónánként különbözőek. Ezt az értékeléskor figyelembe kell venni. (erős)

Ajánlás61
A PI-RADS értékelési kategóriába sorolás szempontjából a DCE-MRI jelentősége másodlagos, de fontos mérés, mivel biztonsági hálónak, mérleg nyelvének tekinthető, alkalmazni kell. (erős)

Ajánlás62
A multiparametrikus MRI-nek a korai diagnózisban jelentős szerepe van a PIRADS szerinti értékeléssel (score 3,4,5), alkalmazni javasolt. (erős)

Ajánlás63
Az MRI-t első diagnosztikus módszerként, kezdeti szűrő eszközként nem javasolt alkalmazni. (erős)
Az MRI-vel azonosított rosszindulatú elváltozások kimutatásának valószínűségét először egy 5 fokozatú Likert-skála [215], majd a PI-RADS pontszám segítségével standardizálták, amelyet bevezetése óta többször is frissítettek [216, 217]. A módszer lényege, hogy meghatározott mérések alapján történjék az értékelés, következetesen, mindig ugyanazon szempontok figyelembevételével. A prosztata MR vizsgálatának PI-RADS szerinti értékelése az alábbi szekvenciák alapján történik: T2 súlyozott mérés (T2W), diffúzió súlyozott mérés (DWI) és az ebből származtatott becsült diffúziós koefficiens (ADC) térkép, valamint a dinamikus perfúziós mérés (DCE-MRI).

A leletezéshez a prosztata zonális szerkezetének ismerete elengedhetetlen, hiszen a tumorgyanús terület különböző lokalizációban eltérő értékelési szempontok szerint történik. A PI-RADS értékelési kategóriába sorolás szempontjából a DCE-MRI jelentősége másodlagos, azonban a nemzetközi irányelvek továbbra is fontos mérésnek, biztonsági hálónak tekintik.

A prosztata leletezése a T2W szekvencia felvételeinek áttekintésével kezdődik az anatómiai viszonyok megítélése céljából. Ezeken a képeken a tumorok alacsony jeladásúak mind a perifériás- (PZ), mind a tranzícionális zónában (TZ). Mindkét zónának megvan az elsődlegesen értékelendő, ún. primer determináló szekvenciája. Ez azt jelenti, hogy a PI-RADS besorolás a PZ elváltozásai esetén elsődlegesen a DW-MRI szekvencia és az ADC térkép alapján történik, míg a TZ lézióinál a T2W szekvencia a meghatározó. A leletezés komplex módon, mindhárom szekvencia együttes értékelése alapján történik.

A PI-RADS szerinti képalkotás és leletezés legfontosabb célja a klinikailag jelentős prosztatatumorok detektálása, ennek kritériumait az ajánlás meghatározza: Gleason score ≥ 7, tumortérfogat ≥ 0,5 cm^3, extraprostaticus extenzió (EPE).

Az MP-MRI szenzitivitása egyértelműen a klinikailag jelentős tumorok esetében a legmagasabb, szubklinikus tumorok kimutatására – ebből következően szűrésre – nem alkalmas [217].

A PI-RADS rendszer öt prognosztikai stádiumát az alábbi táblázat szemlélteti (6. táblázat).

6. táblázat: PI-RADS kategóriák [saját szerkesztés]

STÁDIUM	csPC jelenlétének valószínűsége	
PI-RADS 1	Nagyon alacsony	csPC jelenléte nagy valószínűséggel kizárható
PI-RADS 2	Alacsony	csPC jelenléte valószínűleg kizárható
PI-RADS 3	Közepes	csPC jelenléte nem egyértelmű
PI-RADS 4	Magas	valószínűleg jelen van csPC
PI-RADS 5	Nagyon magas	nagy valószínűséggel jelen van csPC

Technikai feltételek, beteg-előkészítés, limitáló tényezők

Ajánlás64

A biopszia után akár 2–3 hónap is szükséges ahhoz, hogy a vérzés felszívódjon és megfelelő minőségű MR-vizsgálatot végezhessünk. (gyenge)

Ajánlás65

A biopszia után legalább 6 hetet várni kell, hogy megfelelően értékelhető MR-vizsgálat készülhessen. (gyenge)

Ajánlás66

Amennyiben az MP-MR vizsgálatkor a DW- vagy DCE komponens nem készül el vagy nem értékelhető, úgy PI-RADS értékelés nem javasolt. (erős)

Ajánlás67

Biparametrikus MR-vizsgálat (BpMR) alkalmazásánál PI-RADS score nem javasolt. (erős)

Ajánlás68

A prosztata MR leletezésekor a technikai akadályokról, hiányosságokról nyilatkozni kell (például csípőprotézis-, mozgás okozta műtermék, hiányos mérés). (erős)

A prosztata MP-MRI vizsgálata jó minőségben elvégezhető minden legalább 1,5 Tesla MR berendezéssel prosztatára kidolgozott protokoll alkalmazásával.

Amennyiben biopszia elvégzése tervezett, az MR vizsgálatot azelőtt javasolt elvégezni, mert a posztbiopsziás bevérzések befolyásolják a mérések értékelését. Abban az esetben, ha mégis a biopszia után kerül sor az MR vizsgálatra, legalább 6 hét teljen el a biopszia után. A posztbiopsziás folyamatok (vérzés, gyulladás) több hónap múlva is megfigyelhetők, de az idő múlásával intenzitásuk csökken.

3. elősegítheti a vesicula seminalisok teltségét. Azonban ennek előnye a prosztata és a vesicula seminalisok megítélése tekintetében nincs megfelelően alátámasztva [217].

A rectum levegővel vagy jelentősebb béltartalommal való kitöltöttsége műtermékeket okozhat, a prosztata értékelése szempontjából korlátozó tényezők lehetnek. Ezért fontos a vizsgálat előtti időszakban a székletürítés, szükség esetén a vizsgálat előtti napon béltisztítás javasolható.
Amennyiben az MP-MR vizsgálat DWI- vagy DCE komponense nem készül el vagy nem értékelhető, úgy PI-RADS értékelés nem adható. A prosztata MR leletezésekor a technikai akadályokról, hiányosságokról nyilatkozni kell (például csípőprotézis-, mozgás okozta műtermék, hiányos mérés).

Az MP-MRI hatékonysága a PCa kimutatásában
A radikális prostatectomia (RP) szövettani mintákkal való korreláció azt mutatja, hogy az MRI jó szenzitivitással rendelkezik az ISUP ≥2. fokozatú daganatok kimutatására és lokalizálására, különösen, ha az átmérőjük meghaladja a 10 mm-t [218–220]. A magas szenzitivitást a sablon biopszián átesett betegeknél is megerősítették. Egy Cochrane-metaanalízisben az MRI-t a sablon biopsziával (≥20 vastagtű minta) hasonlították össze korábbi mintavétellel nem rendelkező, ismételt biopszián átesett betegeknél és az MRI összesített szenzitivitása 0,91 (95%-os KI: 0,83–0,95), összesített specificitása pedig 0,37 (95%-os KI: 0,29–0,46) volt az ISUP ≥2. fokozatú betegségben [221]. Az ISUP ≥3. fokozatú tumor esetén az MRI összesített szenzitivitása 0,95 (95%-os KI: 0,87–0,99), specificitása 0,35 volt (95%-os KI: 0,26–0,46). A mágneses rezonancia vizsgálat kevésbé érzékeny az ISUP 1. fokozatú PCa azonosításában, szövettani elemzéssel RP mintákban azonosított, 0,5 cc-nél kisebb, ISUP 1. fokozatú daganatok kevesebb, mint 30%-át azonosítja [220]. A sablon biopsziás leleteket referenciaként használó vizsgálatokban az MRI összesített szenzitivitása 0,70 (95%-os KI: 0,59–0,80), összesített specificitása pedig 0,27 (95%-os KI: 0,19–0,37) volt az ISUP 1. fokozatú daganatok azonosításában [221].

Biparametrikus MRI
A biparametrikus MR-vizsgálat (bpMRI) a DCE-MRI nélkül, csupán a T2-súlyozott és DWI / ADC szekvenciák alapján értékeli a prosztatát. A kontrasztanyag adásával járó DCE-MRI megnyújtja a vizsgálat időtartamát, a kontrasztanyag rizikófaktor a páciens számára és növeli a vizsgálat költségét.
A bpMRI és az MP-MRI diagnosztikus pontossága a PCa-k és a klinikailag jelentős PCa-k megítélésében összemérhető. A DCE szekvenciát is tartalmazó MP-MRI a klinikailag jelentős tumorok elkülönítésében nagyobb segítséget nyújt, ami a prosztata tumorok pontosabb rizikó besorolását segítheti elő. BpMR alkalmazásánál PI-RADS score nem adható meg [222, 223].

4.2.3. A képalkotók szerepe a Pca stádium meghatározásában

Ajánlás69
Alacsony kockázatú lokalizált betegségben az MP-MRI mellett további képalkotó eljárás nem szükséges a stádium meghatározásra. (erős)

Ajánlás70
Közepes kockázatú betegség, ISUP ≥3. fokozat esetén keresztmetszeti hasi-kismedencei képalkotó vizsgálatot és csontszcintigráfiát kell végezni az áttétek szűrése céljából. (gyenge)

Ajánlás71
Magas kockázatú lokalizált/lokálisan előrehaladott betegség esetén az áttétek vizsgálata céljából hasi-kismedencei keresztmetszeti képalkotó vizsgálatot és csontszcintigráfiát kell végezni. (erős)

Ajánlás72
Magas kockázatú, előrehaladott betegség esetén a terápiás konzekvenciától függően kell mérlegelni az egésztest MRI-t és a PSMA PET/CT-t. (erős)

Tumor stádium

TRUS

Ajánlás73

A transrectalis UH nem alkalmas a PCa stádium felmérésére, a véleményben nem ajánlott a PCa stádiumáról nyilatkozni. (erős)

A transrectalis UH nem pontosabb a szervre korlátozódó betegség előrejelzésében, mint a DRE. Néhány, egy központban végzett vizsgálat szerint a 3D TRUS segítségével vagy a színes Doppler-vizsgálattal jó eredmények érhetők el a lokális stádium meghatározásában, de ezeket a jó eredményeket nem erősítették meg nagyszabású vizsgálatok [224, 225].

MP-MRI

Ajánlás74

A biopszia előtt készült MP-MRI alapján a lokális tumor stádium felmérése is javasolt. (gyenge)

Ajánlás75

Prosztata multiparametrikus MR kiváló módszer a tokérintettség, lokális terjedés megítélésére (T2-T3 a, b elkülönítése), ezt az értékeléskor figyelembe kell venni. (erős)

Ajánlás76

Tudatosan keresni kell az extraprostatikus terjedés (EPE) és SVI jeleit. (erős)

Ajánlás77

Az MP-MRI alapján a PIRADS szerinti szkórolás mellett a kapszula-, vesicula seminalis-, hólyagfal állapotáról, az extraprosztatikus tumor inváziójáról, a neurovascularis köteg tumoros infiltráltságáról, a recto-prostaticus szög obliteratiójáról is nyilatkozni kell. (erős)

Ajánlás78

Az MP-MRI alkalmazásakor nemcsak a prosztatáról és környékéről, hanem a regionális tumorterjedésről, a kismedencei nyirokrégiókról és a medenceövet alkotó csontokról is véleményt kell alkotni. (erős)

Az extraprostaticus terjedés (EPE), vesicula seminalis infiltráció (SVI) pontos elemzéséhez, EPE, SVI kimutatására a magas felbontással készült HR-T2-súlyozott felvételek a legalkalmasabbak. A tumor tokkal történő érintkezése, a tok folytonosságának megszakadása, a tok körülírt kiboltosulása, az irreguláris prosztata kontúr, a periprosztatikus zsírinfiltráció, a rectoprosztatikus szöglet kitöltöttsége és a periprosztatikus lágyrészképlet az EPE jelei. A tumorinvázió-megítélésben fontos a neurovascularis kötegek aszimmetriájának, infiltrációjának vizsgálata, valamint a vesicula seminalisok értékelése. Az ondóhólyag érintettségét a T2-súlyozott szekvencián alacsony jelintenzitás jellemzi, a tumor terjedés direkt jelei a HR-T2 rétegeken jól felmérhetők, a vesicula seminalisok és a prosztata bázisa közötti vékony zsírréteg beszűkül, szélesebb infiltrációnál eltűnik.

Elemezni kell a húgyhólyag-, rectum-, musculus levator ani felé történő terjedés lehetőségeit is.

A magas felbontású, HR-T2-súlyozott képalkotás a leghasznosabb módszer a lokális betegség MRI alapján történő stádium meghatározásához. Egy metaanalízis összesített adatai szerint a szenzitivitás és specificitás sorrendben az extraprostaticus terjedés (EPE) értékelése esetében 0,57 (95%-os KI: 0,49–0,64) és 0,91 (95%-os KI: 0,88–0,93), az SVI esetében 0,58 (95%-os KI: 0,47–0,68) és 0,96 (95%-os KI: 0,95–0,97), valamint a T3 általános stádium esetében 0,61 (95%-os KI: 0,54–0,67) és 0,88 (95%-os KI: 0,85–0,91) [226].

Az EPE és az SVI kimutatása pontosabbnak tűnik nagy térerősséggel (3 Tesla) [227], míg a funkcionális képalkotás hozzáadott értéke továbbra is vitatott [226, 227].

Hét különböző hollandiai központban RP-vel kezelt 552 férfinál az MRI szignifikánsan magasabb érzékenységet (51%, illetve 12%; p <0,001) és alacsonyabb specificitást (82%, illetve 97%; p <0,001) mutatott, mint a DRE a szerven túlterjedő betegség esetében. A jobb megkülönböztetésnek és a Will Roger-jelenségnek köszönhetően a DRE-leletek helyett az MRI-leletek alapján újradefiniált kockázati csoportokban jobb BCR-mentes túlélés volt megfigyelhető [228].

Hagyományosan az EPE/SVI diagnosztizálása az MRI-n közvetlen kvalitatív jelek (például a prosztata szabálytalan kidudorodása, a kapszula felszakadása, látható tumor a periprostaticus zsírszövetben, a rectoprostaticus tér

elmosódása, a neurovascularis kötegek aszimmetriája vagy fokális alacsony jelintenzitás az SV-kben) alapján történik [229].

A mágneses rezonancia vizsgálat eredményei a klinikai és biopsziás adatokkal kombinálva javíthatják a patológiai stádium előrejelzését. Ezért számos csoport fejlesztett ki többváltozós kockázatkalkulátort az EPE/SVI vagy pozitív sebészi szélek előrejelzéséhez [230].

Tekintettel a fokális (mikroszkopikus) EPE alacsony szenzitivitására, az alacsony kockázatú betegeknél az MRI nem ajánlott a lokális tumorstádium meghatározására [231–233]. Az MRI azonban még mindig hasznos lehet a kezelési terv kidolgozásában.

Nyirokcsomóstádium

Ajánlás79

A nyirokcsomó-áttétek CT- és MRI-vel jól vizsgálhatók, alkalmazni kell. (erős)

Ajánlás80

Olyan MP-MRI vizsgálatot kell végezni, mely a kismedencei nyirokcsomó-régiókat is tartalmazza. (erős)

Ajánlás81

A kismedencében a >8 mm rövid átmérőjű, a kismedencén kívül a >10 mm rövid átmérőjű nyirokcsomók tekinthetők kóros méretűnek, ezt az értékeléskor figyelembe kell venni. (erős)

Ajánlás82

Kiemelten fontos a musculus obturator-, arteria iliaca interna és externa körüli, periprostaticus és arteria iliaca communis körüli nyirokcsomó régiók vizsgálata, értékelése javasolt. (erős)

A nyirokcsomó stádium meghatározására a konvencionális MRI statisztikai értékei alacsonyabbak, mint a primér daganatnál, mivel a prosztatarák nyirokcsomó metasztázisai közel 70%-a 1 cm-nél kisebb.

A hasi CT és a T1-T2-súlyozott MR-mérések közvetve értékeli a csomó inváziót a nyirokcsomók (lymph node, LN) átmérője és morfológiája alapján. A nem metasztatikus LN-ek mérete széles skálán mozog, és átfedés van a metasztatikus nyirokcsomók méretével. Általában a kismedencében a >8 mm rövid átmérőjű, illetve a kismedencén kívül a >10 mm rövid átmérőjű nyirokcsomókat tekintik rosszindulatúnak. E küszöbértékek csökkentése javítja a szenzitivitást, de rontja a specificitást. Ennek eredményeképpen a méretre vonatkozó ideális küszöbérték továbbra sem egyértelmű [234, 235]. A CT és az MRI szenzitivitása nem éri el a 40%-ot [236, 237]. A mikroszkopikus LN-invázió kimutatása CT-vel <1% azoknál, akik ISUP <4. fokozatú betegségben szenvednek, akiknek a PSA-értéke <20 ng/ml, vagy akik lokalizált betegségben szenvednek [238–240].

A diffúzió-súlyozott MRI (DW-MRI) kimutathatja az áttéteket a normál méretű nyirokcsomókban, de a negatív DW-MRI nem zárja ki az LN-metasztázisok jelenlétét, és a DW-MRI csupán kismértékben javítja az LN stádium meghatározását a hagyományos képalkotó vizsgálatokhoz viszonyítva [241, 242].

Kiemelten fontos a musculus obturator-, arteria iliaca interna és externa körüli, periprostaticus és arteria iliaca communis körüli nyirokcsomó-régiók vizsgálata.

MR lymphográfia (MRL)

A mágneses kontrasztanyagokat egyre szélesebb körben alkalmazzák, keresik bizonyos elváltozásokban elektíve halmozódó anyagokat. A szövetspecifikus, vasoxid tartalmú MRI kontrasztanyag a RES sejtjeiben tárolódik, nyirokcsomóáttétben nem.

Mivel a prosztatarák nyirokcsomóáttétei gyakran 1 cm-nél kisebbek, az MRI szenzitivitása alacsony (40%). MRL-nál vasoxid-tartalmú kontrasztanyagot (USPIO= ultra-small-part-ioron-oxide) alkalmazunk intravénásan, melyet a nyirokcsomók RES sejtjei felvesznek, de a metasztatikus gócok nem.

Az irodalmi adatok szerint az MRL szenzitivitása 90%, specifitása 98%. A kutatások azt a reményt keltik, hogy 5 mm-nél kisebb nyirokcsomókban 2–3 mm-es metasztázis is kimutatható MRL-val – HR technika alkalmazása mellett. [243, 244] Bár a klinikai vizsgálatok már számos területen bizonyították az MRL hasznosságát, de a módszer alapvető hátránya, hogy a kereskedelemben nincs MRL-hoz alkalmas RES-specifikus kontrasztanyag.

A nyirokcsomó-stádium meghatározásban alkalmazott PET/CT vizsgálatokkal kapcsolatban utalunk a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet Nukleáris Medicina 4.3.1 fejezetrészre.

4.2.4. Metasztázis

Ajánlás83
Has-kismedence viszcerális áttét megítélésére MR/CT javasolt. (erős)

Ajánlás84
Tüdő, egyéb mellkasi tumorterjedés felmérésére mellkas-CT javasolt. (erős)

Ajánlás85
A CT- és MR-vizsgálat régióba eső csontképleteket is minden esetben értékelni kell. (erős)
A PCa fokozott csontáttétképző tulajdonsága miatt az MR vizsgálati régióba eső csontképleteket minden esetben értékelni kell. A prosztata MR-vizsgálata során gyakran fedezünk fel különböző csontelváltozásokat, ezeknek csak kis része metasztázis. A PCa-ra jellemző osteoblasztikus metasztázisok T1- és T2- jeladása egyaránt alacsony, a következményes szöveti ödéma miatt a zsírelnyomással készült T2-súlyozott rétegeken a környezetnél magasabb jelintenzitásúak. A magas víztartalom, valamint magas „b" érték mellett a tumor diffúzió gátlása miatt a DW-MRI rétegeken magas jelintenzitást mutatnak. A metasztatikus gócok a kontrasztanyagos T1-FS rétegeken fokozott halmozással jelennek meg.
Az egésztest, diffúzió-súlyozott mérést is tartalmazó MRI (WB-MRI) jobb szenzitivitással rendelkezik, mint a csontszcintigráfia és a célzott hagyományos röntgenvizsgálat a csontáttétek kimutatásában magas kockázatú PCa esetén. A WB-MRI a visceralis és a nyirokcsomó-áttétek kimutatására is alkalmas; kimutatták, hogy érzékenyebb és specifikusabb, mint a kombinált csontszcintigráfia, a célzott radiográfia és a hasi-kismedencei CT [245]. Egy metaanalízis szerint az egésztest MRI érzékenyebb, mint a cholin PET/CT és a csontszcintigráfia a csontmetasztázisok beteg-alapú kimutatásában, bár a cholin PET/CT-nek volt a legmagasabb a specificitása [246].
Az M stádium meghatározásban alkalmazott PET/CT vizsgálatokkal kapcsolatban utalunk a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet Nukleáris Medicina 4.3.1 fejezetrészre.

4.2.5. Differenciál diagnosztikus nehézségek prosztata értékelésekor
Tévedést okozhat a vérzés, a meszesedés, a fibrosis (gyulladásos, postoperativ, posthormonális, postirradiatios eredetű) és a gyulladás is. A felsorolt elváltozások fals pozitivitást okozhatnak. Fals negatívitással járhat az infiltráló, nem gócos jellegű daganat és a masszív benignus hyperplasia. A kisméretű (kevesebb, mint 0,5 cm^3) daganat könnyen elnézhető és a tranzicionális zóna tumoros elváltozását nehéz elkülöníteni a benignus prosztata hyperpláziától.
A biopszia által okozott vérzés műtermékei a T2-súlyozott rétegeken alacsony jelintenzitásúak, ezáltal rákot utánoznak és korlátozzák a stádium meghatározásának pontosságát. A biopszia után akár 2–3 hónap is szükséges ahhoz, hogy a vérzés felszívódjon és megfelelő minőségű MR-vizsgálatot végezhessünk. Megjegyzendő azonban, hogy a T1 súlyozott rétegek vérre utaló magas jelintenzitása segítheti a vér elkülönítését.
Az MP-MRI fontos szerepet tölt be a tumoros és gyulladásos prosztata elváltozások elkülönítésében. A krónikus prosztatagyulladás a tumorhoz hasonlóan megemelheti a PSA-szintet. A klinikum alapján a krónikus prosztatitis az akut prosztatitisszel ellentétben, nehezen diagnosztizálható. A két kórkép elkülönítésében az MP-MRI a legjobb képalkotó módszer, de ezzel is nehézségekbe ütközhetünk, mivel a krónikus gyulladás MR képe PCa megjelenését utánozhatja. Típusos esetben a krónikus gyulladás a T2 súlyozott méréseken egy- vagy kétoldali foltos jellegű, vagy éles kontúrú, érdemi térfoglaló hatással nem rendelkező, gyakran ék alakú alacsony jeladású területként ábrázolódik a perifériás zónában. Krónikus gyulladásban a prosztata szabályos glandularis szerkezete sérül, emiatt a víz diffúziós képessége csökken, amely a DWI-n magas, ADC térképen pedig alacsony jeladást okozhat. DCE-MRI képeken krónikus gyulladásban a tumorhoz hasonlóan észlelhető akár korai artériás halmozás is, de általában kevésbé intenzív és a kontrasztanyag gyors kimosódása nem jellemző. [247]

4.2.6. Képalkotó diagnosztika szerepe a prosztatarák követésében

Ajánlás86
A követésben alkalmazott képalkotói módszerek megválasztását befolyásolják a betegek panaszai, tünetei, például csontfájdalom esetén csontszken, idegrendszeri tünetek esetén MRI javasolt. (erős)

Ajánlás87
Tünetmentes betegeknél stabil PSA-szint esetén nem indokolt a betegség képalkotóval történő követése. (erős)

Ajánlás88
Az MP-MRI, biokémiai relapszusnál, lokális recidíva kimutatására ajánlott. (erős)

Ajánlás89
A CT az előrehaladott tumor lokális és regionális, valamint a távoli disszeminációjának detektálására ajánlott. (erős)

Ajánlás90
Az MRI fontos szerepet játszik a terápia hatékonyságának vizsgálatában, a recidív daganat elkülönítésében is, elvégzése ajánlott. (erős)
A diagnosztika célja a betegség kiterjedésének megítélése, oligometasztatikus betegség igazolása, monitorozása és a progresszió igazolása. A rendszeres klinikai követés mellett laboratóriumi és képalkotó módszereket alkalmazunk. A követésben alkalmazott módszerek megválasztását befolyásolják a betegek panaszai, tünetei, például csontfájdalom esetén csontszken, idegrendszeri tünetek esetén MRI.
MP-MRI megfelelő módszer arra is, hogy prosztatectomia vagy kuratív irradiáció után a prosztata ágyról véleményt adjon, amennyiben a betegnél lassú PSA-emelkedés (0,2–2 ng/ml) mérhető és recidíva gyanúja áll fenn.
A CT az előrehaladott tumor lokális és regionális, valamint a távoli disszeminációjának detektálására alkalmas.
Tünetmentes betegeknél stabil PSA-szint esetén nem indokolt a betegség képalkotóval történő követése. [33]
Az MRI fontos szerepet játszik a terápia hatékonyságának vizsgálatában, a recidív daganat elkülönítésében. A terápia sikerét mutatja a daganat diffúzió gátoltságának, kontraszthalmozásának csökkenése, megszűnése, melyeket a DW-MRI és a DCE-MRI jelez.
Az alacsony és közepes kockázatú prosztatatumorok követése, az aktív surveillance ma már rutinszerű eljárásnak tekinthető a klinikai gyakorlatban. A PRECISE (The Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation) score az első standardizált score rendszer a klinikailag jelentős radiológiai változások megítélésére a prosztatarák aktív követése során (7. táblázat) [248].

7. táblázat: A radiológiai progresszió valószínűsége mpMRI-n a PRECISE kritériumok alapján az aktív követés alatt álló páciensek körében [saját szerkesztés]

PRECISE SCORE	mpMRI megjelenés	Radiológiai progresszió valószínűsége
1	A laesio nem azonosítható	Nagyon alacsony
2	A laesio mérete csökkent A laesio a DWI mérésen kevésbé elkülöníthető	Alacsony
3	Változatlan	Közepes
4	A laesio mérete nőtt A laesio diffúziógátlása fokozódott	Magas
5	Új laesio jelent meg (PI-RADS 3–5) Extraprostaticus terjedés	Nagyon magas

4.2.7. MP-MRI alkalmazása prosztataráknál – Összefoglaló
1. Tumoros elváltozás valószínűségének kimutatása – emelkedett PSA, tumorra szuszpekt klinikai kép mellett – biopszia előtt
2. Tumorra szuszpekt klinikai kép mellett, negatív biopszia esetén MP-MRI mérlegelendő
3. Tumor stádium meghatározásra:
   – a T2/T3 stádium elkülönítése, a prosztata kapszula állapotának vizsgálata,
   – a T3a/T3b elkülönítése, a vesicula seminalis infiltráltságának vizsgálata
   – T4-es stádium esetén a kismedencei szervek megítélése, medencefali infiltráció kimutatása
   – A nyirokcsomó-stádium vizsgálata
   – A távoli metasztázisok kimutatása, csont- és parenchymás szervek megítélése

4. A terápia hatékonyságának vizsgálata
5. Eredményes terápia után, biokémiai relapszusnál, emelkedő PSA esetén, MP-MRI mérlegelendő, egyrészt a lokális viszonyok megítélésére, másrészt a tumor szóródásának vizsgálatára, recidív folyamat igazolása.

4.2.8. Prosztata biopszia

Prosztata Biopszia, Célzott Mintavételi Eljárások

Ajánlás91
Prosztatarák klinikai gyanúja esetén MP-MRI vizsgálat ajánlott. (erős)

Ajánlás92
Amennyiben az MR-vizsgálat nem elérhető, vagy jelentősen lassítaná a diagnózishoz jutást, a szisztematikus mintavétel elvégzése javasolt. (erős)

Ajánlás93
Negatív eredményű szisztematikus mintavétel esetén MR-vizsgálat javasolt. (erős)

Ajánlás94
Pozitív eredményű (PI-RADS 4 vagy PI-RADS 5) MR-vizsgálat esetén célzott mintavétel javasolt szisztematikus mintavétellel kombinálva. (erős)

Ajánlás95
Amennyiben az MR-vizsgálat eredménye bizonytalan (PI-RADS 3), egyéni kockázatbecslés alapján javasolt biopsziás döntéshozatal. (erős)

Ajánlás96
Ha az MP-MRI vizsgálat negatív (PI-RADS ≤2), csak magas klinikai gyanú esetén javasolt szisztematikus mintavétel. (erős)

Ajánlás97
Ha az MP-MRI pozitív (azaz PI-RADS ≥ 3), a célzott és a szisztematikus biopsziát javasolt kombinálni. (erős)

Ajánlás98
A korábbi negatív biopsziával rendelkező betegek esetében a prosztatabiopszia előtt MRI-t kell végezni. (erős)
Az MR-diagnosztika fejlődése az utóbbi évtizedekben paradigmaváltást hozott a prosztatarák diagnosztikájában. Az MR-vizsgálat magas szenzitivitása és elfogadható specificitása révén lehetővé vált a tumor gyanús eltérések célzott mintavétele.
Az MRI-vel kimutatott elváltozások célzott biopsziája háromféleképpen történhet: direkt (in-bore) MR-vezérléssel, MRI/TRUS fúzióval, illetve MRI-vezérelt kognitív célzással. A jelenlegi szakirodalom nem támasztja alá egyik technika egyértelmű fölényét sem a többivel szemben [249–252].
Fontos megjegyezni azonban, hogy a kognitív célzás nehezen standardizálható, operátorfüggő és több összehasonlító elemzés alapján alacsonyabb hatékonyságú, mint a másik két mintavételi eljárás [253].
A fenti okokból azokban a centrumokban, ahol elérhető az MRI/TRUS fúzió, vagy a direkt MR-vezérlés, ezek az eljárások előnyben részesítendők. A három közül a legköltségesebb az in bore vezérlés az MR kompatibilis eszközök igénye, illetve az MR-gépidő miatt. Az MRI/TRUS fúzió költséghatékonysága miatt világszerte jóval elterjedtebb. Hazánkban a szerzők tudomása szerint direkt MR-vezérelt prosztata biopszia mind ez idáig nem történt. Sajnálatos módon MRI/TRUS vezérelt mintavételt is csak néhány centrumban végeznek, eddig két hazai közlemény jelent meg a témában [254, 255].

A Célzott Mintavételek Hatékonysága:
Több randomizált vizsgálat és metaanalízis igazolta, hogy a szisztematikus mintavételekkel összehasonlítva a célzott biopsziák találati aránya magasabb ISUP ≥2 grádusú prosztatarákok esetén. Három prospektív, multicentrikus vizsgálat eredményei is támogatják ezt a megfigyelést. A Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using

Image-guidance Or Not? (PRECISION) vizsgálat célzott biopszia csoportjában az ISUP ≥2 grádusú daganatok kimutatási aránya szignifikánsan magasabb volt, mint a szisztematikus biopszia csoportban. Az Assessment of Prostate MRI Before Prostate Biopsies (MRI-FIRST) vizsgálatban a célzott biopszia a betegek nagyobb százalékában mutatott ki ISUP ≥2 grádusú daganatot, de a különbség nem volt szignifikáns. A célzott mintavétel azonban szignifikánsan több ISUP ≥3 grádusú daganatot detektált. A Met Prostate MRI Meer Mans (4M) vizsgálatban az eredmények hasonlók voltak az MRI-FIRST vizsgálatban kapottakhoz, és az ISUP≥2 grádusú daganatok kimutatási aránya 1,09 volt.
A különböző centrumok eredményei nagy variabilitást mutatnak, ami elsősorban arra vezethető vissza, hogy a célzott mintavételek nem kellőképp standardizált módon történnek. Eltérő eredményekről számolt be két hazai munkacsoport is, a publikált adatok összefoglalása a 8. táblázatban található.

8. táblázat: Két hazai munkacsoport publikált eredményeinek összefoglalása [saját szerkesztés]

PI-RADS kategória	Találati arány	
	Hüttl, Korda és munkatársai (2020)	Ráfi és munkatársai (2021)
PI-RADS 5	20/22 (91%)	17/30 (57%)
PI-RADS 4	17/20 (85%)	5/19 (26%)
PI-RADS 3	2/10 (20%)	-

A célzott biopsziák további előnye a szisztematikus mintavételekkel szemben, hogy az alacsony kockázatú daganatok (ISUP 1) kisebb arányban kerülnek detektálásra. Ezt mind a három (PRECISION, MRI-FIRST, 4M) prospektív, multicentrikus vizsgálat igazolta [209, 256–258].

4.2.9. Diagnosztikai Útvonalak

Az MRI-célzott biopsziák két különböző diagnosztikai útvonal esetében használhatók:

1) a **„kombinált útvonal”**, amely esetében a pozitív MRI-vel rendelkező betegeknél kombinált szisztematikus és célzott biopsziát végeznek, a negatív MRI-vel rendelkező betegeknél pedig szisztematikus biopsziát;
2) az **„MRI-útvonal”**, amely esetében a pozitív MRI-vel rendelkező betegeknél csak MRI-célzott biopsziát végeznek, a negatív MRI-vel rendelkező betegeknél pedig egyáltalán nem végeznek biopsziát.

A Cochrane metaanalízis, az MRI-FIRST és a 4M vizsgálatok alapján a biopszia-naiv betegeknél az MRI-célzott biopszia hozzáadása a szisztematikus biopsziához körülbelül 20%-kal növeli az ISUP ≥2 grádusú PCa esetek számát, illetve 30%-kal az ISUP ≥3 grádusú esetek számát. Ismételt biopszia esetén az MRI-célzott biopszia hozzáadása körülbelül 40%-kal növeli az ISUP ≥2 grádusú PCa esetek, illetve 50%-kal az ISUP ≥3 grádusú esetek kimutatását. A biopszia-naiv betegeknél a szisztematikus biopszia kihagyása az összes azonosított ISUP ≥2 grádusú esetek körülbelül 16%-a, illetve az összes ISUP ≥3 grádusú esetek 18%-a azonosításának elmulasztásához vezetne. Ismételt biopszia esetén az ISUP ≥2 grádusú esetek körülbelül 10%-a, illetve az ISUP ≥3 grádusú esetek 9%-a maradna azonosítatlanul (9. táblázat) [209] [256–257].

9. táblázat: A célzott és a szisztematikus biopszia abszolút hozzáadott értéke az ISUP ≥2. és ≥3. fokozatú esetek kimutatásában [(saját szerkesztés]

		ISUP ≥2			ISUP ≥3		
ISUP fokozat		Cochrane-metaanalízis*	MRI-FIRST vizsgálat*	4M vizsgálat*	Cochrane-metaanalízis*	MRI-FIRST vizsgálat*	4M vizsgálat*
Biopszia-naiv	A MRI-TBx hozzáadott értéke	6,3% (4,8–8,2)	7,6% (4,6–11,6)	7,0% (ND)	4,7% (3,5–6,3)	6,0% (3,4–9,7)	3,2% (ND)
	A szisztémás biopszia hozzáadott értéke	4,3% (2,6–6,9)	5,2% (2,8–8,7)	5,0% (ND)	2,8% (1,7–4,8)	1,2% (0,2–3,5)	4,1% (ND)
	Általános prevalencia	27,7% (23,7–32,6)	37,5% (31,4–43,8)	30% (ND)	15,5% (12,6–19,5)	21,1% (16,2–26,7)	15% (ND)

		ISUP ≥2			ISUP ≥3		
ISUP fokozat		**Cochrane-metaanalízis***	**MRI-FIRST vizsgálat***	**4M vizsgálat***	**Cochrane-metaanalízis***	**MRI-FIRST vizsgálat***	**4M vizsgálat***
Előző negatív biopszia	A MRI-TBx hozzáadott értéke	9,6% (7,7–11,8)	-	-	6,3% (5,2–7,7)	-	-
	A szisztémás biopszia hozzáadott értéke	2,3% (1,2–4,5)	-	-	1,1% (0,5–2,6)	-	-
	Általános prevalencia	22,8% (20,0–26,2)	-	-	12,6% (10,5–15,6)	-	-

* A zárójelben megadott intervallumok a 95%-os KI-t mutatják.
Egy adott biopsziás módszer abszolút hozzáadott értékét a teljes kohorszban kizárólag a szóban forgó biopsziás módszerrel diagnosztizált betegek százalékos aránya határozza meg. ISUP = Nemzetközi Urológiai Patológiai Társaság (fokozat); MRI-TBx = mágneses rezonancia vizsgálattal végzett célzott biopszia; ND = nem meghatározott

4.3. Nukleáris medicina

4.3.1. A képalkotó vizsgálómódszerek feladatai prosztatarákban

A prosztatarák szűrése, klinikai diagnózisa (Ultrahang Multiparametrikus MR)
– A szűrésben jelenleg ismert nukleáris medicinai módszereknek nincs relevanciája
– Korai diagnózis: jelenleg ismert nukleáris medicinai módszereknek nincs relevanciája

Képalkotók szerepe primer stádium meghatározás (T-stádium)
– jelenleg ismert nukleáris medicinai módszerekre nincs megfelelő evidencia

Képalkotó vizsgálatok szerepe a stádiummeghatározásban (N és M stádium)

Ajánlás99
Műtét előtti szentinel nyirokcsomó szcintigráfia, SPECT/CT leképezéssel alkalmazható. (gyenge)

Ajánlás100
A csontszcintigráfia közepes és nagy rizikójú betegcsoportban (Gleason score>7, PSA>10 ng/ml, vagy T2 daganat) a csontáttétek kizárása a kezdeti stádium megállapításához szükséges. (erős)

Ajánlás101
Ha a betegnek csontérintettséggel összefüggésbe hozható tünetei vannak, akkor is indokolt a csontszcintigráfia végzése, ha az előbbi feltételek nem teljesülnek. A tünetes régióról SPECT/CT leképezéssel kiegészítve. (erős)

Ajánlás102
Nagy rizikójú betegek esetén kezdeti stádium meghatározásában a Cholin-PET/CT vizsgálat választható. (erős)

Ajánlás103
A ^{68}Ga és ^{18}F-PSMA PET/CT nagy rizikójó betegcsoportban primer stádium meghatározásra javasolt. (erős)
A PSMA PET/CT pontosabb a stádiummeghatározás szempontjából, mint a CT és a csontszcintigráfia együttes eredménye.
A nyirokcsomókba metasztatizált PCa esetében a lokális és a szisztémás terápiák átfedik egymást. Az újonnan diagnosztizált PCa-betegek körülbelül 5–10%-ánál a hagyományos képalkotó eljárás (CT-vizsgálat/csontszcintigráfia) alapján egyidejű kismedencei csomóáttétek gyanúja merült fel, csont- vagy visceralis metasztázisok nélkül (cN1 M0 stádium). A metaanalízisek kimutatták, hogy a PSMA PET/CT az előrehaladott PCa elsődleges kezelése előtt az esetek

32%-ában igazolta a betegség prosztatán kívülre való átterjedését, annak ellenére, hogy a csontszcintigráfiára és kismedencei CT/MRI-re alapuló előzetes hagyományos képalkotó eljárás eredménye negatív volt.[259] Egy RCT-vizsgálat, amely a stádiummeghatározáshoz használt PSMA PET/CT vizsgálatot értékelte magas kockázatú PCa esetén, megerősítette ezeket az eredményeket, és a pontosság 32%-os növekedéséről számolt be a kismedencei nyirokcsomói metasztázisok kimutatásában a hagyományos képalkotó vizsgálatokhoz képest. [260] Figyelemre méltó, hogy az érzékenyebb képalkotó eljárás a stádium eltolódásához is vezetett: több esetet minősítettek cN1-nek, de átlagosan alacsonyabb nyirokcsomó-érintettség mellett. Amennyiben PSMA PET/CT nem elérhető, PSMA SPECT/CT vizsgálat végezhető.

(Megjegyzés: az EANM nemrégiben az ún. „miTNM" (molekuláris képalkotó TNM) osztályozást javasolta, amely figyelembe veszi a prosztataspecifikus membrán antigén pozitronemissziós tomográfiával – számítógépes tomográfiával (PSMA PET/CT) kapott eredményeket [261]. Az miT, miN és miM alstádiumok prognózisa a „Will Rogers-féle jelenség" miatt várhatóan jobb lesz, mint a megfelelő T, N és M stádiumok esetében; a prognózis javulása mértékének, gyakorlati vonatkozásainak és hatásának értékelésére a jövőben kerül sor. [262]

4.3.2. Képalkotó vizsgálatok szerepe a biokémiai relapszusban

Ajánlás104

A ^{68}Ga/^{18}F-PSMA PET a biokémiai relapszusok, a recidívák tisztázásában (különösen alacsony PSA-értékek mellett is) javasolt, ha az eredmények befolyásolják a későbbi kezelési döntéseket. (erős) [263]

Bár több PSMA alapú radiofarmakon ismert és elérhető, a legtöbb tanulmányban a ^{68}Ga-PSMA-11 és -617 készítményeket alkalmazták. A detektálási arány magasabb PSA értékek mellett növekszik (PSA 0,2–0,5 ng/ml mellett: 37,9%, PSA 0,51–1,0 ng/ml mellett: 53,6% és PSA 1–2 ng/ml esetében: 71,3%). Alacsony PSA-értékek mellett is, az esetek >20%-ában, medencén kívüli lokalizációjú távoli áttét igazolható.[264] A vizsgálat pozitív prediktív értéke 96,2% (CI 95%: 95,60–96,70%). BCR esetén a PSMA PET/CT eredménye a betegek kezelését az esetek 62%-ában változtatta meg. A PSMA PET/CT fontos a salvage terápiára alkalmas betegek kiválasztásában, mivel nagy érzékenységgel tisztázza a távoli áttétek jelenlétét. [265] A vizsgálat helyi interdiszciplinális onkoteam döntése alapján javasolható.

10. táblázat: A távoli áttétek valószínűsége a PSA érték arányában [202]

PSA (ng/ml)	68Ga-PMSA PET pozitivitás
<0,2	33%-os (KI: 16–51)
02–0,49	45%-os (KI: 39–52)
0,5–0,99	59%-os (KI: 50–68)
1,0–1,99	75%-os (KI: 66–84)
2,0+	95%-os (KI: 92–97)

A prosztata-specifikus membrán antigén-alapú PET/CT lényegesen érzékenyebbnek tűnik, mint a kolin PET/CT, különösen <1 ng/ml PSA-szint esetén [~~265, 266~~ 266, 267]

Ajánlás105

Amennyiben PSMA PET/CT nem áll rendelkezésre, és a PSA-szint ≥1 ng/ml, kolin PET/CT képalkotó vizsgálatot vagy (PSMA SPECT) lehet végezni, ha az eredmények befolyásolják a későbbi kezeléssel kapcsolatos döntéseket. (erős)

4.3.3. Lokális recidíva kimutatása

Ajánlás106

Lokális recidíva kimutatására elsősorban MP-MR vizsgálat szükséges, a PSMAPET-CT/MR pontosíthatja a diagnózist. (erős)

A MP-MR érzékenysége alacsony radikális prosztatektómia után, ha a PSA <0,5 ng/ml. [268] A Cholin-PET/CT az MP-MR képalkotásnál alacsonyabb érzékenységgel rendelkezik PSA <1 ng/ml értékek esetén, de a PSMA-PET/CT kiváló érzékenységű módszer ezen esetekben is. [269] A PSMA-PET/CT jó érzékenységgel detektálja a nyirokcsomó-áttéteket, de a lokális recidíva kimutatásában a PSMA-PET/MR jobbnak bizonyult. Definitív radioterápia utáni lokális

kiújulás esetén is mind az MP-MR, a Cholin-PET/CT és a PSMA-PET/CT(MR) alkalmasnak bizonyult. [263] A PET diagnosztika jelentősége nagy és fontos a salvage terápiára alkalmas betegek kiválasztásában. [270]
A ^{68}Ga-PSMA PET/CT kimutatási aránya az RP után BCR-ben szenvedő betegeknél a PSA-szinttel együtt nő. [271]

4.3.4. Metasztatikus prosztatarák (Szisztémás kezelés követése)

Ajánlás107
Az oligometasztázisok igazolásában szenzitívebb modalitások végzése szükséges. (erős) [272]
A diagnosztika célja a betegség kiterjedésének megítélése, oligometasztatikus betegség igazolása, célzott radioizotóp terápiára alkalmas betegek kiválasztása, mellékhatások monitorozása és a progresszió igazolása. A rendszeres klinikai követés nem helyettesíthető laboratóriumi és/vagy diagnosztikai módszerrel. A követésben alkalmazott diagnosztikai módszerek megválasztását befolyásolják a betegek panaszai, tünetei, például csontfájdalom esetén csontszken, idegrendszeri tünetek esetén MR, valamint a tervezett kezelés (például, ^{177}Lu PSMA terápia tervezése esetén ^{68}GA/^{18}F ^{99m}Tc-PSMA PET(SPECT)/CT-t indokolt végezni). Aszimptomatikus betegekben stabil PSA-szint esetén hormonszenzitív fázisban nem indokolt a betegség képalkotóval történő követése. [273, 274] Ez alól kivételt képez, ha ART kezelés mellett előírt kontrollvizsgálat történik. Oligometasztatikus betegség igazolásával kiválaszthatók a lokális terápiára alkalmas betegek. Cholin- és PSMAPET/CT érzékenyebben mutatja a betegség kiterjedését a konvencionális vizsgálatoknál (CT, csontszcintigráfia). Amennyiben PSMA PET/CT nem elérhető, PSMA SPECT/CT vizsgálat végezhető.

4.3.5. Kasztráció rezisztens betegek követése (CRPC)

M0 betegség (nmCRPC)

Ajánlás108
Jelenleg ismert klinikai vizsgálati adatok alapján az nmCRPC definícióját konvencionális képalkotók (csontszcintigráfia, CT, MRI) alapján szükséges felállítani. (erős)

Ajánlás109
A csontérintettség a leggyakoribb szervi áttét, ezért PSA >2 ng/ml esetén ajánlott a csontszcintigráfia végzése. (erős) [275]

Ajánlás110
Negatív csontszcintigráfia esetén, amennyiben az ismételt PSA továbbra is progresszióra utal, érzékenyebb módszerek alkalmazása ajánlott PSMA PET/CT, NaF PET/CT. (erős) [276, 277]
A diagnosztika célja a progresszió tisztázása. Negatív konvencionális képalkotók (CT, csontszken, amelyeket a klinikai vizsgálatokban alkalmaztak) esetében, a kezelés a PSA és PSADT eredmények alapján történt. [278] A betegkövetés során a PSA-emelkedés, mely progresszióra utal, tisztázni ajánlott az M1 betegséget. A ^{18}NaF radiofarmakonnal végzett vizsgálat, mint a neve is mutatja, „csont-PET", a csontrendszer leképezését szolgálja, tehát nem alkalmas a nyirokcsomó-, illetve az egyéb, szervi áttétek kimutatására.

M1 betegség (a konvencionális képalkotók M1 metasztázist igazoltak): mCRPC
A diagnosztika célja a betegség kiterjedésének megítélése, valamint akár célzott terápiára (^{223}Ra (Xofigo), ^{177}Lu-PSMA) alkalmas betegek kiválasztása, mellékhatás monitorozás, progresszió igazolása. A metasztázisok észlelése szimptomatikus és aszimptomatikus betegek esetén is konvencionális képalkotókkal (CT, csontszcintigráfia) történik. Ugyanakkor, az „új generációs" molekuláris hibrid (PET/CT, SPECT/CT) képalkotást egyre szélesebb körben használják a mCRPC stádium meghatározására és a betegség lefolyásának monitorozására. [279] Nem minden prosztatakarcinóma-áttét expresszál PSMA-t. A nem-PSMA expresszáló tumorok kimutatásában ^{18}F-PDG PET/CT lehet a választandó módszer. [272]
Célzott radioizotóp terápia alkalmazása előtt igazolni kell a várható radiofarmakon felvételt erre alkalmas nukleáris medicinai vizsgálatokkal. ^{177}Lu-PSMA tervezett kezelés előtt igazolni kell a PSMA expressziót. [280, 281] Nincs konszenzus egyelőre a terápiára „megfelelő" PSMA expresszióra vonatkozóan.

Ajánlás111
^{68}Ga-/^{18}F-/^{99m}Tc-PSMA a prosztatarák legspecifikusabb biomarkere, alacsony PSA-szint (<1 ng/mL) esetén is ajánlott. (erős)

4.3.6. Csontmetasztázisok radioizotópos kezelése

Ajánlás112
Béta sugárzó izotóppal jelölt radionuklid terápia fájdalomcsillapító palliatív céllal alkalmazható. (gyenge)

Ajánlás113
A ^{223}Ra-terápia monoterápiában mCRPC szimptomatikus csontáttéttel (legalább 2), viszcerális áttét nélkül (kivéve <20 mm nyirokcsomó) esetén indokolt. (erős)

Ajánlás114
A ^{223}Ra-terápia javasolt a fenti indikációban ART és kemoterápia után, vagy amennyiben a beteg ezekre nem alkalmas. (erős)

Ajánlás115
A ^{223}Ra-terápia abirateron-acetát + prednizolonnal, avagy kemoterápiával történő együttes alkalmazása nem megengedett. (erős)

4.3.7. Molekuláris képalkotó eljárások a radioterápia tervezésben

Ajánlás116
Klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a Cholin PET/CT választási lehetőség a definitív sugárkezelés előtt nagy rizikójú prosztatakarcinómás betegek esetében, a biológiai besugárzási céltérfogat meghatározására. (gyenge)

Ajánlás117
Cholin PET/CT alkalmazható a konvencionális képalkotó módszerrel nem azonosítható nyirokcsomó-áttétek azonosítására sugárkezelés előtt. (gyenge)

Ajánlás118
Klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a PSMA PET/CT a definitív sugárkezelés előtt a domináns intraprosztatikus lézió kijelölésére magas rizikójú prosztatakarcinóma esetén a biológiai besugárzási céltérfogat azonosítására használható. (gyenge)

Ajánlás119
Klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a PSMA PET/CT a konvencionális képalkotó módszerrel nem azonosítható nyirokcsomó-áttétek tisztázására alkalmazható. (erős)

prosztataspecifikus membrán antigén (PSMA) radioligand terápia

Ajánlás120
Klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a PSMA alapú radioligand terápia (PRLT) alkalmas a metasztatizáló kasztrációrezisztens posztatarákok kezelésére. (erős) [282, 283]
A teranosztikumok a diagnosztikus és terápiás célra egyaránt alkalmazható farmakonok. Jelenleg a PSMA-alapú hibrid képalkotás széleskörben vizsgált, a recidíváló prosztata karcinóma restaging-ben „gold standard" tartják. [259] Az eddigi ismeretek szerint, azokban az mCRCP betegekben alkalmazandó a PRLT, akik esetében más terápiától nem várható eredmény és a PSMA-képalkotó vizsgálat megfelelő PSMA expressziót mutat a metasztázisokban. [284] A kezelés során a terápiás készítményt lassú intravénás injekció formájában juttatják a szervezetbe. A kezelés 6–8 hetente ismételhető 2–6 alkalommal. A toxicitási vizsgálatok során a myelotoxicitás 10%-nak mutatkozott és a csontvelőt infiltráló metasztázisok esetében lépett fel. A nyálmirigyekben enyhe vagy közepes fokú xerostomia

jelentkezhet. A kritikus szerv a vese, emellett a dozimetriai vizsgálatok eredménye alapján még a nyálmirigyek és könnymirigyek szervdózisa említendő meg. A tapasztalatok alapján a terápia biztonságosan alkalmazható. [285, 286]
A legmegbízhatóbb adatokkal alátámasztott PSMA terápiás radiofarmakon a ^{177}Lu-PSMA-617. A II. fázisú, randomizált TheraP vizsgálatban azokat a betegeket, akiknél a kabazitaxelt tekintették a docetaxel után a következő megfelelő standard kezelésnek, és akiket a ^{68}Ga-PSMA-11 és ^{18}FDG PET-CT-vizsgálatok alapján szelektáltak, a ^{177}Lu-PSMA-617-kezelésre (6,0–8,5 GBq intravénásan 6 hetente legfeljebb 6 cikluson keresztül) vagy kabazitaxel-kezelésre (20 mg/m^2 legfeljebb tíz cikluson keresztül) randomizálták. Az elsődleges végpont a PSA legalább 50%-os csökkenése volt. Az első végpontot elérték (66%, illetve 37% a ^{177}Lu–PSMA-617, illetve a kabazitaxel esetében az ITT szerint; különbség: 29% (95%-os KI: 16–42; p <0,0001; és 66% vs. 44% a kapott kezelés szerint; különbség: 23% [9–37]; p = 0,0016). A másodlagos végpontok közé tartoztak az ORR, az rPFS, valamint a QoL. [287]
Végül egy nyílt, III. fázisú vizsgálatban (VISION) a ^{177}Lu-PSMA-617 radioligand terápiát és a protokollban megengedett standard kezelést hasonlították össze olyan mCRPC-s betegeknél, akiknél a PET/CT-n PSMA-t expresszáló metasztázisok voltak megfigyelhetők, és akiket korábban legalább egy ARTA-val és egy (körülbelül 53%) vagy két taxánnal kezeltek. Az alternatív elsődleges végpontok a képalkotáson alapuló PFS és OS voltak. Azokat a betegeket tekintették alkalmasnak, akik legalább egy PSMA-pozitív áttétes lézióval rendelkeztek, amely meghaladta a májparenchima felvételét a ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT-n, és nem volt PSMA-negatív léziójuk bármelyik, legalább 2,5 cm-es rövid tengelyű nyirokcsomóban, bármelyik, legalább 1,0 cm-es rövid tengelyű, metasztatikus, szilárd szervi lézióban, vagy bármelyik, legalább 1,0 cm-es rövid tengelyű, lágyrész-komponensű, metasztatikus csontlézióban. [288]

Ajánlás121

Klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a ^{177}Lu-PSMA radionuklid terápia alkalmas kezelés PSMA-PET vagy PSMA-SPECT képalkotás alapján mCRPC PSMA-pozitivitás esetén kezdeti hormonterápia után (első- vagy másodvonalbeli) kemoterápia (docetaxel) ellenére progresszív betegségben, olyan betegeknél, akik legalább egy áttéttel rendelkeznek, amely(ek) esetében a diagnosztikai radioaktív izotóppal jelzett PSMA PET/CT (vagy SPECT/CT) vizsgálat a PSMA nagymértékű (a májbeli felvételt meghaladó) expresszióját mutatja. [283] **(erős)**

Ajánlás122

Salvage PSMA terápia alkalmazható a helyi interdiszciplinális onkoteam döntése alapján. (gyenge)

Egyik retrospektív multicentrikus vizsgálatban nagyszámú mCRPC betegben ^{177}-Lu-PSMA terápia hatására: 45%-ban parciális válasz (reszponz) és 28%-ban stabil betegség mutatkozott. [289] A mCRPC betegek másik monocentrikus vizsgálatában a ^{177}Lu-PSMA terápia 55 hónapos követése során a medián túlélés 27 hónap volt.[290] A PSMA radioligand terápia biztonságosnak bizonyult és a terápiás kimenetel tekintetében hatékonyabb volt az egyéb, 3. vonalbeli szisztémás terápiáknál. ^{177}Lu-PSMA terápiával kezelt mCRPC betegekben prospektív multicentrikus randomizált fázis III vizsgálatban (VISION) több mint 800 beteget randomizáltak. Azokat a betegeket tekintették alkalmasnak, akik legalább egy PSMA-pozitív áttétes lézióval rendelkeztek, amely meghaladta a májparenchima felvételét a ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT-n, és nem volt PSMA-negatív léziójuk bármelyik, legalább 2,5 cm-es rövid tengelyű nyirokcsomóban, bármelyik, legalább 1,0 cm-es rövid tengelyű, metasztatikus, szilárd szervi lézióban, vagy bármelyik, legalább 1,0 cm-es rövid tengelyű, lágyrész-komponensű, metasztatikus csontlézióban.
A ^{177}Lu-PSMA-617 + standard kezelés szignifikánsan meghosszabbította mind a képalkotó vizsgálattal igazolt progressziómentes túlélést, mind a teljes túlélést a standard kezeléshez képest. A ^{177}Lu-PSMA-617 alkalmazásával több volt a 3. vagy annál magasabb fokozatú mellékhatás, mint anélkül (52,7% vs. 38,0%), de az életminőséget nem befolyásolta hátrányosan. A ^{177}Lu-PSMA-617 értékes kiegészítő kezelési lehetőségnek bizonyult ebben az mCRPC-populációban. [288]

Ajánlás123

A kiinduláskori vizsgálatoknak a következőkre kell kiterjedniük: kórtörténet, klinikai vizsgálat, valamint kiindulási vérvizsgálatok (PSA, teljes tesztoszteronszint, teljes vérkép, vesefunkció, kiindulási májfunkciós vizsgálatok, alkalikus foszfatáz), csontszcintigráfia, mellkas-, has- és medence-CT. (erős) [272, 291]

Ajánlás124

A terápiás válasz monitorizálására a második és harmadik ciklus ^{177}Lu-PSMA kezelés között ^{68}Ga-/^{18}F-/^{99m}Tc-PSMA PET(SPECT)/CT vizsgálat javasolt. (erős) [290]

A prosztataspecifikus antigén önmagában nem elég megbízható a betegség aktivitásának nyomon követésére előrehaladott CRPC-ben, mivel a PSA emelkedése nélkül is kialakulhatnak visceralis metasztázisok. [292, 293] Ehelyett

a PCWG2 vizsgálat a csontszcintigráfia és a CT-vizsgálat, a PSA-mérés és a klinikai előnyök kombinációját ajánlja a CRPC-ben szenvedő férfiak értékelésében. [279] A 2015-ös Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) konszenzus konferencián részt vevő szakértők többsége a rendszeres ellenőrzést és a vérkép két-három havonta történő megismétlését javasolta, legalább hathavonta végzett csontszcintigráfiával és CT-vizsgálattal, még klinikai indikáció hiányában is. [272] Ez azt tükrözi, hogy a bizonyított OS-előnyt biztosító készítmények mindegyike potenciális toxicitással és jelentős költségekkel jár, és a kezelést módosítani kell azoknál a betegeknél, akiknél nem figyelhetők meg objektív előnyök. Az APCCC résztvevői hangsúlyozták, hogy az ilyen kezeléseket nem szabad pusztán a PSA-progresszió miatt leállítani. Ehelyett a három kritériumból (PSA-progresszió, radiológiai progresszió és klinikai állapotromlás) legalább kettőnek teljesülnie kell a kezelés leállításához. A frissített PCWG3 munkacsoport nagyobb hangsúlyt fektetett a meglévő léziók progressziójának dokumentálására, és bevezette a „klinikailag már nem előnyös" kifejezést, hogy kiemelje a progresszióra utaló első bizonyíték és a kezelés megszüntetésének vagy megváltoztatásának klinikai szükségessége közötti különbséget. [294]

A radioniklid kezelésekkel kapcsolatban utalunk a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.2.5. Metasztatikus kasztráció rezisztens prosztata daganat (mCRPC) fejezetrészre.

5. GYÓGYKEZELÉS

5.1. Sebészet

Prosztatarák műtéti megoldása, radikális prosztatektómia

5.1.1. Preoperatív előkészítés

Preoperatív betegoktatás

A műtéttel kapcsolatos tájékoztatás bizonyítottan javítja a betegek hosszú távú elégedettségét a műtétet követően [295]. A szokásos szóbeli és írásbeli oktatási anyagok kiegészítése, például interaktív multimédiás eszközökkel [296, 297] javítja a betegek betegség megértését és elégedettségét [298].

Preoperatív medencefenék gyakorlatok (PFE)

Bár sok, RP-n átesett betegnél visszatér a kontinencia [299], a műtétet követő korai időszakban gyakori átmeneti vizeletinkontinencia rontja az életminőséget. Preoperatív medencefenék gyakorlatokat (PFE) – biofeedbackkel vagy anélkül – végzése a korai posztoperatív inkontinencia arányának jelentős javulását igazolta 3 hónappal a műtétet követően, de nem talált előnyt 1 év vagy 6 hónap után [300]. A műtét előtti PFE tehát bizonyos előnyökkel járhat, azonban az elemzést nehezítette a PFE-kezelések sokfélesége és az inkontinencia meghatározásával kapcsolatos konszenzus hiánya.

Antibiotikum profilaxis

Antibiotikum profilaxis adása szükséges, de figyelembe kell vennünk, hogy nem állnak rendelkezésre magas szintű bizonyítékok, hogy pontosan milyen antibiotikumokat kellene alkalmazni (lásd az EAU urológiai fertőzésekre vonatkozó irányelveit) [301]. Mivel a bakteriális kórokozók érzékenysége és az antibiotikumok elérhetősége világszerte eltérő, a profilaktikus antibiotikumok alkalmazásának a helyi irányelvekhez kell igazodnia.

Neoadjuváns androgén-deprivációs terápia (ADT)

Számos RCT-vizsgálat elemezte az RP előtt alkalmazott neoadjuváns ADT hatását; ezek többségében a kezelés 3 hónapig tartott [302]. A kezelést követően downstaging volt látható pT3 stádium esetén, valamint csökkent a sebészi szél pozitivitás és pozitív nyirokcsomók aránya. A kezelés időtartamának (akár 8 hónapra való) növelése esetén ezek az eredmények tovább javultak. Mivel azonban sem a PSA relapszus mentes túlélés, sem a CSS nem javult, a neoadjuváns ADT-t nem szabad standard klinikai gyakorlatként elfogadni.

Neoadjuváns LHRH analóg + abirateron + prednizon kezeléssel kapcsolatban biztató eredmények vannak, de további bizonyítékokra van szükség, hogy ajánlásokat lehessen megfogalmazni [303, 304]. Neoadjuváns kemo-hormonterápia jelenleg nem ajánlott [305].

Ajánlás125
Nem javasolt neoadjuváns androgén-deprivációs terápia a műtét előtt. (erős)

5.1.2. Műtéti technikák

Az RP nyílt, laparoscopos vagy robot asszisztált (RARP) technikával is végezhető. Az első, Young által 1904-ben leírt nyílt RP perineumon keresztüli behatolásból történt [306]. A nyílt retropubicus megközelítést Walsh népszerűsítette 1982-ben a DVC anatómiai leírását követően, mely lehetővé tette a DVC és a cavernosus idegek korai kontrollját, amelyre a kétoldali idegkímélő eljárás épül [307]. Ez vezetett a perinealis RP népszerűségének hanyatlásához és végül az 1997-ben bejelentett első laparoscopos RP-hoz, amely retropubicus elveken alapuló, de transperitoneálisan végzett eljárás volt [308]. 2002-ben Binder bevezette a da Vinci Surgical System® rendszer segítségével végzett RARP-t [309]. Ez a technológia a laparoscopos RP minimálisan invazív előnyeit egyesítette a jobb sebészi ergonómiával, a vesicourethralis anastomosis – varratsor – idegkímélet, könnyebb kivitelezésével és mára a preferált minimálisan invazív megközelítéssé vált, amennyiben rendelkezésre áll.

LRP és RARP esetén rövidebb a kórházban töltött idő és a kisebb a vérveszteség, de nem volt látható különbség a korai (12 hét) funkcionális és onkológiai eredményekben a nyílt RP-hoz képest [310–312]. A RP-t követő onkológiai és funkcionális eredmény úgy tűnik, hogy függ a sebész gyakorlatától és a kórházi esetszámtól [313–317]. Egyelőre hiányoznak azok a vizsgálatok, amelyek a különböző műtéti megoldásokat a hosszabb távú onkológiai és funkcionális eredmények tekintetében hasonlítják össze [318–321]. A bizonyítékok tekintetében egyik műtéti megközelítés sem ajánlható a másikkal szemben.

Bár a világ különböző pontjain eltérő esetszám-kritériumokat állapítottak meg, a bizonyítékok szintje nem elegendő egy konkrét alsó esetszámhatár megállapításához.

A robot asszisztált elülső és retropubicus megközelítés összehasonlítása

A RARP-t általában elülső megközelítéssel végzik, de a beavatkozás Retzius-tér kímélő (RS)-RARP módon dorsalis behatolásból is elvégezhető, így az összes elülső, prosztatát támasztó struktúra megkímélhető, ezáltal jobb korai posztoperatív kontinencia érhető el [322]. Ez az előny 12 hónap után már nem látható, ugyanakkor magasabb számban fordult elő sebészi szél pozitivitás.

Egyelőre rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet ajánlást adni melyik technikát alkalmazzuk. A pozitív szélek kockázatának és a kontinencia korábbi helyreállításának mérlegeléséből születő kompromisszumokat azonban meg kell vitatni a betegekkel, különösen magas rizikó (pT3 stádium, TURP-ot követően, elülső felszínű tumor, nagy és középlebeny prosztata) esetén [323–328].

Ajánlás126
Egyik sebészeti megközelítés (nyílt, laparoscopos vagy robot asszisztált radikális prostatectomia) sem bizonyult egyértelműen hatékonyabbnak a funkcionális vagy onkológiai eredmények tekintetében. Mindegyik lehetőséget ajánlja fel a betegnek. (gyenge)

A kismedencei nyirokcsomók eltávolítása

Az RP során elvégzett PLND nem javította az onkológiai eredményeket (ideértve a túlélést is) [329]. Továbbá két RCT-vizsgálat adatai alapján az ePLND a standard PLND-hoz képest nem javította a korai onkológiai eredményeket [330, 331]. Általánosan elfogadott azonban, hogy az eLND olyan fontos információkkal szolgál a stádium meghatározáshoz és a prognózis megállapításához, amelyet egyetlen más, jelenleg rendelkezésre álló eljárás sem tud biztosítani [329].

Standard prosztata biopsián átesett betegeknél nomogramok alapján (Briganti-féle nomogram [332, 333], Roach-képlet [334] vagy a Partin- és MSKCC nomogramok [335]) ha a nyirokcsomó metasztázis esélye minimum 5%, eLND elvégzése javasolt [336–338], míg MRI vezérelt célzott biopsia után 7%-os érték esetén vagy afelett szükséges [333, 339, 340].

Ajánlás127
Amennyiben nyirokcsomó-eltávolítás (LND) szükséges, kiterjesztett LND végzése szükséges. (erős)

Őrszem nyirokcsomó-biopszia (sentinel node biopsy, SNB)

Az SNB logikája azon az elképzelésen alapul, hogy a sentinel nyirokcsomó (SN) lesz az első nyirokcsomó, ahova a vándorló tumorsejtek eljuthatnak. Ezért, ha ez a nyirokcsomó negatív, elkerülhető az ePLND. Az SNB-vel összefüggő technikák igen változatosak, az eddig elvégzett vizsgálatok alapján 23 hónap után nem volt különbség a BCR

tekintetében, de jelenleg még mindig nincs elegendő magas szintű bizonyíték az SNB onkológiai hatékonyságának alátámasztására, ezért továbbra is kísérleti nyirokcsomó-stádium meghatározási eljárásnak tekintik [341–343].

A prosztata elülső zsírpárnájának eltávolítása és szövettani elemzése

Számos multicentrikus és nagyméretű, egy központban végzett vizsgálatsorozat kimutatta a nyirokszövet jelenlétét az endopelvicus fascia előtti zsírpárnában, a prosztata elülső zsírpárnájában (PAFP) [344–350]. Ez a nyirokszövet az esetek 5,5–10,6%-ában volt megtalálható és a közepes és magas kockázatú betegek akár 1,3%-ánál tartalmazott metasztatikus PCa-t. Ha pozitív, a PAFP gyakran az LN-metasztázis egyedüli helye. A PAFP tehát a betegség terjedésének ritka, de ismert útvonala. A PLND-vel ellentétben a PAFP eltávolítása nem növeli a morbiditást.

A dorzális vénás plexus (DVP) ellátása

Nyílt beavatkozások esetén a vérveszteség és a transzfúziós igény jelentősen csökkent, ha a DVC-t a transszekció előtt lekötötték [307, 351], azonban mind az apikális szél pozitivitás, mind a műtét utáni kontinencia eredményekre negatív hatással lehet, mivel közel helyezkedik el a prosztata csúcsához és a külső záróizomhoz. A RARP és az LRP esetében az egyik vizsgálat nem mutatott ki jelentős különbséget a vérveszteség tekintetében függetlenül attól, hogy korábbi DVC-ligációt alkalmaztak-e vagy sem a pneumoperitoneum megnövekedett nyomása miatt [352]. A DVC ellátása hagyományos varratokkal vagy vascularis varrógéppel is elvégezhető.

Tekintettel az eredmények közötti viszonylag kis különbségekre, az elérhető eszközöktől és a különböző technikák ismerete alapján lehet dönteni, melyik megoldást alkalmazzák.

Idegkímélő műtét

A prostatectomia során a neurovascularis kötegek és a kismedencei plexus paraszimpatikus ágainak megőrzése lehetővé teheti az erekciós funkció megkímélését [353, 354].

Bár az életkor és a műtét előtti funkció továbbra is a legfontosabb prediktorok a műtét utáni erekciós funkció tekintetében, az idegkímélet úgy tűnik a műtét utáni kontinencia eredményekre is hatással van, ezért a nem megfelelő merevedési funkcióval rendelkező férfiak esetében is fontos lehet [298, 299]. A kontinenciával való összefüggés elsősorban az idegkímélő műtét során alkalmazott disszekciós technikának, és nem magának az idegkötegek megőrzésének köszönhető [355].

Extra-, inter- és intrafascialis disszekció is elvégezhető. A prosztata tokjához minél közelebb vezetett disszekció és a kétoldali idegkímélet esetén jobbak a (korai) funkcionális eredmények [356–359]. Ezenkívül számos különböző technika használható, például az elülső felszabadítás utáni retrográd megközelítést (szemben az anterográddal), valamint a neurovasculáris kötegek athermiás és trakciómentes preparálása [361, 362]. Az idegkímélő beavatkozás nem veszélyezteti a betegség kontrollját, ha a betegeket gondosan választják ki a daganat elhelyezkedésétől, méretétől és fokozatától függően [363–365].

Ajánlás128

Nem javasolt idegkímélő műtét végzése, ha fennáll az ipsilateralis extracapsularis kiterjedés kockázata (cT stádium, ISUP fokozat, nomogram, multiparametrikus mágneses rezonancia képalkotás alapján). (gyenge)

Nyirokcsomó-pozitív betegek a radikális prostatectomia során

Bár nem állnak rendelkezésre RCT-vizsgálatok, a pN+ betegek túlélését (ahogyan az RP-t követő patológiai vizsgálat alapján meghatározásra került) összehasonlító prospektív kohorszvizsgálatok adatai alapján a RP túlélési előnnyel járhat nyirokcsomó pozitív esetekben az RP elhagyásával szemben [366]. Következésképpen nem szükséges a gyanús nyirokcsomók intraoperatív fagyasztásos vizsgálatára.

Az ondóhólyagok eltávolítása

A PCa agresszívabb formái közvetlenül átterjedhetnek az ondóhólyagokra. Az ondóhólyagokat (SV) hagyományosan a prosztatával együtt, egyben távolítják el [367]. Előfordulhat, hogy az ondóhólyagok csúcsainak kipreparálása nehéz, továbbá a cavernosus idegek az SV-csúcsa mellett futnak el, így az SV-csúcs válogatás nélküli kimetszése potenciálisan ED-hez vezethet [368]. Egy RCT-vizsgálat, az SV-kímélő megközelítéssel és anélkül végzett idegkímélő RP-t hasonlította össze, nem talált különbséget a szélek állapota, a PSA relapszus, a kontinencia vagy az erekciós funkció tekintetében. Egy másik vizsgálat, amely 71 egymást követő RP-t értékelt, nem mutatott ki daganatot az SV-k egyik disztális 1 cm-ében sem, még a 12 SV-invázióval rendelkező betegnél sem [369]. Míg az alapértelmezett eljárásnak

az ondóhólyag teljes eltávolításának kell lennie, az SV-csúcsok megőrzése megfontolandó azokban az esetekben, amelyekben az érintettség kockázata alacsony.

Vesicourethralis anastomosis technikák

A prosztata eltávolítását követően a hólyagnyak és a membranosus húgycső között anastomosist hoznak létre. A cél egy pontosan kialakított, vízzáró, feszülés- és szűkületmentes anasztomózis létrehozása, amely megőrzi a belső záróizom-mechanizmus épségét. Számos módszert írtak le, a megközelítéstől, a varrat típusától (például szakállas vagy nem szakállas/monofil varrat), a varrat készítési technikától (például tovafutó vagy csomós, vagy egytűs, vagy kéttűs tovafutó varrat) függően.

Nyílt RP esetén a hólyagnyak és a membranózus húgycső közötti, primer „vég a véghez" intermucosalis anastomosis 6 körkörös, csomós varrat segítségével, a standard rekonstrukciós módszerré vált [370]. Az LRP- és RARP-technikák fejlődése megkönnyítette az anastomózishoz használandó új varrási technikák bevezetését. Összességében, bár a vesicourethralis anastomosis elvégzésére számos megközelítés, módszer és technika létezik, a nagy bizonyosságú bizonyítékok hiánya miatt nem lehet egyértelmű ajánlásokat megfogalmazni. A gyakorlatban a választott módszernek a sebész tapasztalatán és az egyéni preferencián kell alapulnia [370 -381].

A hólyagnyak kezelése

Hólyagnyak nyálkahártyájának everziója nem csökkentette az anasztomózis szűkületek arányát [382].

A hólyagnyak megőrzése

A vizelet kontinenciát nagyrészt a külső húgycső záróizom biztosítja a membranózus húgycső szintjén, de kisebb részben a hólyagnyaknál lévő belső záróizom is hozzájárul [383]. Ezért a hólyagnyak megőrzését javasolják a kontinencia megőrzése érdekében. Egy RCT-vizsgálat, amely a kontinencia helyreállását értékelte 12 hónap, illetve 4 év után, mind rövid, mind hosszú távon a kontinencia objektív és szubjektív javulását mutatta ki, anélkül, hogy ez káros hatással lett volna az onkológiai eredményekre [384, 385].

Egy másik vizsgálat szerint a prosztatabázison a pozitív szélek aránya átlagosan 4,9% volt a hólyagnyak megőrzése esetén, míg anélkül ez az érték csak 1,9% volt [383]. Ez a vizsgálat nem volt meggyőző, de úgy tűnik, hogy a bázisnál elhelyezkedő daganat esetén a hólyagnyak megkímélése kérdéses, míg a bázistól távol elhelyezkedő daganat esetén a hólyagnyak megkímélhető. A hólyagnyak megőrzése nem kivitelezhető nagyméretű középlebeny vagy korábbi TURP esetén.

A húgycsőhossz

Vizsgálatok alapján a húgycső hosszának lehető legnagyobb mértékű megőrzése az RP során maximalizálja a kontinencia korai helyreállításának esélyét, hasznos lehet a húgycső hosszának műtét előtti mérése [386].

Cisztográfia a katéter eltávolítása előtt

A katéter eltávolítása előtt cisztográfiát lehet alkalmazni a jelentős anasztomózis szivárgás kimutatására. Ha ilyen szivárgás igazolódik, a katéter eltávolítása halasztható, az anasztomózis további gyógyulásáig és a nyílás letapadásáig. A kisebb összehasonlító vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy cisztographia nem javasolt standard ellátásként a katéter eltávolítása előtt, 8–10. postoperatív napon [387]. Korábban alsó húgyúti tüneteket mutató, nagy prosztatával rendelkező, korábbi TURP-on vagy hólyagnyak-rekonstrukción átesett férfiak esetében lehet előnyös [388, 389]. A kontrasztanyagos transrectalis UH alternatív megoldást jelenthet [390].

Húgyúti katéter

Az RP során rutinszerűen húgyhólyagkatétert helyeznek be, amely biztosítja a hólyag nyugalmi állapotban való tartását és a vizelet elvezetését, amíg a vesicourethralis anastomosis gyógyul. A hagyományos, körülbelül 1 hétig tartó katéterviseléshez képest egyes központokban válogatott esetekben korai katétereltávolítást végeztek, [391–394], a szövődmények aránya nem volt magasabb, a rövid távú funkcionális eredmények javultak, de a hosszú távú funkció tekintetében nem találtak különbséget [395]. Katétereltávolításkor antibiotikum profilaxis adása nem szükséges [396]. Alternatívaként suprapubicus katéterbehelyezés eredményei ellentmondásosak, hosszú távú funkcionális eredményekben nem figyeltek meg hosszú távú hatást [397–403].

Medencei drén használata

A kismedencei drén hagyományosan a vesicourethralis anastomosisból esetlegesen szivárgó vizelet, vér vagy a nyirokfolyadék elvezetésére szolgál RP során, különösen, ha PLND is történik. A robotasszisztált laparoscopos beavatkozásokkal két RCT-vizsgálatot végeztek [404, 405], melyekben szövődmények aránya nem emelkedett, amikor nem használtak drént. Ha az anastomosis intraoperatíve vízzárónak bizonyul, célszerű lehet elkerülni a kismedencei drén behelyezését, de nem állnak rendelkezésre olyan bizonyítékok, amelyek alapján egyértelmű ajánlást lehetne tenni.

5.1.3. A műtét akut és krónikus szövődményei

A prosztatadaganat-műtétet követően gyakran előforduló szövődmények közé tartozik a posztoperatív inkontinencia és az ED. A RALP után a betegek 21,3%-nál, az RRP után pedig 20,2%-nál fordult elő inkontinencia [406], míg erektilis diszfunkció a RALP után a betegek 70,4%-nál, illetve RRP után a 74,7%-nál volt megfigyelhető. A retropubicus RP, a laparoszkópos RP és a RALP intra- és perioperatív szövődményei előre jelzett valószínűsége (RALP, laparoszkópos RP, retropubikus LP %): hólyagnyak szűkület (1.0, 2.1, 4.9), anasztomózis ázás (1.0, 4.4, 3.3), fertőzés (0.8, 1.1, 4.8) , szervsérülés (0.4, 2.9, 0.8), bélelzáródás (1.1, 2.4,0.3), mélyvénás trombózis (0.6, 0.2, 1.4).

Az elülső és hátsó rekonstrukció hatása a kontinenciára

A külső húgycső-záróizomzat integritásának megőrzése kritikus fontosságú az RP utáni kontinencia szempontjából. Kevésbé egyértelmű, hogy milyen hatással van a környező támasztó struktúrák rekonstrukciója a kontinencia helyreállítására, mivel az elülső és/vagy hátsó rekonstrukció a kontinencia helyreállítására gyakorolt hatásáról ellentmondásos bizonyítékok állnak rendelkezésre, nem lehet ajánlásokat megfogalmazni. Azonban egyetlen vizsgálat sem mutatta ki, hogy a rekonstrukció elvégzése növelné a káros onkológiai kimenetelek vagy a szövődmények arányát.

A mélyvénás trombózis profilaxisa

Az EAU-irányelvek mélyvénás trombózis-profilaxisra vonatkozó ajánlásait javasolt az EAU Thromboprofilaxis vonatkozó irányelv alapján figyelembe venni a műtéti előkészítésnél és a perioperatív időszakban [407]. Ezeket az ajánlásokat javasolt a nemzeti ajánlásokhoz igazítani.

Az eLND korai szövődményei

A kismedencei eLND elvégzése növeli a morbiditást [329]. Az általános szövődmények aránya az eLND esetében 19,8%, limitált LND esetében 8,2% volt; a leggyakrabban lymphocele fordult elő (10,3%, illetve 4,6%).

– **Alacsony kockázatú betegség kezelése**

Ajánlás129

Az aktív követés alternatívájaként műtétet és sugárterápiát kell javasolni a szóban forgó kezelésekre alkalmas, valamint a toxicitás és a betegség progressziójának megelőzése közötti kompromisszumot vállaló betegeknek. (gyenge) Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3.3. fejezetrészt.

Ajánlás130

Nem kell elvégezni az PLND-t. (erős)

– **Közepes kockázatú betegségek kezelése**

Ajánlás131

Javasolt a radikális prosztatektómia elvégzése a közepes kockázatú betegségben szenvedő betegeknek, akiknél a várható élettartam legalább 10 év. (erős)

Ajánlás132

Javasolt az idegkímélő műtét végzése az extracapsularis betegség alacsony kockázatával élő betegeknek. (erős)

Ajánlás133
Közepes kockázatú betegség esetén ajánlott ePLND-t végezni invázió előrejelzett kockázata alapján (validált nomogram). (erős)
– Magas kockázatú betegségek kezelése

Ajánlás134
Bizonyos, magas kockázatú lokalizált PCa-ban szenvedő betegeknek – a potenciális multimodális terápia részeként radikális prosztatektómiát kell javasolni. (erős)

Ajánlás135
Magas kockázatú PCa esetén ajánlott ePLND-t végezni. (erős)

Ajánlás136
Nem ajánlott fagyasztott nyirokcsomó-metszetet végezni az RP során annak eldöntése érdekében, hogy folytassa-e az eljárást, vagy hagyja abba. (erős)

Salvage nyirokcsomó-eltávolítás
A kismedencei (recidiváló) nyirokcsomó-áttétek műtéti kezelésével az 5 éves BCR-mentes túlélési arány 6–31% között mozog. Az 5 éves OS körülbelül 84% volt [408]. A biokémiai relapszus gyakorisága a műtét időpontjában mért PSA-értéktől, valamint a pozitív nyirokcsomók helyétől és számától függ [409]. A kiegészítő RT a nyirokcsomók kezelésében a salvage LN-disszekció után javíthatja a BCR arányt [410]. A biokémiai relapszus mentes túlélés 10 év után 11% volt. A salvage LN-disszekció onkológiai értékére vonatkozóan még mindig nem állnak rendelkezésre magas szintű tanulmányok [408].

A salvage radikális prostatectomia
Általánosságban elmondható, hogy az SRP csak olyan betegek esetében mérlegelendő, akiknél a társbetegségek száma alacsony, a várható élettartam legalább 10 év, az SRP előtti PSA érték 10 ng/ml alatti érték és a kezdeti biopsziás ISUP fokozat ≤2/3, a nyirokcsomó-érintettség vagy távoli metasztázisra utaló jelek nem láthatóak, és akiknél a kezdeti klinikai stádium T1 vagy T2 volt [411].

5.1.4. Lokálisan előrehaladott prosztatarák

Ajánlás137
Javasolt radikális RP elvégzése lokálisan előrehaladott PCa-ban szenvedő betegeknél a multimodális terápia részeként. (erős)

Ajánlás138
Lokálisan előrehaladott PCa esetén javasolt ePLND-t elvégzése az RP-val egy időben. (erős)

Ajánlás139
Javasolt az IMRT/VMAT + IGRT kombináció felajánlása a lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő betegeknek, hosszú távú ADT-val együtt. (erős) Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3. fejezetrészt.

Ajánlás140
Javasolt felajánlani az IMRT/VMAT + IGRT kombinációt és brachyterápiás boost-ot (HDR vagy LDR) a lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő és jó vizeletfunkciójú betegeknek, hosszú távú ADT-val együtt. (erős) Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3. fejezetrészt.

Ajánlás141
Javasolt adni hosszú távú, legalább kétéves ADT-t. (erős)

Ajánlás142
2 éves abirateron-acetate kezelés felírása szükséges, ha a prosztatát és a medencét (cN1 esetében) célzó IMRT/VMAT + IGRT kombinációt javasolt, hosszú távú ADT-val együtt, a cN1M0 betegeknek vagy azoknak,

akiknél ≥2 kockázati tényező (cT3–4, Gleason ≥8 vagy PSA ≥40 ng/ml) van jelen. (erős) Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3. fejezetrészt.

Ajánlás143

Csak azoknak a betegeknek javasolt ADT-monoterápiat adni, akik nem hajlandóak vagy nem alkalmasak valamilyen lokális kezelésre, akiknél a PSA duplázódási ideje <12 hónap, és akiknél a PSA > 50 ng/ml, rosszul differenciált daganat vagy a betegséggel kapcsolatos lokális tünetek vannak jelen. (erős)

Ajánlás144

A cN1 stádiumban lévő betegeknek lokális kezelést (RP vagy IMRT/ VMAT + IGRT) és hosszú távú ADT-t kell javasolni. (gyenge) Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3. fejezetrészt.

Oligometasztatikus prosztatarák

Ajánlás145

Hagyományos képalkotóval végzett staging vizsgálatok esetén a következő esetben alkalmazható a oligometasztatikus betegség esetén javasolt terápia: kevesebb vagy egyenlő, mint 4 (ha a Gleason-score 8 vagy több, akkor 2) csontáttét, melyek a csigolyákon, illetve a medenceövben helyezkednek el, és nincs zsigeri áttétjük (nyirokcsomóáttét nem számít annak). (gyenge)

Általánosságban elmondható, hogy az oligometasztatikus betegség az áttétes léziók korlátozott számát és/vagy térfogatát jelenti. Az oligometasztatikus betegségben szenvedő betegek kimenetelét meghatározó és értékelő vizsgálatok jellemzően az oligometasztatikus betegség saját vizsgálatspecifikus definícióját használják, amely gyakran 1–5 metasztatikus lézióig terjed. A prosztatarákban szenvedő betegek esetében az oligometasztatikus betegség két leggyakrabban használt és legszélesebb körben hivatkozott definíciója a CHAARTED és a LATITUDE klinikai vizsgálatokból származik, amelyek a„kis volumenű" vagy az„alacsony kockázatú" klinikai kritériumok vizsgálati definícióiból vannak. A CHAARTED vizsgálatban a betegeket kis volumenű hormonérzékeny és nagy volumenű hormonérzékeny (definíció szerint: zsigeri metasztázis vagy ≥ 4 csontlézió, melyek közül ≥1 a nem a csigolyatesteken és a medencén helyezkedik el) metasztatikus betegségre osztották. A LATITUDE vizsgálat kimutatta a teljes túlélés és a radiológiai progressziómentes túlélés előnyeit az újonnan diagnosztizált, metasztatikus, kasztrációérzékeny prosztatarákban szenvedő férfiaknál, akiket abirateron és prednizon hozzáadásával kezeltek androgénmegvonás mellett, és az „alacsony kockázatú" és „magas kockázatú" (következő kritériumok közül legalább kettőt mutattak: Gleason-score ≥8, legalább három csontlézió, zsigeri, nem nyirokcsomó, lágyrész metasztázisok jelenléte) betegekre osztották.

Ajánlás146

Az oligometasztatikus definíciónak megfelelő betegeknek javasolt adni ADT-t prosztata sugárterápiával (RT) kombinálva. (erős) Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3.6. fejezetrészt.

Ajánlás147

Oligometasztatikus esetben az ADT-kezelés kiegészítése radikális prosztatektómiaval csak klinikai vizsgálat keretében javasolható. (gyenge)

Az első olyan vizsgálat, amely a prosztata radioterápiáját vizsgálta metasztatikus hormonérzékeny prosztataráknál, a HORRAD vizsgálat volt. Négyszázharminckét beteget randomizáltak ADT-monoterápiara vagy ADT + IMRT és IGRT kombinációra. A teljes túlélésben nem volt szignifikáns különbség, a PSA progressziójáig eltelt idő pedig jelentősen javult a sugárterápiás karon. A STAMPEDE vizsgálatban 2061 mCSPC-ben szenvedő férfit vizsgáltak, akiket ADT-monoterápiara vagy ADT + prosztata sugárterápia kombinációra randomizáltak. A vizsgálat megerősítette, hogy nem szelektált beteganyag esetén a primer tumor radioterápiája nem javítja a teljes túlélést. A CHAARTED vizsgálatban az alcsoportelemzések során a betegeket a kis vagy nagy volumenű csoportokra osztották. A kis volumenű alcsoportban (n = 819) jelentős túlélési előny mutatkozott a prosztata-sugárkezelés hozzáadása után, míg a nagy volumenű csoportban nem volt előnye. Ezért a prosztata sugárkezelését csak a kis volumenű (oligo) metasztatikus betegségben szenvedő betegeknél lehet megfontolni. Megjegyzendő, hogy nem egyértelmű, hogy az adatok kivetíthetők -e a szintén helyi kezelésnek számító radikális prosztatektómiára, mivel a prospektív folyamatban lévő vizsgálatok eredményei még nem elérhetők. Mindazonáltal számos, az oligometasztatikus prosztatarák esetén végzett radikális prosztatektómiát vizsgáló retrospektív tanulmány is képes volt kimutatni a helyi terápia előnyeit.

Mivel mind a radikális prosztatektómia, mind a sugárkezelés egyformán hatékony a lokalizált prosztatarák gyógyításában, nem észszerűtlen hasonló eredményeket várni oligometasztatikus esetekben is.
Több közlemény született a radikális prosztatektómia kivitelezhetőségével kapcsolatosan oligometasztatikus esetekben. A beválasztási kritériumok és az értékelési szempontok azonban nagyon eltérőek voltak. Knipper és munkatársai 2019-ben egy retrospektív sorozatban elemezték a radikális prosztatektómiával kezelt férfiak adatait ugyanazokkal a beválasztási kritériumokkal és végpontokkal, mint a STAMPEDE vizsgálatban voltak. A 3 éves OS 91% volt, míg a STAMPEDE vizsgálatban 81%-ot mutatott. Annak ellenére, hogy a betegek adatai különbözhettek a két kohorsz között, az eredmények alapján valószínűsíthető, hogy nem várható jelentős onkológiai hátrány az alacsony volumenű metasztázisok esetén a radioterápiához képest. Rezekábilis daganatok esetében az RP megelőzheti a helyi tüneti progressziót, hangsúlyozva magas hatékonyságát a lokális betegségkontroll tekintetében. Ezenkívül mind a komplikációs ráták, mind a kontinencia arányok elfogadhatók RP-vel. Alsó húgyúti tünetek esetén a radioterápia nem feltétlenül az optimális kezelési megközelítés, különösen akkor, ha az obstrukció megszüntetése is szükséges, mivel a transzuretrális rezekció után a radioterápiával kezelt betegeknél nagyobb a súlyos urogenitális toxicitás kockázata. Viszont nem készült életminőség értékelés egyik vizsgálatban sem, összehasonlítva a radioterápiával. A következő években értékelendő, folyamatban lévő fázis 2. vizsgálatokból jövő eredmények az ajánlásokat is befolyásolhatják a jövőben.

Ajánlás148
Oligometasztatikus prosztataráknál a metasztázisokra irányuló terápiát alapvetően klinikai vizsgálat keretében javasolt adni. Válogatott esetekben a kockázat-haszon mérlegelését követően adható. (gyenge)
Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3.7. fejezetrészt.
A primer oligometasztatikus betegek metasztázisra irányuló terápiája a helyi kezelést követően relapszusba kerülő betegek vizsgálatai alapján véleményezhető. Ez esetben a metasztázisokra irányuló terápia célja a szisztémás kezelés késleltetése. A metasztázisok célzott terápiáját (MDT) két randomizált, II. fázisú vizsgálatban nézték a műtét ± SABR vs. megfigyelés vagy SABR vs. megfigyelés alkalmazásával oligo-recidiváló prosztatarákban szenvedő férfiaknál. A definíció ≤3 lézió volt. A minta 62, illetve 54 betegből állt. Az egyik vizsgálatban az androgén-deprivációs terápia nélküli túlélés volt az elsődleges végpont, amely hosszabb volt az MDT alkalmazásával, mint a megfigyeléssel. Az ORIOLE vizsgálat elsődleges végpontja a progresszió volt 6 hónap után, amely SABR mellett szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a megfigyeléssel (19%, illetve 61%, p=0,005). Jelenleg nem állnak rendelkezésre az OS javulására utaló adatok. Két átfogó áttekintés kiemelte, hogy az MDT (SABR) ígéretes terápiás megközelítés, amelyet mindaddig kísérleti jellegűnek kell tekinteni, amíg a folyamatban lévő RCT-vizsgálat eredményei nem állnak rendelkezésre.

5.2. Gyógyszeres kezelés

5.2.1. A prosztatarák hormonkezelése

Bevezetés
Tekintettel arra, hogy a prosztatarákok túlnyomó többségének növekedése, progressziója függ a szervezetben jelen lévő férfi nemi hormontól, annak csökkentésével, gátlásával a prosztatarák kezelésére van lehetőség. A herék tesztoszteron termelésének csökkentése sebészi és gyógyszeres kezeléssel is elérhető. Ezen módszert kombinálhatjuk az egyéb forrásból származó keringő androgének hatásának receptor szintjén történő gátlásával. Ezt maximális, vagy teljes androgén blokádnak (MAB, TAB), újabban androgén deprivációs terápiának (ADT) nevezzük. [412]
A prosztatarák hormonkezelésének megkezdéséhez, illetve progresszió esetén az egyes hormonterápiás lehetőségek váltásához multidiszciplináris konzultáció, onkoteam döntés szükséges.

Tesztoszteronszint-csökkentés

Sebészi módszerek

Kasztráció
A tesztoszteron kasztrációs szintje <50 ng/dl (1,7 nmol/l), amelyet több mint 40 évvel ezelőtt határoztak meg. A jelenlegi módszerek szerint a sebészi kasztrációt követően az átlagérték 15 ng/dl [413]. A gyakorlatban megfelelőbb, ha a kasztrációs szintet <20 ng/dl-es (1 nmol/l) értékben határozzuk meg. A szabályozó hatóságok és a prosztatarákkal

foglalkozó klinikai vizsgálatok azonban még mindig a korábbi <50 ng/dl-es (1,7 mmol/l) értéket tekintik a kasztrációs szintnek.
A sebészi kétoldali orchiectomia, vagy subcapsularis pulpectomia még mindig a prosztatarák egyik ADT kezelési módjának tekinthető. Ez egy egyszerű, olcsó és alacsony szövődmény rátával bíró műtéti eljárás. Elvégezhető helyi érzéstelenítésben is. Ez a leggyorsabb módja a kasztrációs szint elérésének, amely általában kevesebb, mint tizenkét órán belül kialakul. Visszafordíthatatlan, ezért nem teszi lehetővé az intermittens kezelés alkalmazását [414].

Gyógyszeres vagy kémiai kasztráció

Ösztrogén kezelés
Az ösztrogén kezelés tesztoszteron szupressziót eredményez, és nem jár együtt fokozott csontvesztéses komplikációkkal [415]. A korai vizsgálatokban az orális dietilstilbösztrolt (DES) több dózisban is tesztelték. A szóban forgó gyógyszereket a súlyos mellékhatások, különösen a thromboembóliás szövődmények miatt még kisebb dózisban sem tekintik standard első vonalbeli kezelésnek [416–418].

Luteinizáló hormon felszabadító hormon (LHRH) agonisták
Az LHRH-agonisták alkalmazása az LHRH-receptorok leszabályozását (down-regulation) eredményezi, ami az LH- és FSH-szekréció és ezáltal a tesztoszteron termelés szuppressziójához vezet. A kasztrációs szintet általában 2–4 héten belül el lehet érni [419]. Bár a különböző vegyületek közvetlen formális összehasonlítására nem került sor, egyformán hatékonynak tekintik őket [420].
A hosszú hatású LHRH-agonisták jelenleg az ADT legfontosabb formáit képezik. Az LHRH ezen szintetikus analógjait 1, 2, 3, 6 havonta, vagy évente kell beadni depot injekció formájában. Az első injekció a luteinizáló hormon (LH) és a folliculus stimuláló hormon (FSH) átmeneti emelkedését idézi elő, ami a beadást követő két-három napon belül kezdődő és körülbelül egy hétig tartó „tesztoszteron lökéshez, vagy fellángoláshoz (flare)" vezet. Ez káros klinikai tüneteket okozhat, mint például: csontfájdalom, akut vizelet elzáródás, obstruktív veseelégtelenség, gerincvelő-kompresszió és a hiperkoagulációs állapot miatti szív- és érrendszeri eredetű halál [421]. A legveszélyeztetettebb betegek általában a nagy volumenű, tüneteket okozó csontbetegségben szenvedők. Az egyidejű antiandrogén kezelés csökkenti a klinikai fellángolás előfordulását, de nem szünteti meg teljesen a kockázatot. Az antiandrogén-terápiát általában 1 héttel a depot injekció előtt kezdik, és 4 hétig folytatják, de sem annak időzítése, sem időtartama nem alapul erős bizonyítékokon. Ezen kívül a „fellángolás" megelőzésének hosszú távú hatása nem ismert [422, 423].
Mindeddig az LHRH-agonistához orchiectomiával kapcsolatban nem számoltak be különbségekről a túlélés tekintetében, mivel nem állnak rendelkezésre magas színvonalú vizsgálatok [424].
A különböző készítmények között olyan különbségek vannak, amelyeket a mindennapi gyakorlatban kell figyelembe venni, beleértve a tárolási hőmérsékletet, azt, hogy a gyógyszer azonnal felhasználható-e vagy feloldást igényel, valamint azt, hogy a gyógyszer beadása szubkután vagy intramuszkuláris injekcióval történik-e, illetve milyen gyakran kell a depot injekciókat beadni.

Luteinizáló hormon felszabadító hormon (LHRH) antagonisták
Az LHRH antagonisták azonnal kötődnek a receptorokhoz, ami az LH-, FSH- és tesztoszteronszint gyors csökkenéséhez vezet, fellángolás nélkül. E vegyületek gyakorlati hiányossága, hogy nincs hosszú hatású depot változatuk, csak havonta alkalmazandó változatok állnak rendelkezésre.
A degarelix standard adagolása 240 mg az első hónapban, amelyet havi 80 mg-os injekciók követnek. A betegek többsége a harmadik napra éri el a kasztrációs szintet [419]. Egy III. fázisú RCT-vizsgálat a degarelixet és a havonta alkalmazott leuprorelint hasonlította össze, illetve 12 hónapon át követte a betegeket, a 240/80 mg-os degarelix esetében jobb PSA PFS-t jelzett a havi leuprorelinhez képest [423]. Egy szisztematikus összehasonlító tanulmány nem mutatott ki jelentős különbséget az agonisták és a degarelix között és kiemelte, hogy csupán kevés adat áll rendelkezésre a 12 hónapon túli kezelésre vonatkozóan, valamint azt, hogy nem állnak rendelkezésre túlélési adatok [426]. Egy metaanalízis rövid távú követési adatai azt mutatják, hogy az LHRH-antagonista alkalmazása az agonistákhoz képest szignifikánsan alacsonyabb összhalálozással és cardiovascularis eseményekkel jár, másrészt ritkábban fordulnak elő egyéb mellékhatások, például csökkent libidó, hőhullámok, ED, súlygyarapodás és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók [427, 428].
A relugolix egy orális gonadotropin-felszabadító (GnRH) hormon antagonista. Egy III. fázisú randomizált vizsgálatban az LHRH-agonista leuproliddal hasonlították össze [429]. Az elsődleges végpont a tesztoszteron tartós kasztrációs szintre történő csökkentése volt 48 hét alatt. A különbség szignifikáns volt, ami a relugolix non-inferioritását és

szuperioritását mutatta. A relugolix kezeléssel szignifikánsan kevesebb súlyos nemkívánatos cardiovascularis esemény fordult elő. A relugolixot az amerikai hatóság (FDA) már engedélyezte [430].

Antiandrogének

Ezeket a szájon át szedhető készítményeket kémiai szerkezetük szerint osztályozhatjuk:

– szteroidok: például ciproteron-acetát (CPA), megesztrol-acetát és medroxiprogeszteron-acetát;
– nem szteroidok: például nilutamid, flutamid és bikalutamid.

Mindegyikük az androgénekkel verseng a receptorokhoz kötődésért, változatlan, vagy enyhén emelkedett tesztoszteronszint mellett. A szteroid antiandrogének progesztációs hatással is rendelkeznek, ami a vér-agy gáton átjutva központi gátláshoz vezet.

Ajánlás149

Nem javasolt az első generációs antiandrogének használata kombinációban áttétes hormonérzékeny prosztatakarcinómában (mHSPC)-ban, kivéve az LHRH-analóg terápia esetén a kezdeti fellángolás kivédésére. (erős) [434]

Szteroid antiandrogének

Ezek a készítmények a hidroxiprogeszteron szintetikus származékai. Fő farmakológiai mellékhatásaik a kasztráció járulékos hatásaiból adódnak (a gynaecomastia meglehetősen ritka), míg a nem farmakológiai mellékhatások közé tartoznak a cardiovascularis toxicitás (4–40% a ciproteron-acetát [CPA] esetében) és a hepatotoxicitás.

A CPA volt az első engedélyezett, de a legkevésbé tanulmányozott antiandrogén. Monoterápiában alkalmazva a leghatékonyabb dózisa még mindig nem ismert. Bár a CPA viszonylag hosszú felezési idővel rendelkezik (31–41 óra), általában két vagy három, egyenként 100 mg-os frakcionált dózisban alkalmazzák. Egy vizsgálatban a CPA-tal rosszabb teljes túlélés volt megfigyelhető az LHRH-analógokkal összehasonlítva [431]. Egy másik vizsgálat, amely a CPA monoterápiát és a flutamidot hasonlította össze M1b stádiumú PCa esetén, nem mutatott ki különbséget betegségspecifikus túlélés és a teljes túlélés tekintetében. [432].

Nem-szteroid antiandrogének

A nem-szteroid antiandrogén monoterápia (nilutamid, flutamid, vagy bikalutamid) nem nyomja el a tesztoszteron termelést és bebizonyosodott, hogy a libidó, az általános fizikai teljesítmény és a kedvezőbb csontsűrűség (BMD) gyakran megmarad [433]. A kezeléssel kapcsolatos farmakológiai mellékhatások készítményenként eltérőek. A bikalutamid kedvezőbb biztonságossági és tolerálhatósági profillal rendelkezik, mint a flutamid és a nilutamid [434]. A TAB esetében engedélyezett dózis 50 mg/nap, monoterápia esetén pedig 150 mg/nap. Az androgén kezelés farmakológiai mellékhatásai elsősorban a gynaecomastia (70%) és a mellfájdalom (68%). A nem-szteroid antiandrogén monoterápia azonban egyértelműen jobban megvédi a csontokat, mint az LHRH-analógok és valószínűleg az LHRH-antagonisták [433, 435]. Mindhárom készítmény képes májtoxicitást okozni (esetenként halálos kimenetelűt), ami a betegek májenzim-értékeinek rendszeres ellenőrzését teszi szükségessé.

Az androgén útvonalat célzó új szerek (ARTA)

Az ADT-t követően a kasztrációrezisztens prosztatarák (CRPC) stádium kialakulása csak idő kérdése. Ezt két fontosabb, egymást átfedő mechanizmus mediálja: az androgénreceptor (AR)-független, illetve az AR-függő mechanizmus. CRPC esetén az intracelluláris androgénszint megemelkedik az androgénérzékeny sejtekhez képest és az AR túlexpresszióját figyelték meg, ami adaptív mechanizmusra utal [436]. Ez számos új, az androgén tengelyt célzó szer kifejlesztéséhez vezetett.

Metasztatikus (m)CRPC esetén, az abiraterone acetát plusz prednizon/prednizolon (AAP) terápiát és az enzalutamidot hagyták jóvá. Az FDA és az EMA engedélyezte az ADT mellett az AAP kombinációt, az apalutamidot és az enzalutamidot az mHSPC kezelésére. A jóváhagyással kapcsolatos friss információk az EMA és az FDA honlapjain olvashatók [437–441]. Végül az apalutamidot, a darolutamidot és az enzalutamidot jóváhagyták a nem metasztatikus CRPC (nmCRPC) kezelésére azokban az esetekben, amelyekben magas a további áttétek kialakulásának kockázata [442–446].

Abirateron-acetát

Az abirateron-acetát egy CYP17-gátló (a 17α-hidroláz és a 17,20-liáz gátlás kombinációja). A CYP17 blokkolásával az abirateron-acetát jelentősen csökkenti az intracelluláris tesztoszteronszintet azáltal, hogy elnyomja annak szintézisét a mellékvese szintjén és a rákos sejteken belül (intrakrin mechanizmus). Ezt a készítményt prednizonnal/

prednizolonnal együtt kell alkalmazni a gyógyszer kiváltotta hiperaldoszteronizmus megelőzése érdekében [437, 440].

Apalutamid, darolutamid, enzalutamid

Ezek a szerek új, nem-szteroid antiandrogének, amelyek nagyobb affinitással rendelkeznek az AR-receptorhoz, mint a bikalutamid. Mindhárom szer blokkolja az AR-transzfert is (az első generációs antiandrogénekkel ellentétben) és ezért elnyomja az esetleges agonistaszerű hatást is [441–443]. A darolutamid szerkezetileg egyedülálló tulajdonságokkal rendelkezik [442] és a preklinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy nem lépi át a vér-agy gátat [447, 448].

Ajánlások hormonkezelések alkalmazására

Az alacsony kockázatú prosztatarák hormonkezelése

Az ADT-monoterápia alkalmazására vonatkozó adatok az alacsony kockázatú, lokalizált betegségben szenvedő férfiak esetében közvetve az Early Prostate Cancer (EPC) vizsgálati programból származnak. A beavatkozás a standard kezelést (RP, radikális EBRT vagy WW) követő 150 mg orális bikalutamid monoterápia volt, szemben a placebóval. Az elsődleges végpontok a PFS és az OS voltak. A betegeket csak a klinikai stádium szerint csoportosították; a PSA-ra és a Gleason-pontszámra vonatkozó adatokat nem értékelték. A szerzők megállapították, hogy a lokalizált betegségben szenvedő betegek esetében az ADT-monoterápia egyik alcsoportban sem javította a PFS-t és az OS-t a placebóhoz képest. Ehelyett a WW alcsoportban az ADT-vel számszerűen rosszabb OS-t kaptak, de ez a tendencia statisztikailag nem volt jelentős (HR: 1,16, 95%-os KI: 0,99–1,37; p=0,07). Bár a vizsgálat nem foglalkozott közvetlenül az alacsony kockázatú betegségben szenvedő férfiakkal, bizonyítékkal szolgált arra, hogy az egyébként tünetmentes, lokalizált betegségben szenvedő férfiak nem kaphatnak ADT-monoterápiát. Jelenleg nincs bizonyíték az ADT-monoterápia alkalmazásának alátámasztására olyan tünetmentes, alacsony kockázatú betegségben szenvedő férfiak esetében, akik nem alkalmasak semmilyen helyi/radikális kezelésre; ezeknek a férfiaknak egyszerűen csak a WW-t kell felajánlani.

A közepes kockázatú prosztatarák hormonkezelése

Az ADT-monoterápiára vonatkozó adatok a közepes kockázatú betegség esetén közvetve az EORTC 30891 vizsgálatból származnak, amely a halasztott ADT-t és az azonnali ADT-t hasonlította össze. A vizsgálat kismértékű, de statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott ki az OS tekintetében az azonnali ADT-monoterápia javára, de nem volt szignifikáns különbség a CSS tekintetében, elsősorban azért, mert a <8 ng/ml-es PSA-értékkel rendelkező betegeknél a rákspecifikus halálozás kockázata alacsony volt. Következésképpen az ADT-monoterápia alkalmazása a betegek e csoportjánál nem tekinthető standard kezelésnek, még akkor sem, ha nem alkalmasak a radikális kezelésre.

Ajánlás150

ADT-monoterápia nem javasolt olyan tünetmentes férfiaknál, akik nem kaphatnak lokális kezelést. (erős)

A magas kockázatú lokalizált prosztatarák hormonkezelése

Jelenleg nem állnak rendelkezésre olyan bizonyítékok, amelyek a radikális prosztatektómián és a radikális sugárterápián kívül bármilyen más kezelési lehetőséget erősítenének meg a magas kockázatú, lokalizált PCa esetében. Az ADT-monoterápia alkalmazásával az EORTC 30891 vizsgálat foglalkozott. Az azonnali ADT csak a <12 hónapos PSA duplázódási idővel és 50 ng/ml-nél nagyobb PSA-val, vagy rosszul differenciált daganattal rendelkező betegek számára lehet előnyös.

A lokálisan előrehaladott prosztatarák hormonkezelése

Ajánlás151

Rövid távú (4–6 hónap) ADT-kezelés javasolt intenzitás-modulált sugárterápia (IMRT)/volumetrikus modulált ívterápia (VMAT) és képvezérelt sugárterápia (IGRT), vagy IMRT/VMAT-val kombinált (beleértve az IGRT-t is) LDR brachyterápiás boost, vagy IMRT/VMAT-val kombinált magas dózisteljesítményű (HDR) brachyterápiát + IGRT kezelések kiegészítéseként. (erős) Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3. fejezetrészt.

Ajánlás152

Nem javasolt ADT-monoterápiát olyan közepes kockázatú, tünetmentes férfiaknak, akik nem kaphatnak lokális kezelést. (erős)

Lokálisan előrehaladott prosztatarák esetén a vizsgálatok egyértelműen megállapították, hogy a hosszú távú ADT- és RT-kombináció alkalmazása jobb OS-t eredményez, mint az önmagában alkalmazott ADT vagy RT.

A kismedencei nyirokcsomókba áttétet képzett, cN1M0 PCa kezelése elsősorban hosszú távú ADT-ra alapul, amelyet lokális kezeléssel kell kombinálni. A helyi kezelés hozzáadásának előnyeit különböző retrospektív vizsgálatokban értékelték, amelyeket egy szisztematikus áttekintésben foglaltak össze. Az eredmények szerint az ADT-val kombinált helyi kezelést (RT vagy RP) követően mind az OS, mind a CSS tekintetében előny mutatkozott az önmagában alkalmazott ADT-val szemben. Az elemzés fő korlátai a randomizáció, az RP és az RT összehasonlításának, valamint a PLND és az RT-mezők kiterjedése értékének hiánya voltak. A cN+ betegek esetében csak korlátozott bizonyítékok szólnak az RP mellett. A cN1 stádiumú betegek bevonásával végzett retrospektív vizsgálatokban tapasztalt következetes előnyök alapján a diagnózis felállításakor cN1 stádiumban lévő betegeknél a hosszú távú ADT mellett lokális terápia javasolt.

A STAMPEDE vizsgálat 1974 férfiról számolt be, akik *de novo* magas kockázatú/lokálisan előrehaladott M0 betegségben szenvedtek, vagy az elsődleges kuratív terápiát követően, magas kockázatú jellemzőkkel leírható relapszusuk volt [447]. A *de novo* betegség esetében az alkalmassági kritériumok a következők voltak: legalább két T kategóriás klinikai T3 vagy T4, 8–10-es Gleason összpontszám, PSA >40 ng/ml, vagy pozitív nyirokcsomó jelenléte. A relabáló betegekre vonatkozó alkalmassági kritériumok a következők voltak: pozitív nyirokcsomó jelenléte; PSA >4 ng/ml és növekszik, <6 hónapos duplázódási idővel; vagy PSA >20 ng/ml. A betegeket véletlenszerűen csak ADT-kezelésre vagy ADT és abirateron kombinációra randomizálták, enzalutamiddal, vagy anélkül. A sugárterápia N0 betegség esetén kötelező, N1 betegség esetén pedig ajánlott volt. Az androgén-deprivációs terápiát 3 évig, az abirateron/enzalutamid kombinációt pedig 2 évig alkalmazták.

459 beteget ADT + abirateron, 527 beteget pedig ADT + abirateron + enzalutamid kezelésben részesítettek. A randomizált betegek 97%-át *de novo* betegség miatt kezelték. A betegek 39%-a N+ státuszú volt. A sugárterápiát az N0-s betegek 99%-ánál, illetve a cN1-es betegek 71%-ánál alkalmazták. Az elsődleges kimenetel az áttétmentes túlélés volt. A 72 hónapos medián követési idő alatt a kombinált terápia jelentősen javította az áttétmentes túlélést (HR: 0,53, $p = 2{,}9x10^{-11}$) és az OS-t (HR: 0,60, $p = 9{,}3x10^{-7}$). Az enzalutamid hozzáadása nem javította a hatásosságot. Ennél a betegcsoportnál a standard ellátásnak az ADT (3 évig) és a kiegészítő abirateron (2 évig) kombinációból, valamint a prosztatára és a teljes kismedencére alkalmazott sugárterápiából (az első terápia esetén) kell állnia.

Az androgén deprivációs monoterápiának, mint egyetlen kezelési módnak a halasztott alkalmazására vonatkozóan az EORTC 30891 vizsgálat szolgál válaszokkal T0–4 N0–2 M0 PCa-ban szenvedő beteg kapott kizárólag ADT-t, vagy azonnal, vagy tüneti progresszió vagy súlyos szövődmények megjelenése után. A 12,8 éves medián követés után az OS az azonnali kezelés előnyét mutatta (HR: 1,21, 95%-os KI: 1,05–1,39). Meglepő módon nem figyeltek meg különbséget a betegségmentes, vagy a tünetmentes túlélés tekintetében, ami felveti a túlélési előny kérdését. A nem műthető vagy RT-re nem alkalmas, lokálisan előrehaladott T3–T4 M0 betegség esetén az azonnali ADT csak a PSA>50 ng/ml és PSA-DT <12 hónap, illetve a tüneteket mutató betegeknél lehet előnyös. A halasztott kezelés megkezdéséig eltelt medián idő 7 év volt. A halasztott kezelési karon a betegek 25,6%-a halt meg anélkül, hogy kezelésre lett volna szüksége.

Ajánlás153

Csak azoknál a betegeknél javasolt ADT-monoterápiát alkalmazni, akik nem hajlandóak, vagy nem képesek valamilyen lokális kezelést elvégezni, akiknél a prosztataspecifikus antigén (PSA) duplázódási ideje <12 hónap, és akiknél a PSA > 50 ng/ml vagy rosszul differenciált daganat van jelen. (erős)

Adjuváns hormonkezelés radikális prostatectomia után

A*djuváns ADT N0 stádiumban lévő férfiaknál*

A napi 150 mg bikalutamiddal végzett adjuváns ADT-kezelés lokalizált betegség esetén nem, míg lokálisan előrehaladott betegség esetén javította a PFS-t az RT után. Ez azonban soha nem vezetett az OS javulásához. Egy szisztematikus áttekintés az adjuváns androgénabláció lehetséges előnyét mutatta ki a PFS, de nem az OS tekintetében.

Adjuváns ADT-kezelés pN1 stádiumú betegségben

Az RP és a korai adjuváns ADT kombinációja pN+ PCa esetén 80%-os 10 éves CSS arányt eredményez és a prospektív RCT-vizsgálatokban kimutatták, hogy jelentősen javítja a CSS-t és az OS-t. Ezekben a vizsgálatokban azonban többnyire nagy volumenű nyirokcsomó-érintettséget mutató és többszörös kedvezőtlen tumorjellemzőkkel rendelkező betegek vettek részt és ezek az eredmények nem feltétlenül érvényesek a kevésbé kiterjedt nyirokcsomó metasztázisokkal küzdő férfiakra.

Ajánlás154

Lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő, jó vizeletfunkciójú betegeknek hosszú távú, ADT-val együtt javasolt az IMRT/VMAT + IGRT és brachyterápiás boost kombináció (nagy vagy kis dózisteljesítményű). (erős) Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3. fejezetrészt.

Ajánlás155

A kiegészítő, hosszú távú ADT-kezelés alkalmazása legalább 2 éven keresztül javasolt. (erős)

Ajánlás156

2 éves abirateron-kezelés javasolt, ha a prosztatát és a medencét (cN1 esetében) célzó IMRT/VMAT + IGRT kombinációt javasol, hosszú távú ADT-val együtt, cN1M0 betegeknek vagy azoknak, akiknél ≥2 magas kockázatot jelentő tényező (cT3–4, Gleason ≥8 vagy PSA ≥40 ng/ml) van jelen. (erős) Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3. fejezetrészt.

Ajánlás157

Csak azoknak a betegeknek kell ADT-monoterápiat javasolni, akik nem hajlandóak vagy nem képesek valamilyen lokális kezelésen átesni, akiknél a prosztataspecifikus antigén (PSA) duplázódási ideje <12 hónap, és akiknél a PSA >50 ng/ml, rosszul differenciált daganat vagy a betegséggel kapcsolatos zavaró lokális tünetek vannak jelen. (erős)

Ajánlás158

A cN1 stádiumban lévő betegeknek lokális kezelést (RP vagy IMRT/VMAT + IGRT) és hosszú távú ADT-t kell javasolni. (gyenge) Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3 fejezetrészt.

Egy retrospektív, multicentrikus kohorszvizsgálatban a prosztata fossza RT-val elért maximális lokális kontroll kedvező hatással bírt a pN1 stádiumú PCa-ban szenvedő, RP után lévő, folyamatos ADT-val „adjuvánsan" (a műtétet követő 6 hónapon belül, a PSA-értéktől függetlenül) kezelt betegek esetében. Az adjuváns RT túlélésre gyakorolt kedvező hatását a pN1 stádiumú PCa-ban szenvedő betegek esetében nagymértékben befolyásolták a tumor jellemzői. A kis volumenű nyirokcsomó-érintettséget mutató (<3 LN), ISUP 2–5. fokozatú és pT3–4 vagy R1 stádiumú betegségben szenvedő férfiaknál, valamint a 3–4 pozitív nyirokcsomóval rendelkező férfiaknál a műtét utáni RT nagyobb valószínűséggel bizonyult előnyösnek, míg a többi alcsoportnál ez nem volt megfigyelhető. Egy másik, 8074 pN1 stádiumú beteget magába foglaló amerikai rákadatbázis vizsgálata az ADT és az EBRT (beleértve a kismedencei nyirokcsomókat is) után jobb OS-ről számolt be a megfigyeléssel és az ADT-monoterápiaval szemben minden olyan férfi esetében, akinél egy vagy több kedvezőtlen patológiai jellemző volt jelen. A kedvezőtlen patológiai jellemzőkkel nem rendelkező férfiaknak nem származott előnyük az azonnali adjuváns terápiából.

Egy 2596 pN1 stádiumú betegből álló, ADT-t (n = 1663) vagy ADT + RT kombinációt (n = 906) kapó sorozatban a kombinált kezelés jobb OS-sel járt, mint az ADT-monoterápia, amely esetében a HR-érték 1,5 volt [450]. Egy populáció-alapú, retrospektív SEER elemzésben az RT hozzáadása az RP-hoz az OS (de nem a PCa-specifikus túlélés) nem szignifikáns javulásához vezetett, viszont figyelembe kell venni, hogy a hozzáadott RT mértékére vonatkozó adatok hiányoznak ebből a vizsgálatból [451]. A kismedencei nyirokcsomókra és a prosztata fossza-ra kiterjedő sugárterápiát kell alkalmazni. Az irodalom szisztematikus áttekintése szerint az ADT-vel vagy anélkül végzett RT jobb túléléssel járt a lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő és több pozitív csomóval rendelkező férfiak esetében.

Perzisztens PSA radikális prostatectomia után

A posztoperatív RT és/vagy ADT hatása a tartós PSA-emelkedést mutató betegeknél

Preisser és munkatársai a tartós PSA-emelkedést mutató, SRT-ban részesülő betegek onkológiai kimenetelét hasonlították össze azokéval, akik nem részesültek SRT-ban [452]. A tartós PSA-emelkedést mutató betegek alcsoportjában az SRT-ban részesített, illetve ebben nem részesített betegek közötti 1:1-hez, hajlandósági pontszám szerinti párosítást követően az OS-arány 10 évvel az RP után a teljes kohorszban sorrendben 86,6%, illetve 72,6% (p <0,01), a pozitív sebészi szélekkel rendelkező betegeknél 86,3%, illetve 60,0% (p = 0,02), pT3b betegség esetén 77,8%, illetve 49,0% (p <0,001), ISUP 1. fokozatú betegség esetén 79,3%, illetve 55,8% (p <0,01), míg pN1 betegség esetén 87,4%, illetve 50,5% (p <0,01) volt. Ezen túlmenően az SRT, illetve az RT nélküli kezelés esetében a CSS-arány 10 évvel az RP-t követően a teljes kohorszban sorrendben 93,7%, illetve 81,6% (p <0,01), a pozitív sebészi szélekkel rendelkező betegeknél 90,8%, illetve 69,7% (p = 0,04), pT3b betegség esetén 82,7%, illetve 55,3% (p <0,01), ISUP 1.

fokozatú betegség esetén 85,4%, illetve 69,7% (p <0,01), míg pN1 betegség esetén 96,2%, illetve 55,8% (p <0,01) volt. Többváltozós modellekben az 1:1-hez, hajlandósági pontszám szerinti párosítást követően az SRT alacsonyabb halálozási kockázattal (HR: 0,42, p = 0,02) és alacsonyabb rákspecifikus halálozással (HR: 0,29, p = 0,03) járt együtt. Az SRT-ban részesített, tartós PSA-emelkedést mutató betegek túlélési eredményei azt sugallják, hogy előnyük származik a kezelésből, de az eredmények gyengébbek, mint a BCR-t tapasztaló férfiak esetében.

Számos vizsgálatból egyértelmű, hogy a rossz kimenetelt az RT előtti PSA-szint, az ISUP ≥4. fokozat jelenléte az RP szövettani vizsgálatában és a pT3b stádiumú betegség határozza meg. Fossati és munkatársai azt állítják, hogy csak azoknak a férfiaknak származik szignifikáns előnyük a kezelésből, akiknél a PSA-értéke az RP után tartósan mérhető marad és ISUP ≤3. fokozat van jelen, bár ezt Preisser és munkatársai nem támasztják alá. A jelenlegi adatok nem teszik lehetővé egyértelmű kezelési döntések meghozatalát.

Az ADT hozzáadása javíthatja a PFS-t. Choo és munkatársai a 2 éves ADT-nak a prosztataágyra irányuló azonnali RT-hoz való hozzáadását vizsgálták olyan betegeknél, akik T3 (pT3) stádiumban voltak és/vagy akiknél a sebészi szél pozitív volt az RP után. A 78 bevont beteg közül huszonkilencnél volt megfigyelhető tartós posztoperatív PSA-emelkedés. A relapszusmentes arány 85% volt 5 év után, illetve 68% 7 év után, ami jobb volt, mint az EORTC vizsgálat posztoperatív RT-csoportjában 5 év után kapott 74%-os progressziómentes arány, illetve a SWOG vizsgálat hasonló csoportjában 5 év után megfigyelt 61%-os arány; ezekbe a csoportokba olyan betegek tartoztak, akiknél a PSA nem volt mérhető az RP után. A tartós posztoperatív PSA-emelkedést mutató betegek az EORTC vizsgálatban a kohorsz körülbelül 50%-át, illetve a SWOG vizsgálatban a kohorsz 12%-át tették ki.

Az ARO 96–02 prospektív RCT-vizsgálatban a perzisztens PSA-emelkedést mutató 74 beteg (20%) csak azonnali SRT-t kapott (66 Gy a protokoll szerint [C kar]). A 10 éves klinikai relapszusmentes túlélés 63% volt [453]. A GETUG-22 vizsgálat, amely az RT-t és az RT + rövid távú ADT kombinációt hasonlította össze az RP utáni tartós PSA-emelkedés (0,2–2,0 ng/ml) esetén, a kombinált kezelés jó tolerálhatóságáról számolt be. Az onkológiai végpontokat még nem tették közzé.

A rendelkezésre álló adatok azt sugallják, hogy az RP után is tartós PSA-emelkedést mutató betegeknek előnyük származhat a korai, agresszív multimodális kezelésből, azonban a prospektív RCT-vizsgálatok hiánya megnehezíti az egyértelmű ajánlások megfogalmazását.

Ajánlás159

Nem javasolt az adjuváns androgén-deprivációs terápia (ADT) pN0 stádiumú betegeknek. (erős)

Radikális prosztatektómia utáni PSA relapszus hormonkezelése

Androgén-deprivációs terápiával kombinált salvage sugárterápia (cTxcN0, PET/CT nélkül). Lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3. fejezetrészt.

Az RTOG 9601 vizsgálat adatai mind a CSS, mind az OS előnyére utalnak, ha az SRT-t 2 év bikalutamid (150 mg o.d.) kezeléssel egészítették ki. A GETUG-AFU 16 vizsgálat szerint a 6 hónapos LHRH-analóg kezelés jelentősen javítja a 10 éves BCR-t, a biokémiai PFS-t és kisebb mértékben a metasztázismentes túlélést. A goserelinnel vagy placebóval kombinált SRT azonban hasonló DSS és OS arányt mutatott.

Ezek az RCT-vizsgálatok alátámasztják az ADT hozzáadását az SRT-hez. Ezen adatok értelmezésekor azonban nem szabad elfelejteni, hogy az RTOG 9601 vizsgálatban elavult sugárdózist (<66 Gy) és technikát alkalmaztak. A beteg kockázati profiljával kapcsolatos kérdés az, hogy kell-e kombinált kezelést ajánlani vagy sem; az optimális kombinációt (LHRH vagy bikalutamid) egyelőre nem dolgozták ki.

Az említett RCT-vizsgálatok közül az egyik az OS javulásáról (RTOG 96–01), a másik pedig metasztázismentes túlélés javulásáról számolt be, de az utánkövetéssel és a kockázati mintázatokkal kapcsolatos módszertani eltérések miatt egyelőre nem egyértelmű, hogy mely betegeknek, milyen típusú ADT-t adtak, és mennyi ideig kellene kapniuk. Azoknak a férfiaknak, akiknél magas a további progresszió kockázata (például PSA >0,7 ng/ml és GS >8), előnyük származhat a 2 éves ADT-val kombinált SRT-kezelésből; az alacsonyabb kockázatú betegeknél (például PSA <0,7 ng/ml és GS = 8) a 6 hónapig tartó ADT-val kombinált SRT is elegendő lehet. Az alacsony kockázati profillal rendelkező férfiaknál (PSA <0,5 ng/ml és GS <8) elég, ha csak SRT-t kapnak. A 0,61–1,5 ng/ml-es PSA-értékkel rendelkező férfiakon (n = 253) végzett részelemzés szerint az antiandrogén-kezelés az OS javulásához vezetett (HR: 0,61, 95%-os KI: 0,39–0,94). A korai SRT-ban részesülőknél (0,6 ng/ml-es PSA, n = 389) az OS nem javult (HR: 1,16, 95%-os KI: 0,79–1,70), megnőtt az egyéb okból bekövetkező halálozás kockázata (alelosztás HR: 1,94, 95%-os KI: 1,17–3,20, p = 0,01), és megnőtt a késői 3–5. fokozatú cardialis és neurológiai mellékhatások esélye (OR: 3,57, 95%-os KI: 1,09–15,97, p = 0,05). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az SRT előtti PSA-szint prognosztikai

biomarker lehet az antiandrogén-kezelés eredménye szempontjából. A késői SRT-ban részesülő betegeknél (PSA >0,6 ng/ml) a hormonterápia jobb kimenetellel társult. A korai SRT-ban részesülő férfiaknál (PSA <0,6 ng/ml) a hosszú távú antiandrogén-kezelés nem járt együtt az OS javulásával.

Egy áttekintés, amely a HT és az SRT kombinációjának előnyeivel foglalkozott, azt javasolta, hogy a betegek kockázati csoportosítását az SRT előtti PSA-érték (<0,5, 0,6–1, >1 ng/ml), a sebészi szélek állapota és az ISUP fokozat alapján kell végezni a kezelés egyénre szabásának érdekében. Egy 525 beteg bevonásával végzett, retrospektív, multicentrikus vizsgálatban az egyidejű ADT alkalmazása csak az agresszívebb betegségjellemzőkkel rendelkező betegeknél (pT3b/4 és ISUP >4. fokozat vagy pT3b/4 és 0,4 ng/ml-es PSA a korai SRT-kezeléskor) járt együtt a távoli áttétképződés csökkenésével. Hasonlóképpen, egy 1125 beteg bevonásával végzett retrospektív elemzésben a ≥pT3b stádium, a GS ≥8 pontszám és az SRT-kezeléskor mért >5 ng/ml-es PSA-szint a klinikai kiújulás kockázati tényezői voltak. A hosszú távú ADT szignifikáns hatását a ≥2 kedvezőtlen jellemzővel rendelkező betegeknél figyelték meg. Az egyetlen kockázati tényezővel rendelkező betegek esetében a rövid távú HT elegendő volt, míg a kockázati tényezők nélküli betegeknek nem származott előnyük a kísérő ADT-ből.

Ajánlás160

Salvage sugárterápia és kiegészítő ADT-kezelés javasolt az áttétre utaló tüneteket nem mutató férfiaknál. (gyenge)

Sugárterápiát követő relapszus hormonkezelése

A primer tumor korábbi kuratív kezelését követően alkalmazott hormonkezelések klinikai hatékonyságával kapcsolatos eredmények ellentmondásosak voltak. Néhány vizsgálat a hormonterápia (HT) kedvező hatásáról számolt be, köztük az egyetlen RCT-vizsgálat is, amely a szóban forgó áttekintésben megfogalmazott kutatási kérdéssel foglalkozott (86%-os vs. 79%-os előny a korai HT-csoportban az OS tekintetében). Más vizsgálatok nem találtak különbséget a korai vs. halasztott vagy halasztás nélkül alkalmazott HT között. Egy vizsgálat a HT kedvezőtlen hatásáról számolt be. Ez a klinikailag kedvezőtlen esetek (korai) HT-ra való kiválasztásához, valamint az ilyen betegek esetében szükséges intenzívebb diagnosztikai vizsgálatához és utánkövetéséhez vezethet.

A vizsgált populáció nagyon heterogén a tumor biológiája és így a klinikai lefolyása szempontjából is. A rossz kimenetel prediktorai a következők voltak: CRPC, távoli áttétek, CSS, OS, rövid PSA-DT, magas ISUP-osztály, magas PSA, magasabb életkor és társbetegségek. Néhány vizsgálatban, mint például a Boorjian és munkatársai [454] által végzett vizsgálatban, úgy tűnik, hogy a HT-ból főként a magas kockázatú betegeknek, és különösen hosszabb életkilátással rendelkező betegeknek származik előnyük, akiknél a kockázatot nagyrészt a magas ISUP-fokozat és a rövid PSA-DT (leggyakrabban 6 hónapnál rövidebb) határozza meg.

Nem találhatók adatok a különböző HT-típusok hatékonyságával kapcsolatban, bár nem valószínű, hogy ez a leírt feltételek mellett jelentős hatással lenne a túlélési eredményekre. Megállapítást nyert, hogy a nem-szteroid antiandrogének hatékonysága elmarad a kasztrációétól, de ez a különbség nem volt kimutatható M0 stádiumú betegeknél. A bevont RCT-vizsgálatok egyike azt sugallta, hogy az OS és a CSS tekintetében az intermittáló HT hatékonysága nem marad el a folyamatos HT-énál. A QoL néhány területén kis előnyt mutattak ki, de az általános QoL eredményekben nem. Az említett RCT-vizsgálat egyik fontos korlátozása az, hogy nem szerepeltek olyan csoportosító kritériumok, mint a PSA-DT vagy a kezdeti kockázati tényezők. Az egyértelmű hatékonyság hiánya és a kétségtelenül jelentős mellékhatások miatt az elsődleges kuratív terápiát követően relapszust tapasztaló betegeknél nem kell standard HT-t alkalmazni, mivel csak kisebb részüknél alakulnak ki áttétek, vagy fordul elő PCa-val összefüggő halálozás. A HT-nek az OS javítására, a távoli áttétek kialakulásának késleltetésére és a QoL javítására kell irányulnia. Az önmagában alkalmazott HT-ra adott biokémiai válasz nem jelent klinikai előnyt a beteg számára. Idősebb és társbetegségekkel küzdő betegek esetében a HT mellékhatásai még a várható élettartamot is csökkenthetik; különösen a cardiovascularis kockázati tényezőket kell figyelembe venni. A korai HT-t azok számára kell fenntartani, akiknél a betegség progressziójának legnagyobb a kockázata, amelyet elsősorban a relapszus idején rövid PSA-DT (<6–12 hónap) vagy a magas kezdeti ISUP-fokozat (>2/3) és a hosszú várható élettartam határoz meg.

Ajánlás161

Nem javasolt androgén-deprivációs terápia olyan M0 betegeknek, akiknél a PSA duplázódási ideje >12 hónap. (erős)

Ajánlás162

Az SRT mellett javasolt a kiegészítő hormonterápia is a BCR-t tapasztaló férfiaknak. (gyenge)

5.2.2. Gyógyszeres kezelések típusai

A prosztatarákok kezelésének bázisát a hormonterápia képezi. Ennek részletei megtalálhatóak a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.2.1. A prosztatarák hormonkezelése fejezetrészben.

Kemoterápiák

Docetaxel

A docetaxel egy taxoid daganatellenes szer. Elősegíti a mikrotubulusok tubulin dimerekből való felépülését és stabilizálja a mikrotubulusokat azáltal, hogy megakadályozza a depolimerizációt, ezzel blokkolja a sejtek osztódását. Prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatacarcinoma kezelésére, valamint androgén deprivációs terápiával (ADT) kombinációban, prednizonnal vagy prednizolonnal, illetve prednizon vagy prednizolon nélkül, metasztatikus, hormonszenzitív prosztata karcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt [455–459].

Kabazitaxel

A kabazitaxel egy új, második generációs, félszintetikus mikrotubulus-gátló taxánszármazék, amely sejthalált indukál a mikrotubulusok stabilizálásával. Hatásmechanizmusa hasonló a paklitaxelhez és a docetaxelhez [460].

Mitoxantron

A mitoxantron különböző hatásmechanizmusokon keresztül, mint a T-, B-sejtek és makrofágok proliferációjának gátlása, az antigénprezentáció és a proinflammatorikus citokinek szekréciójának csökkentése, javítja a betegség progresszióját. Prosztatadaganatok esetén az alkalmazási előírás szerint fájdalomcsillapító hatást javította, a túlélést nem befolyásolja [461].

Új készítmények

PARP-inhibitorok

A poli-(ADP-ribóz) polimeráz gátlók (PARPi) a poli-ADP-ribóz polimeráz (PARP) enzimet blokkolják, szelektíven célozzák a BRCA-mutációk mellett más, homológ rekombinációs deficienciát. Néhány DNS repair effektor onkogén elvesztése és a DNS repair hiányosságai miatt egyes daganatos sejtek bizonyos DNS repair útvonalakat, például a PARP egyszálú törések repair útvonalát veszik igénybe. A *BRCA* és a *PARP* közötti kölcsönhatás egyfajta szintetikus letális hatás, ami azt jelenti, hogy a két gén egyidejű funkcionális elvesztése sejthalálhoz vezet, míg bármelyik gén hibája csak korlátozottan befolyásolja a sejtek életképességét [462].

Immunellenőrzőpont-gátlók

Az immunellenőrző pontok az immunrendszer kulcsfontosságú szabályozói. Az ellenőrzőpont-fehérjék, mint például a B7–1/B7–2 az antigénprezentáló sejteken (APC) és a CTLA-4 a T-sejteken, segítenek egyensúlyban tartani az immunválaszokat. A B7–1/B7–2 CTLA-4-hez való kötődése inaktív állapotban tartja a T-sejteket, ugyanakkor egy immunellenőrzőpont-gátló (anti-CTLA-4 antitest) lehetővé teszi, hogy a T-sejtek aktívak legyenek, és elpusztítsák a tumorsejteket.

A jóváhagyott ellenőrzőpont-gátlók a CTLA4 molekulákat, a programozott sejthalál fehérje 1-et (PD-1) és a programozott halál ligand 1-et (PD-L1) célozzák. A programozott halál ligand 1 a transzmembrán programozott sejthalál 1 fehérje, amely kölcsönhatásba lép a PD-L1-gyel (PD-1 ligand 1). A PD-L1 sejtfelszíni, betegség által közvetített felszabályozása gátolhatja a T-sejteket. A PD-1-hez vagy a PD-L1-hez kötődő és így a kölcsönhatást blokkoló antitestek lehetővé tehetik, hogy a T-sejtek kiváltsák a sejtpusztulást. A PD-1-gátlók közé tartoznak például a pembrolizumab és a nivolumab; a PD-L1-gátlók közül megemlíthetjük az atezolizumabot, az avelumabot és a durvalumabot, míg a CTLA4-gátlók közül az ipilimumabot [463–465].

Protein kináz B (AKT) inhibitorok

A PI3K (foszfatidilinozitol 4,5-biszfoszfát 3-kináz) /AKT-útvonal rendellenes aktivációja, elsősorban a PTEN (a 10. kromoszómán deletált foszfatáz és tenzin homológ) elvesztése gyakran előfordul PCa esetén (az mCRPC 40–60%-a), rosszabb prognózissal jár. Az AKT-gátlók olyan kis molekulák, amelyek az AKT mindhárom izoformáját célozzák és kötődnek hozzá; az AKT a PI3K/AKT útvonal kulcsfontosságú összetevője és a rákos sejtek növekedésének egyik fő mozgatórugója. Az *ipataszertib* egy orális, specifikus AKT-gátló, amely abirateron-acetáttal kombinálva

klinikailag jelentős hatást fejt ki olyan betegeknél, akiknél a tumorszupresszor fehérje, a PTEN (IHC-on) elvesztése figyelhető meg a daganatban [466, 467].

Radiofarmakon terápia

A radiofarmakon terápia (RPT) radioaktív atomoknak a daganathoz kapcsolódó célpontokba történő bejuttatásán alapul. Az RPT hatásmechanizmusa a sugárzás által kiváltott sejtpusztulás. A sugárzás leadására különböző kibocsátási tulajdonságokkal rendelkező radionuklidokat használnak. A leggyakrabban használt radionuklidokat a β-részecskék (például ^{177}Lu) vagy az α-részecskék képviselik (például ^{223}Ra, ^{225}Ac). A β-részecskék rövid útja (0,05–0,08 mm) minimális toxikus hatást eredményez a szomszédos egészséges szövetekben. Ezek a tulajdonságok lehetővé teszik az ilyen radionuklidok terápiás célú alkalmazását (azaz ugyanazt a radionuklidot diagnosztikai és terápiás célokra is fel lehet használni) [468]. A PCa esetén a túlélés javulását lehetett elérni csak csontrendszerre kiterjedő mCRPC esetén *alfaradin* terápiával.

5.2.3. Hormonérzékeny metasztatikus prosztatarákok gyógyszeres kezelése

Az M1 betegség diagnosztikájára vonatkozó prospektív adatok konvencionális képalkotókon, CT és csontszcintigráfia eredményein alapulnak. Újabb, érzékenyebb képalkotó eljárások kezelésre és kimenetelre gyakorolt hatásáról jelenleg nem állnak rendelkezésre magas evidenciájú adatok.

Ajánlás163

A prosztatarák stádiumát a szisztémás kezelések indításához konvencionális képalkotókkal (mellkasi CT, hasi-kismedencei CT vagy MRI, csontszcintigráfia) szükséges meghatározni. (erős) [446, 455, 456] [469–471]

Prognosztikai tényezők

Az újonnan metasztázisokkal diagnosztizált betegek medián túlélése körülbelül 42 hónap ADT-monoterápiával, mely nagy szórást mutat az M1 populáció heterogenitása miatt [469].

A betegség „volumenének" fogalmát, mint potenciális prediktort, a CHAARTED (Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) vizsgálat [455, 456, 470] vezette be. A „metachron" metasztatikus betegség a szinkron (vagy *de novo*) metasztatikus betegséggel szemben kedvezőbb prognózist mutat [471] (11. táblázat).

11. táblázat: A nagy- és kis volumen, valamint a magas és alacsony kockázat meghatározása a CHAARTED [455, 456, 470] és a LATITUDE [446] vizsgálatokban [202]

	Nagy volumen / magas kockázat	Kis volumen / alacsony kockázat
CHAARTED (volumen)	≥4 csontáttét, beleértve ≥1 a csigolyaoszlopon vagy a medencén kívüli csontáttétet is VAGY Viszcerális áttét	Nem magas
LATITUDE (kockázat)	A következők ≥2 magas kockázatú jellemzője: – ≥3 csontáttét – Viszcerális áttét – ≥ISUP 4. fokozat	Nem magas

**A nyirokcsomók nem tekinthetők viszcerális áttéteknek.*

Első vonalbeli hormonkezelés

A standard ellátás már több, mint 50 éve a primer ADT [412]. Nincsenek olyan magas szintű bizonyítékok, amelyek egy adott ADT-típus mellett szólnának az onkológiai eredmények tekintetében, sem az orchiectomia, sem az LHRH-analógok vagy -antagonisták esetében. A tesztoszteron szint sokkal gyorsabban csökken orchiectomia és LHRH-antagonista esetén, ezért azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a gerincvelő kompressziójának vagy egyéb súlyos tünetnek kockázata, lehetőleg kétoldali orchidectomiát vagy LHRH-antagonistákat kell alkalmazni. Áttétes betegeknél az LHRH-analóg kezelés indítása előtt a flare kivédésére klasszikus antiandrogén terápia indítható [421, 423].

Ajánlás164

Azonnali szisztémás kezelés ajánlott androgén-deprivációs terápiával (ADT) az M1 tüneteket mutató betegeknek a tünetek enyhítése és az előrehaladott betegség potenciálisan súlyos következményei (gerincvelő kompresszió, kóros csonttörések, húgyvezeték elzáródás) kockázatának csökkentése érdekében. (erős) [412]

Ajánlás165

Luteinizáló hormonfelszabadító hormon (LHRH) antagonista vagy orchiectomia ajánlott különösen azoknak a betegeknek, akiknél fennáll a közelgő gerincvelő-kompresszió vagy húgyhólyag kimeneti elzáródás veszélye. (erős) [429]

Egyre több tanulmány arra utal, hogy a szív- és érrendszeri mellékhatások ritkábbak az LHRH-antagonistákkal az LHRH-agonistákhoz képest [429, 472–473]; ezért a már meglévő kardiovaszkuláris betegség vagy egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők fennállása esetén megfontolandó az antagonistákkal való kezelés.

Nem szteroid antiandrogén monoterápia

A nem-szteroid antiandrogén (NSAA) monoterápiát a (gyógyszeres vagy sebészi) kasztrációval összehasonlító Cochrane-áttekintés alapján kevésbé hatékonynak ítélték a túlélés, a klinikai progresszió, a kezelés hatástalanná válása és a kezelés mellékhatások miatti megszakítása tekintetében [474].

Intermittáló, illetve folyamatos androgén-deprivációs terápia

Az intermittáló androgén-deprivációs (IAD) terápia klinikai hatékonyságát három független áttekintés [475–477] és két metaanalízis [478–479] vizsgálta. Mindegyik áttekintés 8 randomizált vizsgálatot tartalmazott, melyek közül hármat végeztek kizárólag M1 stádiumú betegek bevonásával.

Eddig a SWOG 9346 a legnagyobb vizsgálat, amely az M1b stádiumú betegeknél alkalmazott IAD terápiával foglalkozik [480]. A 3040 szűrt betegből 1535 beteg felelt meg a bevonási kritériumoknak. Az M1b stádiumú betegeknek csupán 50%-a (azaz a legjobb PSA-reagálók) alkalmas az IAD terápiára. Ezen non-inferioritási vizsgálat nem vezetett egyértelmű eredményekhez, így nem zárható ki teljesen az, hogy az IAD terápia esetében rosszabb a túlélés.

Más vizsgálatok nem mutattak különbséget a túlélés tekintetében [475]. Ezek az áttekintések és metaanalízisek arra a következtetésre jutottak, hogy az IAD terápiával és a folyamatos ADT-val elérhető OS vagy CSS között valószínűleg nincs különbség. A rendelkezésre álló III. fázisú vizsgálatok áttekintése kiemelte a legtöbb vizsgálat korlátait, és a non-inferioritásra vonatkozó eredmények óvatos értelmezését javasolta [481]. Az M1 stádiumú betegek esetében az IAD és a folyamatos ADT összehasonlításával foglalkozó vizsgálatok egyike sem mutatott ki túlélési előnyt, de a folyamatos ADT esetében az OS és PFS állandóan javuló tendenciája volt megfigyelhető. Ezek többsége azonban non-inferioritási vizsgálat volt. Egyes kohorszokban a szexuális funkcióra gyakorolt negatív hatás kevésbé volt kifejezett az IAD esetében. Az életminőség, és különösen a kezeléssel kapcsolatos mellékhatások (például a hőhullámok) tekintetében az IAD előnyére utaló tendencia mutatkozik [482, 483].

Korai, illetve halasztott androgén-deprivációs terápia

Egyre több bizonyíték van arra, hogy a hormonális kezelés korai megkezdése az újabb generációs hormonális kezelések esetében is előnyös. A metasztatikus hormonérzékeny prosztatarák (mHSPC) esetén a tünetek megjelenése előtti korai kezelés alkalmazása már ajánlott lehet, annak ellenére, hogy erre a speciális esetre nincsenek randomizált, III. fázisú adatok, és különösen nem a manapság szokásos kombinált terápiák esetében.

Az mHSPC-ben a halasztott kezelés esetében csak azon tünetmentes betegek jöhetnek szóba, akiknek határozottan a kezeléssel összefüggő mellékhatások elkerülése a céljuk. Kiemelt figyelmet kapott a tünetek kialakulása, sőt a PCa okozta halálozás kockázata (a halasztott hormonkezelésből származó előnyök nélkül) [484, 485], de ez az újgenerációs képalkotó eljárások alkalmazása előtti korszakra volt jellemző. Az előrehaladott PCa miatt halasztott kezelésben részesülő betegeknek alkalmasnak kell lenniük arra, hogy állapotukat szorosan nyomon kövessék. Egy másik lehetséges kivételt a visszatérő oligometasztatikus betegségben szenvedő betegek képeznek, akik határozottan szeretnék elhalasztani az ADT elkezdését.

Ajánlás166

Korai szisztémás kezelés javasolt azoknak az M1 stádiumú betegeknek is, akiknél a daganat nem okoz tüneteket. (erős) [484, 485]

Kombinált terápiák

Az alábbi kombinált terápiák mindegyikét folyamatos ADT-val, és nem intermittáló ADT-val vizsgálták.

„Teljes" androgénblokád régebbi NSAA-kal (TAB)

A legnagyobb, 1286 M1b betegen végzett RCT-vizsgálat nem talált különbséget a flutamiddal kombinált vagy anélkül végzett sebészi kasztráció között [486]. Az egyéb antiandrogénekkel, vagy kasztrációs eljárásokkal elért eredmények azonban eltérőek, és a szisztematikus áttekintések arra utalnak, hogy a TAB NSAA alkalmazása csupán kis túlélési előnyt (<5%) biztosít a monoterápiával (sebészi kasztráció vagy LHRH-agonisták) szemben [487, 488] az 5 éves túlélésen túl [489], de ezt a minimális előnyt a betegek egy kis alcsoportjában az NSAA-k hosszú távú alkalmazásával járó gyakoribb mellékhatásokkal szemben kell mérlegelni. Ezenkívül az újabb kombinációs terápiák hatékonyabbak, amint azt az ENZAMET III. fázisú vizsgálat kimutatta az enzalutamid vs. NSAA esetében [490], ezért az NSAA-kal való kombinációt csak akkor szabad mérlegelni, ha a többi kombinációs terápia nem áll rendelkezésre, vagy a beteg azokra nem alkalmas.

Ajánlás167

Rövid távú (1 hónapig tartó) klasszikus androgénreceptor (AR) antagonista alkalmazása javasolt az LHRH-agonista kezelés megkezdése előtt M1 stádiumú betegeknél a „fellángolás" (flare) kockázatának csökkentése érdekében. (gyenge) [421, 422, 423]

Kemoterápiával kombinált androgén-deprivációs terápia

Három nagyméretű RCT-vizsgálatot végeztek [455, 458, 491]. Valamennyi vizsgálatban a standard kezelésként, önmagában alkalmazott ADT-t és az azonnali docetaxellel kombinált ADT-t (75 mg/m^2, 3 hetente az ADT megkezdését követő 3 hónapon belül) hasonlították össze. Az elsődleges cél mindhárom vizsgálatban az OS volt. A legfontosabb eredményeket táblázat foglalja össze.

12. táblázat: Legfontosabb eredmények - Kemoterápiával kombinált hormonkezelés [202]

	STAMPEDE [459, 491]		**GETUG [458]**		**CHAARTED [455, 456]**	
	ADT	ADT + Docetaxel + P	ADT	ADT + Docetaxel	ADT	ADT + Docetaxel
n	1184	592	193	192	393	397
Újonnan diagnosztizált M+	58%	59%	75%	67%	73%	73%
Legfontosabb bevonási kritériumok	Betegek, akiknél hosszú távú ADT-t terveznek – újonnan diagnosztizált M1 vagy N+ esetek – lokálisan előrehaladott (legalább két cT3 cT4, ISUP ≥4. fokozat, PSA ≥40 ng/ml) – relabáló, lokálisan kezelt betegség, PSA >4 ng/ml és PSA-DT <6 hó. vagy PSA >20 ng/ml, vagy nodalis vagy metasztatikus relapszus		Metasztatikus betegség Karnofsky-pontszám ≥70%		Metasztatikus betegség ECOG PS 0, 1 vagy 2	
Elsődleges célkitűzés	OS		OS		OS	
Medián utánkövetés (hó.)	43; 78,2 (frissített M1)		50		54 (frissített)	
HR (95%-os KI)	0,78 (0,66–0,93)		1,01 (0,75–1,36)		0,72 (0,59–0,89)	
Csak M1						
n	1086		-		-	
HR (95%-os KI)	0,81 (0,69–0,95)		-		-	

ADT = androgén-deprivációs terápia; KI = konfidencia-intervallum; ECOG PS = Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport teljesítmény státusz; HR = relatív hazárd; ISUP = International Society for Urological Pathology (Nemzetközi Urológiai Patológiai Társaság); hó. = hónap; n = a betegek száma; OS = teljes túlélés; P = prednizon; PSA-DT = prosztata-specifikus antigén - duplázódási idő.

A GETUG 15 vizsgálatban minden beteg M1 PCa-ban szenvedett, *de novo* vagy az elsődleges kezelést követően [458]. A CHAARTED vizsgálatban ugyanazokat a bevonási kritériumokat alkalmazták, és a betegeket a betegség volumene szerint csoportosították [455] (11., 12. táblázat).

A STAMPEDE egy többkarú, többlépcsős vizsgálat, amelyben 1184 beteg vett részt a referencia karban (ADT-monoterápia). Az egyik vizsgálati kar az ADT-val kombinált docetaxelt (n = 593), a másik a zoledronsavval kombinált docetaxelt (n = 593) kapott. A betegeket M1 vagy N1 stádiumú betegséggel, illetve az alábbi 3 kritérium közül kettő teljesülése esetén vonták be a vizsgálatba: T3/4, PSA ≥40 ng/ml vagy ISUP 4–5. fokozat. A helyi kezelést követően relabáló betegeket is bevonták, ha az alábbi kritériumok egyikének megfeleltek: PSA ≥4 ng/ml és PSA-DT <6 hónap, vagy PSA ≥20 ng/mL, N1 vagy M1. A betegeket nem csoportosították az áttétes daganat volumene (nagy/alacsony volumen) alapján [491]. Mindhárom vizsgálatban főként hematológiai toxicitásról, vagyis körülbelül 12–15%-ban 3–4. fokozatú neutropeniáról és 6–12%-ban 3–4. fokozatú lázas neutropeniáról számoltak be. A granulocita kolónia-stimuláló faktor receptor (GCSF) alkalmazása előnyösnek bizonyult a lázas neutropenia enyhítésében. A GCSF-ral történő elsődleges vagy másodlagos profilaxist a rendelkezésre álló irányelvek alapján kell alkalmazni [492, 493] (11., 12. táblázat).

Ezen adatok alapján az ADT + előzetes (upfront) docetaxel kombinációt standard kezelésnek lehet tekinteni az első megjelenéskor metasztázisokkal küzdő férfiak esetében, amennyiben elég fittek ahhoz, hogy ezt a gyógyszeres kezelést kapják [493]. A docetaxelt a standard 75 mg/m^2-es dózisban alkalmazzák, amelyet előkezelésként szteroidokkal kombináltak. A folyamatos orális kortikoszteroid terápia nem kötelező.

A GETUG-AFU 15 és a CHAARTED vizsgálat alcsoport-elemzéseiben az ADT-kezelés docetaxellel való kiegészítése leginkább a *de novo* metasztatikus, nagy volumenű betegségben szenvedő férfiaknál bizonyult előnyösnek [456, 470], míg a STAMPEDE *post-hoc* elemzésében [459] a hatás hasonló volt, függetlenül a lumentől. A hatások kevésbé voltak nyilvánvalóak azoknál a férfiaknál, akik korábban helyi kezelésben részesültek, bár az értékek kicsik voltak, és az események gyakorisága alacsonyabb volt. Egy szisztematikus áttekintés és metaanalízis, amely ezt a 3 vizsgálatot foglalta magába, kimutatta, hogy a docetaxel hozzáadása a standard kezeléshez javítja a túlélést [493]. A 0,77-es HR (95% CI: 0,68–0,87, p <0,0001) a 4 éves túlélés 9%-os abszolút javulásában tükröződött (95%-os CI: 5–14). A standard kezelés mellett alkalmazott docetaxel a recidívamentes túlélést is javítja, és a 0,64-es HR (0,58–0,70, p <0,0001) a 4 éves hatásvesztés abszolút arányának 16%-os (95%-os CI: 12–19) csökkenésében tükröződött (11., 12. táblázat).

Ajánlás168

Kemoterápiával (docetaxel) kombinált ADT javasolt azoknak a betegeknek, akiknél az első megjelenéskor M1 stádiumú a betegség és állapotuk megengedi a docetaxel kezelést (lehetőség szerint abirateronnal vagy darolutamiddal kiegészítve). (erős) [158, 159, 455–459]

Ajánlás169

ADT mellett docetaxel kemoterápia leginkább a *de novo* metasztatikusan felismert, nagy volumenű betegségben szenvedő, kemoterápiára alkalmas betegeknek ajánlott (lehetőség szerint abirateronnal vagy darolutamiddal kiegészítve). (erős) [158, 159, 456, 470]

Új hormonkezelésekkel (abirateron, apalutamid, enzalutamid) való ADT kombináció

Két nagyméretű RCT vizsgálatban (STAMPEDE, LATITUDE) az abirateron-acetát (AAP) (napi 1000 mg) és a prednizon (napi 5 mg) ADT mellett történő alkalmazását vizsgálták mHSPC-ben szenvedő férfiaknál [21, 446, 494]. Mindkét vizsgálat elsődleges célkitűzése az OS javítása volt. Mindkét vizsgálatban ennek jelentős javulását mutatták ki, de a LATITUDE vizsgálatban csak az újonnan felismert, magas kockázatú metasztatikus betegeknél, akiknél a HR 0,62 (0,51–0,76) volt [446]. A STAMPEDE vizsgálatban a HR értéke a teljes betegpopulációban (metasztatikus és nem metasztatikus) nagyon hasonló volt, 0,63 (0,52–0,76); az áttétes betegek alcsoportjában a HR 0,61 [21]. Bár a LATITUDE vizsgálatba csak magas kockázatú betegeket vontak be, a STAMPEDE vizsgálat *post-hoc* elemzése a kockázattól vagy a volumen szerinti csoportosítástól függetlenül ugyanazt az előnyt mutatta [495] (13. táblázat).

Minden másodlagos célkitűzés, a PFS, a radiológiai progresszióig eltelt idő, a fájdalom megjelenéséig eltelt idő vagy a kemoterápiáig eltelt idő a kombináció előnyét mutatta. A legfontosabb eredményeket táblázat foglalja össze. Az ADT és AAP kombinációja esetében nem mutattak ki különbséget a kezeléssel összefüggő halálozásban az ADT-monoterápiahoz képest (HR: 1,37 [0,82–2,29]). Ugyanakkor a STAMPEDE vizsgálat kombinált kezelésben

részesülő csoportjában kétszer annyi beteg hagyta abba a kezelést toxicitás miatt (20%), mint a LATITUDE vizsgálatban (12%). Ezen adatok alapján az előzetes (upfront) AAP + ADT kombinációt standard kezelésnek kell tekinteni az első megjelenéskor metasztázisokkal küzdő férfiak esetében, amennyiben elég fittek ahhoz, hogy ezt a gyógyszeres kezelést kapják [494] (13. táblázat).

Három nagy RCT vizsgálatban (ENZAMET, ARCHES és TITAN klinikai vizsgálatok) az AR-antagonisták ADT mellett történő alkalmazását vizsgálták mHSPC-ben szenvedő férfiaknál [444, 445, 490]. Az ARCHES vizsgálatban az elsődleges végpont a radiológiai progressziómentes túlélés (rPFS) volt. Az enzalutamid és az ADT kombinációja esetén a radiográfiás PFS szignifikánsan javult (HR 0,39). A betegek mintegy 36%-ának alacsony volumenű betegsége volt; körülbelül 25%-uk esett át korábbi helyi terápián, és a betegek 18%-a korábban docetaxelt kapott. Az ENZAMET vizsgálatban az elsődleges végpont az OS volt. Az enzalutamid hozzáadása az ADT-hez javította az OS-t (HR 0,67). A betegek körülbelül fele kapott egyidejűleg docetaxelt; mintegy 40%-uk esett át korábbi helyi terápián, és a betegek körülbelül felének kis volumenű betegsége volt [445]. A TITAN vizsgálatban ADT + apalutamid kombinációt alkalmaztak, és az rPFS és OS volt az elsődleges társvégpont. A radiológiai PFS szignifikánsan javult az apalutamid hozzáadásával (HR 0,48); 24 hónap után az OS jobb volt a kombináció esetében (HR 0,67). Ebben a vizsgálatban a betegek 16%-a részesült korábbi helyi terápiában, 37%-uknak volt alacsony volumenű betegsége, és 11%-uk korábban docetaxelt kapott [444].

Összefoglalva, az új AR-antagonisták hozzáadása jelentősen javítja a klinikai eredményeket, viszont nem léteznek meggyőző bizonyítékok az alcsoportok közötti különbségekre. A kezelt betegek többsége *de novo* áttétes betegségben szenvedett, és a bizonyítékok ebben az esetben a legmeggyőzőbbek. Az új AR-antagonistákkal végzett vizsgálatokban a betegek egy része metachron betegségben szenvedett, ezért a kombináció alkalmazása a definitív helyi terápiát követően progresszív betegségben szenvedő férfiak esetében is megfontolandó (14. táblázat).

13. táblázat: A STAMPEDE vizsgálat G karjának és a LATITUDE vizsgálat eredményei [202]

	STAMPEDE [21]		**LATITUDE [446]**	
	ADT	ADT + AA + P	ADT + placebo	ADT + AA + P
n	957	960	597	602
Újonnan diagnosztizált N+	20%	19%	0	0
Újonnan diagnosztizált M+	50%	48%	100%	100%
Legfontosabb bevonási kritériumok	Betegek, akiknél hosszú távú ADT-t terveznek – újonnan diagnosztizált M1 vagy N+ esetek – lokálisan előrehaladott (legalább két cT3 cT4, ISUP ≥4. fokozat, PSA ≥40 ng/ml) – relabáló, lokálisan kezelt betegség, PSA >4 ng/ml és PSA-DT <6 hó. vagy PSA >20 ng/ml vagy nodalis vagy metasztatikus relapszus		Újonnan diagnosztizált M1 betegség és 2 a 3 kockázati tényezőből: ISUP ≥4. fokozat, > 3 csontlézió, mérhető visceralis áttét	
Elsődleges célkitűzés	OS		OS Radiológiai PFS	
Medián utánkövetés (hó.)	40		30,4	
3 éves OS	83% (ADT + AA + P) 76% (ADT)		66% (ADT + AA + P) 49% (ADT + placebo)	
HR (95%-os KI)	0,63 (0,52–0,76)		0,62 (0,51–0,76)	
Csak M1				
n	1002		1199	
3 éves OS	NA		66% (ADT + AA + P) 49% (ADT + placebo)	

	STAMPEDE [21]	LATITUDE [446]
HR (95%-os KI)	0,61 (0,49–0,75)	0,62 (0,51–0,76)
HR	FFS (biológiai, radiológiai, klinikai vagy halál): 0,29 (0,25–0,34)	Radiológiai PFS: 0,49 (0,39–0,53)

AA = abirateron-acetát; ADT = androgén-deprivációs terápia; KI = konfidencia-intervallum; FFS = recidívamentes túlélés; HR = relatív hazárd; ISUP = International Society of Urological Pathology; hó = hónap; n = a betegek száma; NA = nem áll rendelkezésre; OS = teljes túlélés; P = prednizon; PFS = progressziómentes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén

14. táblázat: Az ENZAMET és a TITAN vizsgálat eredményei [202]

	ENZAMET [490]		TITAN [444]	
	ADT+ korábbi antagonista +/-docetaxel (SOC)	ADT + enzalutamid +/-docetaxel	ADT + placebo	ADT + apalutamid
n	562	563	527	525
Újonnan diagnosztizált M+	72,1%	72,5%	83,7%	78,3%
Alacsony volumen	47%	48%	36%	38%
Elsődleges célkitűzés	OS		OS Radiológiai PFS	
Medián utánkövetés (hó.)	34		30,4	
3 éves OS	3 éves túlélés: 80% (ADT + enzalutamid) 72% (SOC)		2 éves túlélés: 84% (ADT + apalutamid) 74% (ADT + placebo)	
HR (95%-os KI) az OS esetében	0,67 (0,52–0,86)		0,67 (0,51–0,89)	

ADT = androgén-deprivációs terápia; CI = konfidencia-intervallum; HR = relatív hazárd; hó = hónap; n = a betegek száma; OS = teljes túlélés; SOC = standard ellátás; PFS = progressziómentes túlélés.

Ajánlás170

Androgén deprivációs terápia (ADT) önmagában M1 stádiumú betegségben szenvedő betegeknek nem javasolt, kivéve, ha egyértelmű ellenjavallatok vannak a kombinált kezelésre; a betegség nagyon rövid várható élettartammal (≤ 1 év) társul, vagy a beteg nem fogadja el a mellékhatások fokozott kockázatát. (erős) [444, 445, 446, 490]

Ajánlás171

ADT-val kombinált abirateron-acetát + prednizon, apalutamid vagy enzalutamid javasolt azoknak a betegeknek, akiknél az első megjelenés M1 stádiumú, és akik állapota engedi a kezelést. (erős) [21, 444, 445, 446, 490]

ADT kombinációja docetaxellel és új hormonkezelésekkel (abirateron vagy darolutamid)

A PEACE-1 vizsgálatban az abirateron ADT-hez és docetaxelhez történő hozzáadása kedvező eredményt mutatott rPFS és OS tekintetében [496, 497]. A vizsgálat 2x2-es faktoros elrendezésű volt, a de novo (szinkron) metasztatikus PCa-val rendelkező résztvevőket randomizálták a SOC kontroll karra (a vizsgálat elején ADT, később ADT plusz docetaxel 6 cikluson keresztül, ha a beteg kemoterápia alkalmas volt) vs. SOC plusz sugárterápia vs. SOC plusz abirateron vs. SOC plus sugárterápia plusz abirateron. A kettős elsődleges végpontok az rPFS és OS voltak, mindkettő statisztikailag szignifikánsan javult a teljes populációban. Az ADT plusz docetaxelt SOC-ként kapó betegek csoportjában (n = 710) ugyancsak mind az rPFS (HR: 0,5; 0,34–0,71), mind az OS (0,75; 0,59–0,95) javult az abiraterone hozzáadása mellett. A bevont populációnak körülbelül 35%-a szenvedett kis volumenű betegségben. A toxicitás mérsékelten megnövekedett, többnyire magas vérnyomás volt jellemző.

Az ARASENS 3. fázisú vizsgálatban minden beteg ADT-t és docetaxelt kapott 6 cikluson keresztül SOC részeként, kiegészítő darolutamiddal, vagy placeboval [498]. 1306 áttétes beteg került bevonásra, 14%-uk radikális lokális kezelést követően (metakron) relapszusban szenvedett. Az elsődleges végpont OS-t szignifikánsan növelte a darolutamid hozzáadása (HR:0,68; 0,57–0,8). Eddig nem számoltak be a nagy és kis volumenű betegségek alcsoport-analíziséről. Érdekes módon ebben a vizsgálatban az AE-k előfordulása hasonló volt mindkét karban. Mindkét vizsgálatban a docetaxelt és az ARPI-t egyidejűleg alkalmazták.
Az ENZAMET-ben, a TITAN-ban és az ARCHES-ben is voltak olyan betegek, akik docetaxelt kaptak a SOC részeként, nem mindegyik egyidejűleg, de a docetaxelt kapó betegek aránya ezekben a vizsgálatokban sokkal alacsonyabb volt [444, 445, 490].

Ajánlás172
Azon M1 stádiumú hormonérzékeny betegeknek (mHSPC), akik számára ADT mellett docetaxel adása indokolt, javasolt abirateronnal vagy darolutamiddal kombináltan alkalmazni, ha ellenjavallata nincs. (erős) [496–498]

A kezelés, illetve a beteg kiválasztása
Metaanalízisek alapján a kombinációs terápia hatékonyabb, mint az ADT önmagában, de egyik doublet kombinációs terápia sem bizonyult egyértelműen jobbnak a másiknál [456, 470], csak a triplet terápiák. A betegeknek kombinált kezelést kell ajánlani, kivéve, ha egyértelmű ellenjavallatok vannak, vagy a tünetmentes betegség nagyon rövid várható élettartammal társul (a nem daganatos társbetegségek alapján).
Az újonnan diagnosztizált mHSPC-ben szenvedő betegek esetében a standard ellátás az ADT-alapú kombinált terápia. Nem állnak rendelkezésre adatok újonnan diagnosztizált mHSPC esetén a 6 ciklus docetaxel, az AAP, az apalutamid vagy enzalutamid ADT melletti folyamatos alkalmazásának közvetlen összehasonlításából. Egyedül a STAMPEDE vizsgálat ADT+AAP és ADT+ docetaxel karjai alapján van adatunk arról, hogy a két gyógyszer hasonló túlélési előnyt eredményezett [499]. Az ADT+AAP mellett a globális QoL-pontszám klinikailag nőtt az első két évben a docetaxellel kezelt betegekhez képest, de a különbség nem volt statisztikailag jelentős [500]. Egy további metaanalízis szintén nem mutatott ki jelentős OS előnyt egyik gyógyszer esetében sem [501]. A hálózati metaanalízisek korlátai közé tartoznak az eltérő betegpopulációk, kezelési előnyök és követési időszakok. A STOPCAP szisztematikus áttekintésben és metaanalízisben az AAP esetében volt a legnagyobb a valószínűsége annak, hogy a kezelés a lehető leghatékonyabb lesz [502]. A két módszer különböző és hatóanyag-specifikus mellékhatásokkal jár együtt, amelyeket szorosan figyelemmel kell kísérni a kezelés során.
A közzétett adatokkal több hálózati metaanalízist is végeztek, amelyek arra utaltak, hogy a kombinált terápia hatékonyabb, mint az önmagában alkalmazott ADT, de egyik doublet kombinált terápia sem bizonyult egyértelműen hatékonyabbnak a többihez viszonyítva [503, 504].
A fent említett, hármas terápiákkal kapcsolatos III. fázisú vizsgálatok alapján az ADT csak docetaxellel történő egyedüli kiegészítése a betegek többségénél nem releváns megoldás, ha rendelkezésre áll androgénreceptor-útvonal-gátló (ARPI), és nincsenek a kemoterápia és ARPI együttes alkalmazásának ellenjavallatai. Az összes fent említett RCT alcsoport-elemzéséből tudjuk, hogy valószínűleg minden alcsoport (nagy vs. alacsony volumen és szinkron vs. metakron) profitálhat, ha egy ARPI-t hozzáadunk az ADT-hez. A jelenlegi adatok alapján az ADT-t legalább ARPI-val vagy docetaxellel kell kiegészíteni, de alkalmas betegek esetén az ADT + ARPI + docetaxel hármasa a legjobban ajánlott terápia.
Formálisan nem értékelték, hogy a docetaxelnek az ADT-hez versus ADT+ARPI-hoz való hozzáadásának mekkora a hozzáadott értéke, de úgy tűnik, hogy a triplet terápia nem okoz sok átfedő toxicitást, emiatt az eredményeket egyeztetni kell a kemoterápiára és ARPI-ra alkalmas betegekkel, ismerve, hogy a toxicitás nagy részét a kemoterápia hozzáadása okozza. Összefoglalva, a triplet kezelés választását nagy valószínűséggel a docetaxelre való alkalmasság, a betegség természete (alacsony/nagy volumen; szinkron/metakron), a beteg preferenciája, a konkrét mellékhatások, a terápia rendelkezésre állása, a logisztika és a költségek határozzák meg.

Utánkövetés: Az első vonalbeli hormonkezelés alatt (androgénérzékeny szakasz)
Az ADT megkezdése után ajánlott a betegek állapotát 3–6 havonta ellenőrizni. Ennek egyénre szabottnak kell lennie, és minden betegnek azt kell tanácsolni, hogy zavaró tünetek esetén forduljon orvosához.

Az ADT-ban részesülő férfiak általános utánkövetése

Az ADT-ban részesülő betegek rendszeres kontrollvizsgálatot igényelnek, beleértve a szérum tesztoszteronszint, a kreatininszint, a májfunkció és a metabolikus paraméterek 3–6 havonta történő ellenőrzését is. Az ADT-ban részesített férfiaknál a betegség stádiumától függetlenül jelentkezhet toxicitás.

Ajánlás173

Az utánkövetési stratégiát a betegség stádiuma, a korábbi tünetek, a prognosztikai tényezők és az alkalmazott kezelés alapján egyénre szabottan kell kialakítani. (erős) [21, 444, 446] [445, 496–498]

Tesztoszteron-monitorozás

A tesztoszteronszint monitorozását standard klinikai gyakorlatnak kell tekinteni az ADT-ban részesített férfiaknál. Az orvosi kasztrációban részesülő férfiak közül sokan elérik a kasztrációs tesztoszteronszintet (<20 ng/dl), a legtöbb férfi tesztoszteronszintje pedig <50 ng/dl. A betegek körülbelül 13–38%-ának azonban nem sikerül elérni az említett értékeket, és a férfiak akár 24%-ánál is előfordulhat, hogy a hosszú távú kezelés során átmeneti tesztoszteronszint-emelkedés (tesztoszteron >50 ng/dl) tapasztalható [204]. A <20 ng/dl-es küszöbértéknél gyakoribbak az áttörések (41,3%), és feltételezhető, hogy ezek összefüggtek a rosszabb klinikai eredményekkel [505].

A kasztráció elérésének biztosítására és fenntartására a tesztoszteronszint 3–6 havonta történő mérését javasolták. Amennyiben a kasztrált tesztoszteronszintet nem érik el, fontolóra kell venni egy másik agonistára vagy antagonistára való átállást, vagy az orchiectomiát. Az igazoltan PSA-emelkedést és/vagy klinikai progressziót mutató betegeknél minden esetben meg kell vizsgálni a szérum tesztoszteronszintet a kasztrációrezisztencia igazolása érdekében [506, 507]. Az ADT abbahagyása után (intermittáló kezelés vagy az ADT átmeneti alkalmazása) a tesztoszteronszint helyreállítása a betegek életkorától és az ADT időtartamától függ [508, 509].

Ajánlás174

Az M1 stádiumú betegek esetében legalább 3–6 havonta kell kontrollvizsgálatot végezni.

A vizsgálatnak minimálisan a betegség-specifikus kórtörténetre, a szérum PSA mérésére, valamint a máj- és vesefunkció értékelésére ki kell terjednie, továbbá az alkalmazott kezelés alapján meghatározott diagnosztikus képalkotó vizsgálatokra. (erős) [21, 444, 446] [445, 496–498] [510, 511]

A májfunkció monitorozása

A kombinált ADT-t kapó férfiaknál legalább évente, de különösen a kezelés megkezdését követő első 6 hónapban ellenőrizni kell a transzamináz-értékeket, mivel a nagyobb vizsgálatokban a betegek többségénél viszonylag korán májfunkciós zavarokat észleltek [510]. A potenciális májtoxicitás miatt egyes gyógyszerek (például az abirateron-acetát) esetében gyakoribb ellenőrzésre van szükség [511].

Szérum kreatinin és hematológiai paraméterek

A becsült glomeruláris filtrációs ráta monitorozása jó klinikai gyakorlat, mivel a növekedés húgyvezeték elzáródáshoz vagy vizeletretencióhoz köthető. A hemoglobin-érték csökkenése az ADT egyik ismert mellékhatása. Az ADT 3 hónapos alkalmazása után bekövetkező jelentős csökkenés önállóan rövidebb progressziómentes és OS rátával jár együtt, és magyarázatot adhat a jelentős fáradtságra, bár más okokat is figyelembe kell venni [512]. A hemoglobin korai csökkenése az ADT megkezdése után 3 hónappal jobb túlélést jelzett előre, míg a 6 hónapon túli csökkenés rossz kimenetellel járt együtt az SPCG-5 populációban [513].

A metabolikus szövődmények monitorozása

Az androgén-szuppresszió legsúlyosabb szövődményei a metabolikus szindróma, a kardiovaszkuláris morbiditás, a mentális problémák és a csontreszorpció.

A vérzsír-szint ellenőrzése mellett minden betegnél ellenőrizni kell a diabétesz lehetőségét az éhgyomi glükóz- és HbA1c-szint (kiinduláskor és rutinszerűen) mérése alapján. A csökkent glükóztoleranciát mutató és/vagy cukorbetegségben szenvedő férfiakat endokrinológiai konzultációra kell küldeni. Az ADT megkezdése előtt kardiológiai konzultációt kell fontolóra venni azoknál a férfiaknál, akik kórtörténetében szív-érrendszeri betegség szerepel, valamint minden 65 évnél idősebb férfiaknál. Az ADT-ban részesített férfiaknál fokozott a szív- és érrendszeri problémák és a magas vérnyomás kockázata, ezért rendszeres ellenőrzésre van szükség [514]. A mélyebb androgénabláció nagyobb kardiovaszkuláris toxicitást eredményezett [515], és a kardio-respiratórikus fittség még 6 hónap ADT után is csökkent [516]. Bár az LHRH-antagonistákról azt feltételezték, hogy kedvezőbb kardiovaszkuláris toxicitási profilt biztosítanak az LHRH-agonistákhoz képest, az idő előtt lezárt PRONOUNCE vizsgálat 12 hónap után nem talált különbséget a súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris eseményekben a degarelixszel, illetve leuproliddal

kezelt férfiak között [517]. Az újabb orális antagonista, relugolix azonban kedvezőbb kardiovaszkuláris eltérés eredményezett [429].

A csontproblémák monitorozása

Az androgén-deprivációs terápia növeli a csontritkulás kockázatát. Az ADT egy évnél hosszabb alkalmazása az egy évnél rövidebb ideig történő kezeléshez képest a csontritkulás nagyobb kockázatával járt együtt (HR: 1,77, illetve 1,38) [518]. Az osteoporosis rutinszerű ellenőrzése kettős energiaszintű röntgen-abszorpciometriával (DEXA) történik [519–521]. Csontritkulás esetén csontvédő készítményeket kell alkalmazni, endokrinológus bevonásával. Ha nem alkalmaznak csontvédő szereket, rendszeresen, legalább 2 évente DEXA-vizsgálatot kell végezni [522]. A csonttörések előfordulását összefoglaló áttekintés azt mutatta, hogy az ADT alkalmazása esetén a betegek életkorától, az ADT időtartamától és típusától függően csaknem megduplázódik a törések kockázata, így ezek incidenciája az idősebb férfiak és a további új ARTA-gyógyszerekkel kezelt férfiak körében a legmagasabb a betegség teljes spektruma mentén [523]. Osteoporoticus törés esetén csontvédő szerek alkalmazása kötelező. A D-vitamin- és kalciumszintet rendszeresen ellenőrizni kell, ha a betegek ADT-ban részesülnek, és szükség esetén pótló kezelést kell alkalmazni.

Ajánlás175

A hosszú távú ADT-ban részesülő betegeknél a töréskockázat felmérése érdekében ajánlott kezdeti csontdenzitás mérést végezni. (gyenge) [518–523]

Az életmód, a kogníció és a fáradtság monitorozása

Az életmód (például étrend, testmozgás, dohányzás stb.) befolyásolja az életminőséget és potenciálisan a kimenetelt [512, 524]. Az utánkövetés során a férfiakat tanácsokkal kell ellátni a testmozgás jótékony hatásairól, hogy elkerüljék az ADT-val kapcsolatos toxicitást [525]. Az androgén-deprivációs terápia hatással lehet a mentális és kognitív egészségre, és az ADT-ban részesített férfiak háromszor nagyobb valószínűséggel számolnak be depresszióról [526]. Az ADT-t szedő férfiak fáradtságra panaszkodhatnak, ami valószínűleg a szisztémás gyulladással függ össze [527]. A kognitív teljesítmény és a fáradtság az ADT megkezdését követő 6 hónapon belül jelentkezhet, és idővel fokozódhat [528].

A metasztatikus hormonérzékeny PCa utánkövetésére szolgáló módszerek

Az áttétes betegeknél rendkívül fontos a gerincvelő kompressziójának korai jeleivel, a húgyúti szövődményekkel (húgyvezeték elzáródás, húgyhólyag kimeneti elzáródás) vagy a csonttörés fokozott veszélyével járó csontelváltozásokkal kapcsolatos tanácsadás. Az M1 stádiumú betegek nyomon követésének gyakoriságát a betegek panaszai alapján kell meghatározni, és igen változó lehet. Mivel a legtöbb férfi az ADT-val kombinációban más rákellenes terápiában, például ARTA-ban, kemoterápiában vagy helyi RT-ben is részesül, a nyomon követés gyakorisága a kezelési módtól is függ.

A PSA monitorozása

A kizárólag ADT-ban részesített férfiak esetében a PSA <4 ng/ml-re történő csökkenése valószínűsíthetően elhúzódó válaszra utal, ezért a kontrollvizsgálatokat 3–6 havonta kell végezni, feltéve, hogy a beteg tünetmentes vagy klinikai javulást mutat. Ez az ADT-monoterápiában részesülő férfiakra, valamint az ADT + docetaxel kezelés után is érvényes [457]. A kezelésre adott válasz a szérum PSA-szint változása [457, 529], valamint a csontszcintigráfia és CT-vizsgálat alapján is értékelhető, bár nincs egyértelmű konszenzus arról, hogy ezeket milyen gyakran kell elvégezni [530]. A PSA-szint emelkedése általában több hónappal megelőzi a klinikai tünetek megjelenését. A PSA-szint emelkedése esetén meg kell mérni a tesztoszteronszintet, ami kötelező a CRPC-státusz meghatározásához, valamint a képalkotó eljárások alapján újra meg kell határozni a stádiumot. Az ADT alatt stabil PSA-érték nem elegendő a progresszió hiányának igazolásához [531].

Ajánlás176

Az ADT-ban részesülő betegek utánkövetése során szükséges ellenőrizni a PSA- és a tesztoszteronszintet, valamint figyelni az ADT mellékhatásaként jelentkező anyagcsere-szindrómára utaló tüneteket. (erős) [514–516, 531]

A képalkotó vizsgálat, mint a metasztatikus PCa esetén adott válasz markere

A lágyrész-metasztázisok kezelésére adott választ morfológiai képalkotó módszerekkel, a RECIST-kritériumok (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) alapján lehet értékelni. Ezek a kritériumok nem alkalmazhatók csontok esetében [532, 533].

Ha a csontmetasztázisok követésére csontszcintigráfiás vizsgálatot alkalmaznak, a nyomjelző izotópok felvételének kvantitatív becslése automatizált módszerekkel, például a Bone Scan Index segítségével végezhető el [534]. Mindazonáltal a csontszcintigráfiás vizsgálat értékét az úgynevezett „fellángolás" (flare) jelensége korlátozza, amelyre a kezelés utáni első kontrollvizsgálaton készített új képek utalhatnak, de amelyek hosszabb megfigyelés után tulajdonképpen kedvező választ mutathatnak. A flare jelenség a kezelés megkezdését követő 8–12 héten belül figyelhető meg, és a betegség progressziójának álpozitív diagnózisához vezethet. A számítógépes tomográfia nem használható a scleroticus csontléziók megfigyelésére, mivel a csont sclerosis hatékony kezelés mellett is előfordulhat, és a csont gyógyulását tükrözi. A mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálat közvetlenül a csontvelőt értékeli, és morfológiai kritériumok vagy a látszólagos diffúziós együttható változásai alapján mutatja ki a progressziót. [535]. Néhány vizsgálat azt is tanulmányozta, hogy a PET/CT-vizsgálat mennyire képes értékelni a választ. A jelenlegi adatok alapján az MRI és a PET/CT nem használható klinikai vizsgálatokon kívül a kezelés nyomon követésére metasztatikus betegeknél [536].

Az áttétes PCa-ban szenvedő, ADT-ban részesített férfiak állapotát a PSA-emelkedés hiányában is rendszeres képalkotó vizsgálatokkal kell követni, mivel a CHAARTED vizsgálatban az ADT-val vagy anélkül kezelt férfiak 25%-ánál PSA-emelkedés nélküli klinikai progressziót mutattak ki [531]. A PSA <2 ng/ml értékkel rendelkező férfiak 80%-ánál klinikai progresszió volt megfigyelhető [531]. Az optimális időzítés és az alkalmazandó képalkotó eljárások rendje továbbra sem tisztázott, ahogyan az sem, hogy az eredményeknek milyen valós klinikai értéke van.

Ajánlás177

Ha felmerül a betegség progressziójának gyanúja, újra meg kell határozni a stádiumot képalkotókkal, majd az utánkövetést ehhez kell igazítani/egyénre kell szabni. (erős) [531]

Ajánlás178

Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a progresszió gyanúja, a tesztoszteronszint mérése szükséges a kasztrációrezisztens PCa definíciójának meghatározásához (tesztoszteronszint <50 ng/dl vagy < 1,7 nmol/l). (erős) [537]

5.2.4. Kasztráció rezisztens prosztatarákok (CRPC) gyógyszeres kezelése

Nem metasztatikus CRPC

Az ADT-val kezelt férfiaknál végzett gyakori PSA-vizsgálat a biokémiai progresszió korábbi felismerését eredményezte. E férfiak körülbelül egyharmadánál két éven belül csontmetasztázisok alakulnak ki, amelyek csontszcintigráfiával kimutathatók [538]. A CRPC-ben szenvedő, a hagyományos képalkotó eljárásokkal csontszcintigráfiával és CT-vizsgálattal nem kimutatható klinikai metasztázisokkal nem rendelkező férfiak esetében a kiindulási PSA-szint, a PSA növekedési sebesség és a PSA-DT összefüggésbe hozható az első csontmetasztázisig eltelt idővel, a csontmetasztázismentes túléléssel és az OS-sel [538, 539]. Ezek a tényezők felhasználhatók annak eldöntésében, hogy mely betegeknél kell figyelni az áttétek kialakulását. A PCa Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) csoport konszenzusos állásfoglalása csontszcintigráfiát és CT-vizsgálatot javasolt, amikor a PSA eléri a 2 ng/ml-t, és ha ez negatív, akkor meg kell ismételni, amikor a PSA eléri az 5 ng/ml-t, majd a PSA minden megduplázódása után újra, a PSA-vizsgálat alapján háromhavonta a tünetmentes férfiaknál [275**]**. A szimptomatikus betegeknek - a PSA-szinttől függetlenül - megfelelő vizsgálaton kell részt venniük. Az érzékenyebb képalkotó eljárásoknak köszönhetően (például PSMA PET/CT vagy egésztest MRI) több betegnél sikerül korán diagnosztizálni az mCRPC-t [540]. Továbbra sem világos, hogy a PSMA PET/CT alkalmazása ebben a helyzetben javítja-e az eredményt. Három nagy, III. fázisú RCT vizsgálat, a PROSPER [541], a SPARTAN [542] és az ARAMIS [543] a metasztázismentes túlélést értékelte elsődleges végpontként az enzalutamiddal (PROSPER) vs. placebóval vagy apalutamiddal (SPARTAN) vs. placebóval, illetve darolutamiddal vs. placebóval (ARAMIS) kezelt, nmCRPC-ben (M0 CRPC) szenvedő betegeknél (15. táblázat).

Az M0 státuszt CT-vizsgálattal és csontszcintigráfiával állapították meg. A vizsgálatokba csak az áttét kialakulásának magas kockázatával jellemezhető, ≤10 hónapos rövid PSA-DT-vel rendelkező betegeket vontak be. A vizsgálatban leírt betegjellemzők azt mutatták, hogy a résztvevők mintegy kétharmadánál a PSA-DT legfeljebb 6 hónap volt.

A metasztázismentes túlélés minden vizsgálatban jelentősen javult. Mindhárom vizsgálat túlélési előnyt mutatott a több mint 30 hónapos követés után. Tekintettel arra, hogy a tünetmentes betegek AR-célzó szerekre alapuló hosszú távú kezelésben részesültek, figyelembe kell venni a lehetséges nemkívánatos eseményeket, és a beteget ennek megfelelően kell tájékoztatni.

15. táblázat: III. fázisú, randomizált, kontrollált vizsgálatok – nmCRPC [202]

Vizsgálat	Beavatkozás	Összehasonlítás	Kiválasztási kritériumok	Legfontosabb kimenetelek
ARAMIS 2019, 2020 [543, 544]	ADT + darolutamid	ADT + placebo	nmCRPC; kiindulási PSA ≥2 ng/ml PSA-DT ≤10 hó.	**A távoli progresszió vagy halálozás 49%-os csökkenése** **Medián MFS: darolutamid: 40,4 illetve placebo: 18,4 hónap; a halálozás kockázatának 31%-os csökkenése** HR = 0,69 (95%-os KI: 0,53–0,88) p = 0,003
PROSPER 2018, 2020 [541, 545]	ADT + enzalutamid	ADT + placebo	nmCRPC; kiindulási PSA ≥ 2ng/ml PSA-DT ≤10 hó.	**A távoli progresszió vagy halálozás 71%-os csökkenése** **Medián MFS: enzalutamid: 36,6 illetve placebo: 14,7 hónap; a halálozás kockázatának 27%-os csökkenése** HR = 0,73 (95%-os KI: 0,61–0,89) p = 0,001
SPARTAN 2018, 2021 [542, 546]	ADT + apalutamid	ADT + placebo	nmCRPC; kiindulási PSA ≥2 ng/ml PSA-DT ≤10 hó.	**A távoli progresszió vagy halálozás 72%-os csökkenése** **Medián MFS: apalutamid: 40,5 illetve placebo: 16,2 hónap; a halálozás kockázatának 22%-os csökkenése** HR = 0,78 (95%-os KI: 0,64–0,96) p = 0,0161

ADT = androgén-deprivációs terápia; KI = konfidencia-intervallum; HR = relatív hazárd; MFS = metasztázismentes túlélés; nmCRPC = nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák; PSA-DT = prosztata-specifikus antigén - duplázódási idő.

Ajánlás179

Kasztráció rezisztens daganatban, ha konvencionális képalkotókkal a távoli áttét kizárható és a PSA duplázódási idő 10 hónapnál rövidebb, magas az áttétek kialakulásának kockázata, emiatt az ADT mellé apalutamid, darolutamid vagy enzalutamid adása javasolt. (erős) [541–546]

5.2.5. Metasztatikus kasztráció rezisztens prosztata daganat (mCRPC)

A CRPC meghatározása:

Androgéndeprivációs terápia alatt vagy biokémiai, vagy radiológiai progresszió következik be, annak ellenére, hogy a szérumtesztoszteron-érték a kasztrációs szint alatt van (<50 ng/dl vagy 1,7 nmol/l)

– Biokémiai progresszió: A PSA három egymást követő, legalább egy hét különbséggel bekövetkező emelkedése, amely két 50%-os emelkedést eredményez a nadírhoz képest, és a PSA >2 ng/ml

vagy

– Radiológiai progresszió: legalább 2 új lézió jelent meg a csontszkenen vagy RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) szerinti lágyrészprogresszió igazolódott.

A CRPC klinikailag megjelenhet metasztázis nélkül, tünetet nem okozó metasztázissal és tünetekkel járó metasztázissal.

Ajánlás180

A kasztrációrezisztens PCa (CRPC) diagnózisának megállapításakor a szérum tesztoszteron szintet ellenőrizni kell (a tesztoszteronszint megerősített értéke <50 ng/dl vagy 1,7 nmol/l). (erős) [537]

Az mCRPC kezelése: általános szempontok

Az mCRPC kezelését meghatározó tényezők:

– az mHSPC és a kasztráció rezisztens nem metasztatikus prosztata daganat korábbi kezelése;
– az mCRPC korábbi kezelése;
– a korábbi kezelésre adott válasz mértéke és a progresszió üteme;
– ismert keresztrezisztencia az androgénreceptor-targetáló szerek (ARTA) között;
– egyidejű gyógyszerek és ismert gyógyszerkölcsönhatások;
– mikroszatellita instabilitás - magas fokú (MSI-H) /mismatch repair-deficiens (dMMR) státusz;
– ismert szövettani variánsok és DNS repair deficiencia (megfontolandó platina-alapú vagy célzott terápia alkalmazása, például PARP inhibitor);
– a beteg általános állapota és társbetegségei;
– gyógyszer interakciók.

Ajánlás181

mCRPC-betegeknél javasolt a szomatikus és/vagy csíravonalas BRCA, valamint mismatch repair deficiencia vagy mikroszatellita instabilitás meghatározása. (erős) [537] [465, 547, 548]

A metasztatikus CRPC első vonalbeli kezelése

Abirateron (docetaxel előtt)

Az abirateront korábban kemoterápiában nem részesített, tünetmentes vagy enyhe tüneteket tapasztaló 1088 mCRPC-ban szenvedő betegeknél tesztelték a fázis III-as COU-AA-302 vizsgálatban. A vizsgálat során 1:1 arányban randomizálták a betegeket ECOG-státusz szerint (0 vs. 1) az abirateron + prednizolon, illetve a placebo + prednizolon karra [549]. A viscerális metasztázis kizáró tényező volt. Az elsődleges végpontok a teljes túlélés és az rPFS voltak. A 22,2 hónapos mediánkövetés után az rPFS jelentősen javult (medián 16,5, illetve 8,2 hónap, HR: 0,52, p<0,001). Az OS 49,2 hónapos medián utánkövetési idővel végzett végső elemzésnél szignifikánsan pozitív volt (34,7 vs. 30,3 hónap, HR: 0,81, 95%-os KI: 0,70–0,93, p=0,0033) [550]. A mineralokortikoid többlettel és a májfunkció-rendellenességekkel összefüggő mellékhatások gyakoribbak voltak az abirateronnal, de többnyire 1–2. fokozatúak voltak. A vizsgálat alcsoportjainak elemzése azt mutatta, hogy a gyógyszer ugyanolyan hatásos az idősebb populációban is (> 75 év) [551].

Enzalutamid (docetaxel előtt)

A fázis III. PREVAIL vizsgálatban, melyben hasonló betegpopuláció vett részt, mint az abirateron vizsgálatban, azaz kemoterápiában nem részesült, tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató betegek (1717 beteg), az enzalutamidot és a placebót hasonlították össze [552]. A visceralis metasztázis nem volt kizáró tényező. A vizsgálat szignifikáns javulást mutatott ki mindkét végpont, az rPFS (HR: 0,186, KI: 0,15–0,23, p <0,0001) és az OS tekintetében (HR: 0,706, KI: 0,6–0,84, p <0,001). A betegek 78%-ánál figyeltek meg ≥ 50%-os PSA-csökkenést. A leggyakoribb klinikailag releváns mellékhatások a fáradtság és a magas vérnyomás voltak. Az enzalutamid hasonló hatékonyságot és jó tolerálhatóságot mutatott a >75 éves férfiaknál [553], valamint a visceralis metasztázisokban szenvedőknél [554]. A májmetasztázban szenvedő betegeknél azonban úgy tűnik, hogy nem volt kimutatható előny [554].

Docetaxel

A docetaxel-alapú kemoterápiával statisztikailag szignifikáns, 2,0–2,9 hónapos medián túlélést mutattak ki a mitoxantron plusz prednizon kombinációhoz képest [279, 461]. A standard első vonalbeli kemoterápia 75 mg/m^2 docetaxelből áll, amelyet 3 hetente kell alkalmazni naponta kétszer adott 5 mg prednizonnal kombinálva. A prednizon elhagyható, ha ellenjavallatok állnak fenn, vagy nincsenek súlyos tünetek. Az életkor önmagában nem jelent ellenjavallatot a docetaxel alkalmazására [555], de a beteg gondos megfigyelést igényel.

Ajánlás182

Amennyiben a beteg hormonszenzitív szakaszban kiegészítő kezelésben nem részesült, csak ADT-ban, akkor zsigeri krízis, vagy kábító fájdalomcsillapítót igénylő tünetek esetén (ha a beteg alkalmas) docetaxel, tünetmentes vagy enyhe tünetes esetekben abirateron vagy enzalutamid adása javasolt az ADT folytatása mellett. (erős) [279] [461, 550-554]

Ajánlás183

A mCRPC-ben szenvedő, citotoxikus terápiára alkalmas és kemoterápia-naiv betegeknek 3 hetente 75 mg/m² docetaxel alkalmazása javasolt. (erős) [279, 461]

Abirateron plusz olaparib

A PROpel fázis III-as vizsgálatban mCRPC-ban szenvedő betegek kezelésére alkalmazott olaparib (naponta 2x300 mg tabletta) és abirateron (naponta egyszer 1000 mg) kombinációját vizsgálták, placebo plusz abirateron karral összehasonlítva. Mindkét karon a betegek naponta kétszer 5 mg prednizont vagy prednizolont is kaptak. A vizsgálatba 796 olyan beteget vontak be, akiknek legalább egy metasztázisuk volt, és akik az mCRPC kezelésére korábban nem kaptak kemoterápiát vagy új generációs endokrin terápiát. A betegeket a metasztázisok (kizárólag csont, zsigeri vagy egyéb) és az mHSPC-stádiumban alkalmazott docetaxelkezelés (igen vagy nem) szerint stratifikálták. A betegek beválasztása nem a biomarker státusz alapján történt. A HRR-gén mutációinak meglétét retrospektíven a ctDNS, illetve tumorszöveti vizsgálatok alapján értékelték. A vizsgált betegek közül ctDNS alapján 198 esetben, tumorszöveti vizsgálat alapján pedig 118 esetben mutattak ki HRR génmutációt. A HRR-génmutációt hordozó betegek eloszlása a karok között jól kiegyensúlyozott volt. Az elsődleges végpont az rPFS, a legfontosabb másodlagos hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A vizsgálat elérte elsődleges célját és igazolta, hogy az olaparib és abirateron együttes alkalmazása szignifikánsan csökkenti a betegség radiológiai progresszióját a placebo/abirateron-kezeléshez képest (medián 24.8 vs. 16.6 hónap, HR:0,66, p<0,001) HRR státusztól függetlenül [557].

Abirateron plusz niraparib

A MAGNITUDE fázis III-as dupla vak, randomizált vizsgálatban, mCRPC-ban szenvedő betegeknél a niraparib plusz abirateron hatékonyságát vizsgálták HRR pozitív (n= 423), illetve negatív betegeknél (n= 247). A 423 HRR gén alterációban szenvedő betegnél 225 betegnél igazolódott BRCA mutáció (53,2 százalék). A betegeket 1:1 arányban randomizálták a nilaparib plusz abirateron, illetve a niraparib plusz placebo karra, a niraparib adagja napi 200 mg volt. Az elöző vizsgálathoz hasonlóan beválasztási kritérium volt, hogy a betegek mCRPC kezelésére korábban nem kaptak kemoterápiát vagy új generációs endokrin terápiát. HRR-gén mutációinak meglétét prospektíven határozták meg. Elsődleges végpont az rPFS volt, melyet először a BRCA1/2 alcsoportban, majd a teljes HRR pozitív kohorszban határoztak meg. A medián rPFS a BRCA1/2 alcsoportban szignifikánsan hosszabb volt a niraparib + abirateron csoportban, mint a placebo + abirateron karon (medián 16.6 vs 10,9 hónap; HR: 0,53 p = 0,001). A HRR pozitív csoportban is szignifikánsan hosszabb volt a rPFS, mint a placebo karon (medián 16.5 vs. 13.7 hónap: HR:0.73 p=0.022). A kombinált kezelés jól tolerálható, a leggyakoribb grade 3-as nemkívánatos esemény az anaemia és a hypertonia volt [557].

Ajánlás184

Amennyiben a beteg hormonszenzitív szakaszban kiegészítő kezelésben nem részesült, csak ADT-ban, az abirateron kezelés kiegészítése ajánlott olaparibbal vagy BRCA mutáció esetén niraparibbal, ha a beteg tünetmentes, vagy enyhén tünetes. (erős) [556, 557]

Az mCRPC többedvonalú kezelése

Terápiás lehetőségek docetaxel után:

Kabazitaxel

A kabazitaxel félszintetikus taxánszármazék, mely docetaxel-rezisztencia esetén is hatásos lehet. A kabazitaxelt fázis III-as, prospektív randomizált vizsgálatban (TROPIC) értékelték a kabazitaxel + prednizon és a mitoxantron + prednizon kombináció összehasonlításával, amelyben 755 mCRPC-ben szenvedő beteget vontak be, akiknél a docetaxel-alapú kemoterápia után vagy alatt alakult ki progresszió [558]. A betegek legfeljebb tíz ciklus kabazitaxelt (25 mg/m²) vagy mitoxantront (12 mg/m²) + prednizont (10 mg/nap) kaptak. Az elsődleges végpont

a teljes túlélés volt, amely a kabazitaxel esetében szignifikánsan hosszabb volt (medián: 15,1 hónap vs. 12,7 hónap, p <0,0001). Ugyanakkor szignifikáns javulás volt megfigyelhető a PFS (medián: 2,8 hónap vs. 1,4 hónap, p <0,0001), a tumorválasz (14,4% vs. 4,4%, p <0,005) és a PSA válaszráta (39,2% vs. 17,8%, p <0,0002) tekintetében is. A kezeléssel összefüggő WHO 3–4. fokozatú mellékhatások szignifikánsan gyakrabban alakultak ki a kabazitaxel karon, különösen a hematológiai toxicitások (68,2% vs. 47,3%, p <0,0002) [559]. Két, a forgalomba hozatalt követő randomizált, III. fázisú vizsgálatban az első vonalban alkalmazott kabazitaxel nem bizonyult jobbnak a docetaxelnél; a második vonalban az OS szempontjából a 20 mg/m^2-es dózisú kabazitaxel hatékonysága nem maradt el a 25 mg/m^2-es dózisúénál, de kevesebb toxicitással járt együtt. Ezért az alacsonyabb dózist kell előnyben részesíteni [559, 561]. A kabazitaxelt lehetőleg profilaktikus granulocita kolónia-stimuláló faktorral (G-CSF) együtt kell alkalmazni [562] (16. táblázat).

Abirateron

A fázis III-as prospektív COU-AA-301 vizsgálatba 1195 kasztráció rezisztens metasztatikus prosztatarákos beteget választottak be. A betegek megelőzően legalább két kemoterápiás protokoll szerint kaptak kezelést, ebből az egyiknek docetaxel kezelésnek kellett lennie. A betegeket két csoportban kezelték. A vizsgálati karon per os napi 1000 mg abirateront és 2x5 mg prednizolont, a kontroll karon placebót és 2x5 mg prednizolont alkalmaztak. Az elsődleges végpont az OS volt, 20,2 hónapos mediánkövetés után az abirateron csoportban a mediántúlélés 15,8 hónap volt, szemben a placebocsoportban mért 11,2 hónappal (HR: 0,74, p <0,0001) [563, 564**]**. Az előny minden alcsoportban megfigyelhető volt, és az összes másodlagos végpont az abirateron előnyét igazolta. A leggyakoribb 3–4. fokozatú mellékhatások előfordulása nem különbözött jelentősen az egyes karok között, de a mineralokortikoidokkal kapcsolatos mellékhatások gyakoribbak voltak az abirateron csoportban, főként az 1–2. fokozatúak (folyadékretenció, ödéma és hypokalaemia) (16. táblázat).

Enzalutamid

Az AFFIRM vizsgálatban 1199 mCRPC-ben szenvedő beteget randomizáltak 2:1 arányban enzalutamidra vagy placebo karra [565]. A betegek a PCWG2 kritériumai szerint docetaxel-kezelést követően progrediáltak. A kortikoszteroidok alkalmazása nem volt kötelező, de felírható volt, és a betegek mintegy 30%-a kapta. Az elsődleges végpont az OS volt, a várható HR előny 0,76 volt az enzalutamid javára. A 14,4 hónapos mediánkövetés után az enzalutamid-csoportban a medián túlélés 18,4 hónap volt, szemben a placebocsoportban mért 13,6 hónappal (HR: 0,63, p <0,001). Az előny az életkortól, a fájdalom kiindulási erősségétől és a progresszió típusától függetlenül megfigyelhető volt. Az enzalutamid zsigeri áttétes betegeknél is hatásos volt. A másodlagos végpontok mindegyike az enzalutamid előnyét igazolta. A mellékhatások tekintetében nem volt különbség a két csoport között, a 3–4. fokozatú nemkívánatos események előfordulása alacsonyabb volt az enzalutamid-csoportban. Az enzalutamid-csoportban a rohamok gyakorisága 0,6% volt, míg a placebo-csoportban nem fordultak elő (16. táblázat).

Ajánlás185

Az mCRPC-ben szenvedő és docetaxel kemoterápiát követően progrediáló betegeknél abirateron vagy cabazitaxel vagy enzalutamid vagy Rádium-223 (ABC sorrendben), vagy BRCA pozitív esetben olaparib alkalmazása javasolt. (erős) [559, 563, 565, 568, 571]

Terápiás lehetőségek ARTA után

Olaparib

A fázis III-as PROfound vizsgálatban a PARP-gátló olaparibot egy alternatív ARTA-val hasonlították össze mCRPC esetén, ARTA mellett történő progresszióban, ha a HRR-ben szerepet játszó gének bármelyikében ≥1 elváltozás volt megfigyelhető [547, 566]. A *BRCA1/2* vagy *ATM* mutációval rendelkező populációban (A kohorsz) a vak, független központi értékelés alapján megállapított radiológiai PFS volt az elsődleges végpont, mely az olaparib szignifikáns előnyét mutatta (HR: 0,49, 95%-os KI: 0,38–0,63). Az OS-re vonatkozó végeredmény szignifikánsan javult a *BRCA1/2* vagy *ATM* mutációval rendelkező férfiak körében (A kohorsz) (p = 0,0175; HR: 0,69, 95%-os KI: 0,50–0,97). Ez nem volt szignifikáns azoknál a férfiaknál, akik valamilyen (egyéb) HRR-elváltozással rendelkeztek (B-kohorsz) (HR: 0,96, 95%-os KI: 0,63–1,49). Figyelemre méltó, hogy az orvos által választott enzalutamid/abirateron-kezelésen lévő, progrediáló betegek 66%-a (n = 86/131) átállt az olaparibra. Ha kifejezetten a B kohorsz betegeit vizsgáljuk, megállapítható, hogy az olaparib nem javította a vak, független központi értékelés szerint megállapított rPFS-t (HR: 0,88, 95%-os KI: 0,58–1,36) vagy az OS-t (HR: 0,73, 95%-os KI: 0,45–1,23), azonban a vizsgáló értékelése szerinti rPFS tekintetében az olaparib előnyösebb volt (HR: 0,60, 95%-os KI: >0,39–0,93) [566, 567]. A leggyakoribb mellékhatások

az olaparib, illetve az enzalutamid/abirateron esetében a vérszegénység (46,1% vs. 15,4%), a hányinger (41,4% vs. 19,2%), a csökkent étvágy (30,1% vs. 17,7%) és a fáradtság (26,2% vs. 20,8%) voltak. Az olaparibbal kezelt betegek 16,4%-a hagyta abba a kezelést valamilyen mellékhatás miatt, szemben az enzalutamid/abirateron kombinációval kezelt betegek 8,5%-ával. Érdekes módon az olaparibbal kezelt betegek 4,3%-ánál fordult elő tüdőembólia, míg az enzalutamid/abirateron kombinációval kezelt betegeknél ez az arány 0,8% volt, de egyik eset sem volt halálos kimenetelű. Ez az első olyan vizsgálat, amely kimutatta a genetikai vizsgálat és a precíziós orvoslás előnyeit az mCRPC kezelésében (16. táblázat).

Az EMA, olyan csíravonal és/vagy szomatikus *BRCA1* és *BRCA2* mutációval rendelkező betegek esetében engedélyezte az olaparibot, akiknek a betegsége ARTA kezelés után progrediál [568]. Az olaparib ajánlott adagja napi 600 mg (300 mg naponta kétszer, szájon át), étkezéssel vagy anélkül.

Ajánlás186

Azoknál az előkezelt mCRPC-ben szenvedő betegeknél, akiknél csírasejtes és/vagy szomatikus BRCA1 vagy BRCA2 mutáció igazolódott, olaparib alkalmazása javasolt (ARTA után). (erős) [568]

Terápiás lehetőségek Docetaxel és ARTA után

Rádium-223

Az α-sugárzó 223Ra az első olyan radionuklid kezelés, mely fázis III-as, randomizált, dupla-vak, placebokontrollált klinikai vizsgálatban (ALSYMPCA) az SRE-k előfordulási gyakoriságának csökkentése mellett a betegek átlagos túlélését is szignifikáns megnövelte. A vizsgálatba 921 szimptomatikus mCRPC beteget, akiknél a docetaxel nem vált be, vagy nem voltak alkalmasak rá, hat 50 kBq/kg rádium-223 injekcióra vagy placebóra + standard kezelésre randomizáltak. Az elsődleges végpont az OS volt. A rádium-223 szignifikánsan, 3,6 hónappal javította a medián OS-t (HR: 0,70, p <0,001), és az első csontrendszeri eseményig eltelt idő meghosszabbodásával, a fájdalompontszámok és a QoL javulásával is együtt járt [569]. A kapcsolódó toxicitás enyhe volt, és a rádium-223 esetében kissé gyakoribb hematológiai toxicitástól és hasmenéstől eltekintve nem különbözött jelentősen a placebocsoportban tapasztaltaktól. A rádium-223 hatékony és biztonságos volt, függetlenül attól, hogy a betegek docetaxel előkezelésben részesültek-e vagy sem [570]. A biztonsági aggályok miatt a rádium-223 alkalmazását nemrégiben a docetaxel és ARTA terápia utáni alkalmazásra korlátozták [571]. Különösen a rádium-223 abirateronnal történő kombinációja mutatott jelentős biztonsági kockázatot a csonttörésekkel és több halálozással kapcsolatban. Ez azoknál a betegeknél volt a legszembetűnőbb, akiknél nem alkalmaztak egyidejűleg antireszorptív szereket [572] (16. táblázat).

Ajánlás187

mCRPC-ben szenvedő, korábban docetaxel és abirateron vagy enzalutamid kezelésben részesülő betegeknél, tüneteket okozó csontáttét esetén, ha nincs ismert viszcerális metasztázis, rádium-223 alkalmazása javasolt. (erős) [571]

^{177}Lu-PSMA-617

A II. fázisú, randomizált TheraP vizsgálatban azokat a betegeket, akiknél a kabazitaxelt tekintették a docetaxel után a következő megfelelő standardkezelésnek, és akiket a ^{68}Ga-PSMA-11 és ^{18}FDG PET-CT-vizsgálatok alapján szelektáltak, ^{177}Lu-PSMA-617-kezelésre (6,0–8,5 GBq intravénásan 6 hetente legfeljebb 6 cikluson keresztül) vagy kabazitaxel-kezelésre (20 mg/m^2 legfeljebb tíz cikluson keresztül) randomizálták. Az elsődleges végpont a PSA legalább 50%-os csökkenése volt. Az elsődleges végpontot elérték (66%, illetve 37% a ^{177}Lu–PSMA-617, illetve a kabazitaxel esetében az ITT szerint; különbség: 29% (95%-os KI: 16–42; p <0,0001; és 66% vs. 44% a kapott kezelés szerint; különbség: 23% [9–37]; p = 0,0016). A másodlagos végpontok közé tartoztak az ORR, az rPFS és PSA FFS, valamint a QoL [287].

A nyílt, III. fázisú vizsgálatban (VISION) a ^{177}Lu-PSMA-617 radioligand terápiát és a protokollban megengedett standardkezelést hasonlították össze olyan mCRPC-s betegeknél, akiknél a PET/CT-n PSMA-t expresszáló metasztázisok voltak megfigyelhetők, és akiket korábban legalább egy ARTA-val és egy (körülbelül 53%) vagy két taxánnal kezeltek. Az alternatív elsődleges végpontok a képalkotáson alapuló PFS és OS voltak. A beválasztható betegeknél PSMA-pozitív mCRPC-nek kellett fennállnia, amely alatt azt értették, hogy legalább egy olyan tumorlézió áll fenn, amely a normál májnál nagyobb mértékben halmoz gallium (68Ga)-gozetotidot. Azok a betegek nem vehettek részt a vizsgálatban, akiknek valamelyik elváltozása meghaladta a rövid tengelyre vonatkozó nagyságbeli kritériumot (szervek: ≥1 cm, nyirokcsomók: ≥2,5 cm, csontok [lágyszöveti komponens] ≥1 cm) és a normál májnál kisebb vagy azzal egyenlő mértékű halmozást mutatott. Több mint 800 beteget randomizáltak. A ^{177}Lu-PSMA-617 + standard

kezelés szignifikánsan meghosszabbította mind a képalkotó vizsgálattal igazolt PFS-t, mind az OS-t a standard kezeléshez képest. A ^{177}Lu-PSMA-617 alkalmazásával több volt a 3. vagy annál magasabb fokozatú mellékhatás, mint anélkül (52,7% vs. 38,0%), de az életminőséget nem befolyásolta hátrányosan. A ^{177}Lu-PSMA-617 értékes kiegészítő kezelési lehetőségnek bizonyul mCRPC kezelésében [573] (16. táblázat).

Ajánlás188

Amennyiben mCRPC esetén a diagnosztikai radioaktív izotóppal jelzett PSMA PET(SPECT)/CT vizsgálat a PSMA nagymértékű (a májbeli felvételt meghaladó) expresszióját mutatja, előkezelt betegeknél ^{177}Lu-PSMA-617 alkalmazása javasolt. (erős) [573]

Egyéb terápiás lehetőségek

Immunterápia mCRPC esetén

A pembrolizumab immunellenőrzőpont-gátlót az FDA minden *MMR*-deficienciával vagy mikroszatellita instabilitással jellemezhető (MSI-magas) szolid tumor esetén engedélyezte [465]. Ez a PCa-ra is vonatkozik, de ez nagyon ritka lelet ebben a tumortípusban [548]. Minden más PCa-betegnél a pembrolizumab monoterápia még kísérleti stádiumban van. A pembrolizumab korlátozott daganatellenes hatást mutat elfogadható biztonsági profil mellett, szintén a betegek kis alcsoportjában. Egy II. fázisú vizsgálatba 258 pembrolizumabbal kezelt beteget vontak be [574]. Az objektív válaszok aránya 4% körüli volt, de ezek a válaszok tartósak voltak. A kombinált immunterápiát jelenleg is vizsgálják.

Ajánlás189

MMR-deficiencia vagy mikroszatellita instabilitás (MSI-magas) esetén pembrolizumab alkalmazása javasolt. (erős) [465]

Platina-alapú kemoterápia

Egy nemrégiben végzett, I/II. fázisú, randomizált vizsgálatban a kabazitaxel és karboplatin kombinációját értékelték előkezelt, mCRPC-ben szenvedő betegeknél. A kombináció 4,5 hónapról (95%-os KI: 3,5–5,7) 7,3 hónapra (95%-os KI: 5,5–8,2; HR: 0,69, 95%-os KI: 0,50–0,95, p = 0,018) javította a medián PFS-t, és jól tolerálhatónak bizonyult [575]. Az előzetes szövettani és molekuláris bizonyítékok arra utalnak, hogy a platinaalapú kezelés növeli a hatékonyságot az agresszív PCa molekuláris szignatúráját (beleértve a *TP53-at*, az *RB1-et* és a *PTEN-t* is) mutató betegeknél [576]. Az mCRPC-ben szenvedő és a DDR-génmutációt hordozó betegek érzékenyebbek a platinaalapú kemoterápiára, mint a nem szelektált betegek [577], a PARP-gátlók mellett történő progresszió után is. Tekintettel a karboplatin-monoterápia kiváló tolerálhatóságára, a platinaalapú kezelést a DDR génrendellenességet hordozó, nagyon előrehaladott mCRPC-ben szenvedő betegeknek lehetne felajánlani, ha a standardkezelés mellett progrediálnak. A prospektív, kontrollált vizsgálatok folyamatban vannak.

Ajánlás190

Platinaalapú kemoterápia mérlegelendő előrehaladott mCRPC többedvonalú kezelésére, ha klinikum alapján neuroendokrin differenciáció merül fel. (gyenge) [576]

16. táblázat: Randomizált, kontrollált II/III. fázisú - második/harmadik vonalbeli vizsgálatok mCRPC esetén [202]

Vizsgálat	Aktív kar	Komparátor	Beválasztási kritériumok	Legfontosabb kimenetelek
ABIRATERON				
COU-AA-301 2012 [564]	abirateron + prednizon	placebo + prednizon	Korábbi docetaxel. ECOG 0–2. PSA vagy radiológiai progresszió.	**OS: 15,8, illetve 11,2 hó.** (p<0,0001, HR: 0,74, 95%-os KI: 0,64–0,86; p <0,0001). FU: 20,2 hó. **rPFS: nincs változás**

Vizsgálat	Aktív kar	Komparátor	Beválasztási kritériumok	Legfontosabb kimenetelek
COU-AA-301 2011 [563]				**OS: 14,8, illetve 10,9 hó.** (p <0,001 HR: 0,65; 95%-os KI: 0,54–0,77). FU: 12,8 hó. **rPFS: 5,6, illetve 3,6 hó.**
Rádium-223				
ALSYMPCA 2013 [569]	rádium-223	placebo	Korábbi docetaxel vagy korábbi docetaxel nélkül. ECOG 0–2. Két vagy több szimptomatikus csontáttét. Nincs visceralis áttét.	**OS: 14,9, illetve 11,3 hó.** (p= 0,002, HR: 0,61; 95%-os KI: 0,46–0,81). Valamennyi másodlagos végpont előnyösnek bizonyult a legjobb standard ellátással szemben.
KABAZITAXEL				
TROPIC 2013 [578]	kabazitaxel + prednizon	mitoxantron + prednizon	Korábbi docetaxel. ECOG 0–2.	**OS: 318/378, illetve 346/377 esemény** (OR: 2,11; 95%-os KI: 1,33–3,33). FU: 25,5 hónap OS ≥2 év, 27% illetve 16% PFS: -
TROPIC 2010 [558]				**OS: 15,1, illetve 12,7 hó.** (p<0,0001, HR: 0,70; 95%-os KI: 0,59–0,83). FU: 12,8 hó. PFS: 2,8, illetve 1,4 hó. (p<0,0001, HR: 0,74, 95%-os KI: 0,64- 0,86)
ENZALUTAMID				
AFFIRM 2012 [565]	enzalutamid	placebo	Korábbi docetaxel. ECOG PS 0–2.	**OS: 18,4, illetve 13,6 hó.** (p<0,001, HR: 0,63; 95%-os KI: 0,53–0,75). FU: 14,4 hó. **rPFS: 8,3, illetve 2,9 hó.** (HR: 0,40; 95%-os KI: 0,35–0,47, p <0,0001).
PARP-inhibitor				
PROfound 2020 [547, 566, 567]	olaparib	abirateron + prednizolon vagy enzalutamid	Előző ARTA, a HRR-mutált gének változása	**rPFS: 7,39, illetve 3,55 hó.** (p<0,0001, HR: 0,34; 95%-os KI: 0,25–0,47), konf. ORR 33,3% vs. 2,3% (OR: 20,86, 95%-os CI: 4,18–379,18). **OS: 19,1 hó. vs. 14,7 hó.** (*a BRCA1/2, ATM* mutációkkal rendelkező betegeknél) (p=0,0175; HR: 0,69, 95%-os KI: 0,5–0,97).

Radioligand terápia

VISION 2021 [573]	^{177}Lu-PSMA-617	^{177}Lu-PSMA-617 + SOC vagy SOC önmagában	Legalább egy korábbi ARTA és egy vagy két taxán kezelés; Kötelező: PSMA-pozitív gallium-68 (^{68}Ga)-val jelölt PSMA-PET	**Képalkotó vizsgálattal igazolt PFS: 8,7, illetve 3,4 hó.** (p< 0,001; HR; 0,40, 99,2%-os KI: 0,29–0,57) **OS: 15,3, illetve 11,3 hó.** (p< 0,001; HR; 0,62, 95%-os KI: 0,5–0,74)
TheraP 2021 [287]	^{177}Lu-PSMA-617 (8,5 GBq i.v.q 6 hetente, csökkenő 0,5 GBq/ciklus; 6 ciklusig)	^{177}Lu-PSMA-617 1:1 randomizáció kabazitaxel (20 mg/m^2 i.v.q 3 hetente, 10 ciklusig)	mCRPC docetaxel után, kabaziaxelre alkalmas	**A PSA >50%-os csökkenése:** 66%, illetve 37% ITT szerint; különbség: 29% (95%-os KI: 16–42; p <0,0001; és 66% vs. 44% a kapott kezelés szerint; különbség: 23% [9–37]; p = 0,0016).

**Kizárólag azokat a vizsgálatokat foglalja magába, amelyekben az elsődleges végpont a túlélés.*
ARTA = androgénreceptor-targetáló szerek; KI = konfidencia-intervallum; ECOG PS = Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport teljesítmény státusz; FU = utánkövetés; GBq = gigabecquerel; HR = relatív hazárd; Lu = lutécium; hó. = hónap OS = teljes túlélés; OR = esélyhányados; ORR = objektív válaszarány; PSA = prosztata-specifikus antigén; PSMA = prosztata-specifikus membrán antigén; (r)PFS = radiológiai progressziómentes túlélés; SOC = standard kezelés; HRR = homológ rekombinációs repair.

Szekvenciális kezelési lehetőségek mCRPC-ban

ARTA utáni ARTA (kemoterápia-naiv betegeknél)
A szekvenciális ARTA-k alkalmazása mCRPC-ben csekély előnyt mutatott retrospektív és egy prospektív vizsgálatban [579-586]. Ezt a szekvenciát kerülni kell ismert keresztrezisztencia esetén, kemoterápiát, illetve PARP-gátlókat javasolt alkalmazni (ha releváns mutáció van jelen), különösen azoknál a betegeknél, akik az mCRPC-ra alkalmazott első ARTA-ra csupán rövid ideig (<12 hónap) reagáltak.

ARTA utáni PARP inhibitor/olaparib
E szekvenciának, a csíravonalbeli vagy szomatikus HRR-mutált mCRPC-ben szenvedő betegeknél történő alkalmazását a randomizált, III. fázisú PROfound vizsgálat adatai támasztják alá [566]. Ebben a vizsgálatban a betegek egy alcsoportja egy vagy két ARTA-ból álló előkezelésben részesült, és nem kapott kemoterápiát (35%). Az ARTA – docetaxel – PARP-gátló vs. ARTA – PARP-gátló – docetaxel szekvenciák vizsgálata még folyamatban van.

Docetaxel mHSPC esetén utáni docetaxel rechallenge
A mHSPC docetaxellel történő kezelését követően a docetaxel második vagy harmadik vonalbeli alkalmazására vonatkozóan korlátozott bizonyíték áll rendelkezésre.
Úgy tűnik, hogy a docetaxel kevésbé hatásos, mint az ARTA az mCRPC-ba történő progresszió időpontjában az mHSPC-re adott docetaxel kezelés után [587].

ARTA utáni docetaxel vagy docetaxel utáni ARTA, majd PARP-inhibitor
Az olaparib hatásos terápia, biomarker alapján szelektált mCRPC-betegekben az ARTA és a docetaxel után, függetlenül a sorrendtől [566].

ARTA docetaxel előtt vagy után
Mindkét szekvenciára 1-es szintű bizonyítékok állnak rendelkezésre.

ARTA utáni docetaxel utáni kabazitaxel vagy docetaxel utáni ARTA utáni kabazitaxel

Mindkét harmadik vonalbeli kezelési sorrendet 1-es bizonyítékok támasztják alá. Megjegyzendő, hogy magas szintű bizonyítékok állnak rendelkezésre, amelyek a kabazitaxel előnyét mutatják, szemben a docetaxel és egy ARTA utáni második ARTA alkalmazásával. A CARD az első prospektív, randomizált, III. fázisú vizsgálat, amelyik ezt a kérdést vizsgálta [460].

Ajánlás191

ARTA kezelések szekvenciális alkalmazása nem javasolt mCRPC-ben. (gyenge) [579-586]

Ajánlás192

BRCA-mutáció esetén az olaparib alkalmazása mind a docetaxelt követő ARTA, illetve ARTA-t követő docetaxel szekvenciális sorrend esetén javasolt. (erős) [566]

Ajánlás193

A kabazitaxel alkalmazása 3. vonalban, docetaxel és ARTA kezelés után javasolt. (erős) [460]

A kezelés monitorozása, progresszió megállapítása

A PCWG2 vizsgálat, a csontszcintigráfia és a CT-vizsgálat, a PSA-mérés és a klinikai állapot monitorozását javasolja CRPC-ben szenvedő férfiak értékelésében [279]. A 2015-ös Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) konszenzus konferencián résztvevő szakértők többsége a rendszeres ellenőrzést és a vérkép két-három havonta történő megismétlését javasolta, legalább hathavonta végzett csontszcintigráfiával és CT-vizsgálattal, még klinikai indikáció hiányában is [537]. Ez azt tükrözi, hogy a bizonyított OS-előnyt biztosító készítmények mindegyike potenciális toxicitással és jelentős költségekkel jár, és a kezelést módosítani kell azoknál a betegeknél, akiknél nem figyelhetők meg objektív előnyök. Az APCCC résztvevői hangsúlyozták, hogy az ilyen kezeléseket nem szabad pusztán a PSA-progresszió miatt leállítani. Ehelyett a három kritériumból (PSA-progresszió, radiológiai progresszió és klinikai állapotromlás) legalább kettőnek teljesülnie kell a kezelés leállításához. A frissített PCWG3 munkacsoport nagyobb hangsúlyt fektetett a meglévő léziók progressziójának dokumentálására, és bevezette a „klinikailag már nem előnyös" kifejezést, hogy kiemelje a progresszióra utaló első bizonyíték és a kezelés megszüntetésének vagy megváltoztatásának klinikai szükségessége közötti különbséget [294]. Ezek az ajánlások a vizsgálatokon kívüli klinikai gyakorlatra is érvényesek.

Ajánlás194

mCRPC-ban háromhavonta PSA-meghatározás, hathavonta képalkotó vizsgálatok elvégzése javasolt. (erős) [537]

Csontrendszerrel kapcsolatos események megelőzése

Biszfoszfonátok

A zoledronsav az egyetlen biszfoszfonát, melyet-csontáttéteket adó, metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatadaganatban szenvedő betegek csontáttétekkel összefüggő eseményeinek megelőzésére törzskönyveztek. Ebben a betegcsoportban a zoledronsav egy fázis III-as vizsgálat eredményei alapján 15 hónapos terápia során a szkeletális események (SRE-k) előfordulását 44%-ról 33%-ra csökkentette a placebokezeléshez viszonyítva [588]. A zoledronsav a betegek átlagos túlélését nem növelte meg szignifikánsan. A terápia tervezésekor fontos az előnyök mellett figyelembe venni a biszfoszfonátok hosszú távú mellékhatásait, többek között a veseelégtelenséget és különösen az állkapocs-oszteonekrózist. Biszfoszfonátokkal végzett egyetlen prospektív vizsgálatban sem tapasztaltak túlélési előnyt.

RANK ligand inhibitorok

A denozumab egy teljesen humán monoklonális antitest, amely a RANKL-ot (nukleáris faktor-κ B ligand receptor aktivátora) célozza meg; ez az osteoclastok kialakulásának, működésének és túlélésének kulcsfontosságú mediátora. Egy III. fázisú vizsgálatban a denosumab (n = 950) hatékonyságát és biztonságosságát értékelték a zoledronsavval (n = 951) összehasonlítva mCRPC-ben szenvedő betegeknél [589]. A denosumab hatékonyabb volt az SRE-k késleltetése vagy megelőzése tekintetében, mint a zoledronsav, amint azt a vizsgálatban tapasztalt első SRE (kóros törés, csontot érő sugárzás vagy műtét, illetve gerincvelő-kompresszió) bekövetkezéséig eltelt idő is tükrözi (HR: 0,82, p=0,008).

Ajánlás195

Csontáttétek esetén mCRPC-ben a csontrendszeri szövődmények megelőzésére zoledronsav vagy denozumab alkalmazása javasolt. (erős) [588, 589]

Mindig szem előtt kell tartani az említett gyógyszerek potenciális toxicitását (például állkapocscsont-osteonecrosis, hypocalcaemia) (5–8,2% M0 CRPC és mCRPC esetén) [590]. A betegeknek a terápia megkezdése előtt fogászati vizsgálaton kell átesniük, mivel az állkapocs-necrosis kockázatát számos tényező növeli, beleértve a korábbi traumát, fogászati műtétet vagy fogfertőzést is [591]. Az EMA szerint a denosumabbal és zoledronsavval kezelt betegeknél a hypocalcaemia aggodalomra ad okot. A hypocalcaemiát a terápia megkezdése előtt megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitellel kell korrigálni [592]. A hypocalcaemiát a csontvédő szerekkel történő kezelés során fel kell ismerni és meg kell előzni (a súlyos hypocalcaemia kockázata a denosumab esetében 8%, a zoledronsav esetében pedig 5%) [590]. A szérum kalciumszintet meg kell mérni a terápiát megkezdő betegeknél, és a kezelés során ellenőrizni kell, különösen az első hetekben, valamint a hypocalcaemia a kockázati tényezőivel élő vagy a szérum kalciumszintet befolyásoló egyéb gyógyszeres kezelésben részesített betegeknél. A kalcium (≥500 mg) és D-vitamin (≥400 NE egyenérték) pótlását minden betegnél ajánlott biztosítani, kivéve hypercalcaemia esetén [590, 593].

5.3. Sugárterápia

Ajánlás196

Prosztatatumor külső sugárkezelésében a képvezérelt sugárterápiával (IGRT) végzett, intenzitás-modulált RT (IMRT) vagy a térfogat-modulált ívbesugárzás (VMAT) javasolt, mint az EBRT legjobb rendelkezésre álló megközelítése. (erős) [595]

5.3.1. Külső sugárterápia

Műszaki vonatkozások

Az intenzitás-modulált külső sugárterápia és a térfogat-modulált ívterápia (VMAT) dinamikus soklemezes kollimátorokat alkalmaz, amelyek automatikusan és folyamatosan alkalmazkodnak az egyes sugarak által feltárt céltérfogat körvonalaihoz. Egy 215 beteget magában foglaló randomizált vizsgálatban Viani és munkatársai az IMRT esetében szignifikánsan kevesebb akut és késői ≥2. fokozatú GU és GI toxicitást mutattak ki az IMRT és a háromdimenziós konformális sugárterápia (3D-CRT) összehasonlítása esetén [594]. Yu és munkatársai metaanalízisükben (23 vizsgálat, 9556 beteg) arra a következtetésre jutottak, hogy az IMRT jelentősen csökkenti a 2–4. fokozatú akut GI toxicitás, a késői GI toxicitás és a késői rectalis vérzés előfordulását, és jobb PSA relapszusmentes túlélést biztosít a 3D-CRT-hez képest. Az IMRT és a 3D-CRT hasonló akut rectalis toxicitást, késői GU toxicitást és OS-t eredményez, míg az IMRT enyhén növeli az akut GU toxicitással összefüggő morbiditást [595]. Wortel és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a 3D-CRT-hez képest a képvezérelt IMRT szignifikánsan csökkentette a késői GI toxicitást, míg a GU toxicitás hasonló maradt (242 IMRT-val kezelt beteg, illetve 189 3D-CRT-val kezelt beteg) [596]. Végül, Zapatero *és* munkatársai 733 beteg (295 IMRT-val kezelt, illetve 438 3D-CRT-val kezelt beteg) kezelését követően megállapították, hogy a 3D-CRT-val összehasonlítva a nagy dózisú IMRT/IGRT a nagyobb sugárdózis ellenére a késői húgyúti szövődmények alacsonyabb arányával jár együtt [597]. Összefoglalva, az IMRT + IGRT továbbra is a PCa standard kezelése.

A VMAT előnye az IMRT-val szemben a rövidebb, általában két-három perces kezelési idő. Mindkét technika lehetővé teszi az alkalmazandó dózis komplexebb eloszlását, és konkáv alakú izodózis-görbéket eredményez, amelyek különösen hasznosnak bizonyulnak a végbél megkímélésében. A kezelési terveknek be kell tartaniuk az előre meghatározott dóziskorlátozásokat, amelyek a kritikus szervek normál szövetkárosodásának kockázatára vonatkoznak, emellett a minőségbiztosítási eljárást rutinszerűen el kell végezni.

Az IMRT/VMAT-val történő dózisnövelés során a szerv elmozdulása kritikus kérdéssé válik mind a tumorkontroll, mind a kezelés toxicitása szempontjából. Emiatt külső sugárterápia esetén az IMRT-t az IGRT valamilyen formájával kombinálják (általában aranymarker vagy cone-beam CT), amelyben a szerv elmozdulása valós időben láthatóvá válik és korrigálható, bár ennek optimális módja, illetve gyakorisága még nem világos [598, 599].

Dózisemelés

Ajánlás197

Prosztatatumor közepes és nagy kockázatú, valamint lokálisan kiterjedt eseteiben dózisnövelés javasolt 74–80 Gy biológiailag ekvivalens dózisig. (erős) [601-609]

A lokális daganatkontroll kritikus kérdés a PCa sugárterápiájának kimenetele szempontjából. Kimutatták, hogy az elégtelen teljes dózis miatti lokális kiújulás prognosztikus faktora a PCa okozta halálozásnak, mivel 5–10 évvel később az áttétek második hulláma figyelhető meg [600]. Több RKV is kimutatta, hogy a dózis emelése (74–80 Gy tartomány) jelentős hatással van a 10 éves biokémiai relapszusra, valamint az áttétekre és a betegségspecifikus halálozásra [601-608]. Az említett vizsgálatokba általában több kockázati csoportba tartozó betegeket vontak be, és a neoadjuváns/adjuváns HT alkalmazása változó volt (17. táblázat). A legjobb bizonyíték az OS-ben tapasztalható előnyre a közepes vagy magas kockázatú PCa-ban szenvedő betegek esetében, egy nem randomizált, de jól kivitelezett elemzésből származik, amely az Egyesült Államok 42.481 beteget magában foglaló országos rákadatbázisának retrospektív elemzésére alapul [609].

Ajánlás198

Az MRI-n azonosított intraprosztatikus lézióra fokális boost dóziskiemelés végezhető. (gyenge)

Az MRI-n azonosított, domináns intraprosztatikus lézióra alkalmazott fokális boost koncepcióját sikeresen validálták egy 571 közepes és magas kockázatú betegen végzett RKV [610]. A betegeket 77 Gy dózisú kezelésre (35 2,2 Gy-s frakcióban), illetve az említett dózis és egy legfeljebb 18 Gy-ig terjedő fokális boost kombinációjára randomizálták. A betegek 65%-a további ADT-t kapott mindkét karban. Az ADT terápia időtartamáról azonban nem számoltak be. A 72 hónapos medián követési idő után csak a biokémiai progressziómentes túlélés (elsődleges végpont) javult mérsékelten. Nem igazoltak szignifikáns különbséget a ≥2. fokozatú késői GU vagy GI toxicitás (23% és 12% vs. 28% és 13%) tekintetében. Az ≥3. fokozatú GU toxicitás esetében ezek az értékek 3,5%, illetve 5,6% voltak (p >0,05). A késői GU toxicitás értékeléséhez azonban hosszabb nyomon követésre van szükség. Ha a dózis emelése céljából IMRT/VMAT + IGRT-t alkalmaznak, a súlyos késői mellékhatások (≥3. fokozat) aránya a GI traktus esetében 2–3%, illetve a GU traktus esetében 2–5% [603, 606] [611-624].

17. táblázat: A dózis emelésével kapcsolatos randomizált vizsgálatok lokalizált PCa esetén. [202]

Vizsgálat	n	PCa stádium	Sugárterápiás dózis	Utánkövetés (medián)	Kimenetel	Eredmények
MD Anderson 2011-es vizsgálat [608]	301	T1-T3, N0, M0, PSA ≤10 ng/ml PSA 10–20 ng/ml illetve PSA >20 ng/ml	70 vs.78 Gy	15 év	DM, DSM, FFF	Minden beteg: 18,9% FFF 70 Gy-nél 12% FFF 78 Gy-nél (p = 0,042) 3,4% DM 70 Gy-nél 1,1% DM 78 Gy-nél (p = 0,018) 6,2% DSM 70 Gy-nél 3,2% DSM 78 Gy-nél (p = 0,043) Nincs különbség az OS-ben (p >0,05)

Vizsgálat	n	PCa stádium	Sugárterápiás dózis	Utánkövetés (medián)	Kimenetel	Eredmények
PROG 95–09 2010 [602]	393	T1b-T2b PSA 15 ng/ml 75% alacsony kockázatú betegek, Alacsony kockázat: T1–2a, PSA <10 ng/ml, GS≤6 Közepes kockázat: PSA 10–15 ng/ml vagy GS 7 vagy T2b Magas kockázat: GS 8–10	70,2, illetve 79,2 Gy, ideértve a proton boost-ot is 19,8, illetve 28,8 Gy	8,9 év	10 éves ASTRO BCF	Minden beteg: 32% BF 70,2 Gy-nél 17% BF 79,2 Gy-nél (p <0,0001) Alacsony kockázatú betegek: 28% BF 70,2 Gy-nél 7% BF 79,2 Gy-nél (p <0,0001)
MRC RT01 2014 [607]	843	T1b-T3a, N0, M0 PSA <50 ng/ml neoadjuváns HT	64 vs. 74 Gy	10 év	BFS, OS	43% BFS 64 Gy-nél 55% BFS 74 Gy-nél (p = 0,0003) 71% OS mindkét csoportban (p = 0,96)
Holland III. fázisú randomizált vizsgálat, 2014 [606]	664	T1b-T4 143 pont, (neo)adjuváns HT nélkül	68, illetve 78 Gy	110 hó.	Freedom biokémiai (Phoenix) és/vagy klinikai hatásvesztés 10 év után	43% FFF 68 Gy-nél 49% FFF 78 Gy-nél (p = 0,045)
GETUG 06 2011 [605]	306	T1b-T3a, N0, M0 PSA <50 ng/ml	70 vs. 80 Gy	61 hó.	BCF (ASTRO)	39% BF 70 Gy-nél 28% BF 80 Gy-nél
RTOG 0126 2018 [601]	1 532	T1b-T2b ISUP 1. fokozat + PSA 10–20 ng/ml vagy ISUP 2/3. fokozat + PSA <15 ng/ml	70,2 vs. 79,2 Gy	100 hó.	OS, DM, BCF (ASTRO)	75% OS 70,2 Gy-nél 76% OS 79,2 Gy-nél 6% DM 70,2 Gy-nél 4% DM 79,2 Gy-nél (p = 0,05) 47% BCF 70,2 Gy-nél 31% BCF 79,2 Gy-nél (p <0,001; Phoenix, p <0,001)
FLAME vizsgálat [610]	571	EAU kockázat osztályozás: Közepes kockázat (15%) Magas kockázat (84%)	77 Gy (35 fx. 2,2 Gy) illetve 77 Gy (35 fx.) + fokális boost (legfeljebb 18 Gy) ADT (65% mindkét kar – ismeretlen időtartam)	72 hó. (medián)	BFS (5 év) DSM (5 év)	BFS: 92% 77 Gy-nél + boost 85% 77 Gy-nél (p <0.001, HR> 0.45) DSM: p = 0,49

BF = biokémiai hatásvesztés; BFS = biokémiai progressziótól mentes túlélés; DM = távoli metasztázis; DSM = betegség-specifikus mortalitás; FFF = biokémiai vagy klinikai hatásvesztéstől mentesség; HT = hormonterápia; hó = hónap; n = betegek száma; OS = teljes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén

Hipofrakcionálás

Ajánlás199

Prosztatarák mérsékelt hipofrakcionált (2,5–3,4 Gy/frakció) sugárkezelése javasolható a lokális besugárzás során 3DCRT/IMRT/IGRT technikával. (erős)

A frakcionált RT a normál és a daganatos szövetek DNS-javító kapacitása közötti különbségeket aknázza ki, illetve azt, hogy a lassan proliferáló sejtek érzékenyebbek a frakciónként megnövelt dózisra [625]. Egy 25 klinikai vizsgálatot és több mint 14.000 beteget magában foglaló metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy mivel a PCa lassú proliferációs rátával jár együtt, a hipofrakcionált RT hatékonyabb lehet, mint a hagyományos (1,8–2 Gy-es frakciódózis) RT [626]. A hipofrakcionálás (HF) további előnye, hogy a beteg számára kényelmesebb és alacsonyabb költségekkel jár.

A mérsékelt HF meghatározása 2,5–3,4 Gy/fx-vel alkalmazott RT. Számos vizsgálat számol be különböző technikákkal alkalmazott mérsékelt HF-ről, beleértve részben a HT-t is [627-637]. Egy szisztematikus áttekintés arra a következtetésre jutott, hogy a hagyományos 3D-CRT/IMRT-val alkalmazott mérsékelt HF (2,5–3,4 Gy/fx) vizsgálataiban az utánkövetés elegendő volt e terápia biztonságosságának alátámasztására, de a hosszú távú hatékonysági adatok még hiányoznak [636]. Ezeket az eredményeket megerősítette egy közelmúltbeli áttekintés, amely a klinikailag lokalizált PCa esetében alkalmazott mérsékelt HFX-vel kapcsolatban készült [638]. Az áttekintés 11 vizsgálatot vett figyelembe (n = 8278), amelyekben a medián utánkövetési idő 72 hónap volt. A PCa-specifikus túlélésben alig vagy egyáltalán nem mutattak ki különbséget (HR: 1,00). Négy vizsgálat (n = 3848) szerint a hipofrakcionálás valószínűleg alig vagy egyáltalán nem befolyásolja a sugárzás okozta késői GU toxicitást (RR: 1,05) vagy GI toxicitást (RR: 1,1), de ez a következtetés viszonylag rövid utánkövetésen alapul, és az említett eredmények megerősítéséhez 10–15 éves adatokra lesz szükség [638].

Ajánlás200

Mérsékelt HF-t csak tapasztalt egészségügyi csapatok végezhetnek, akik korszerű EBRT-t alkalmaznak IGRT és IMRT/VMAT segítségével, ezzel egy időben a közzétett RKV-okban használt protokollok betartása javasolt (18. táblázat). (erős)

18. táblázat: A definitív kezelés során alkalmazott mérsékelt hipofrakcionálással kapcsolatos fontosabb III. fázisú randomizált vizsgálatok. [202]

Vizsgálat/ szerző	n	Kockázat, ISUP-fokozat vagy NCCN	ADT	RT kezelés	BED, Gy	Medián FU, hó	Kimenetel
Lee és munkatársai 2016 [631]	550 542	alacsony kockázat	Nincs	70 Gy/28 fx 73,8 Gy/41 fx	80 69,6	70	5 év, DFS 86,3% (n.s.) 5 év, DFS 85,3%
Dearnaley és munkatársai CHHiP 2012 [627] és 2016 [632]	1077/19 fx 1074/20 fx 1065/37 fx	15% alacsony 73% közepes 12% magas	3–6 hó. az EBRT előtt és közben	57 Gy/19 fx 60 Gy/20 fx 74 Gy/37 fx	73,3 77,1 74	62	5 év, BCDF 85,9% (19 fx) 90,6% (20 fx) 88,3% (37 fx)
De Vries és munkatársai 2020 [633, 639]	403 392	30% ISUP 1. fokozat 45% ISUP 2–3. fokozat, 25% ISUP 4–5. fokozat	Nincs	64,6 Gy/19 fx 78 Gy/39 fx	90,4 78	89	8 év, OS 80,8% illetve 77,6% (p = 0,17) 8 év, TF 24,4% illetve 26,3%

Vizsgálat/ szerző	n	Kockázat, ISUP-fokozat vagy NCCN	ADT	RT kezelés	BED, Gy	Medián FU, hó	Kimenetel
Catton és munkatársai 2017 [640]	608	közepes kockázat 53% T1c 46% T2a-c	Nincs	60 Gy/20 fx	77,1	72	5 év, BCDF mindkét kar, 85% HR: 0,96 (n.s)
	598	9% ISUP 1. fokozat 63% ISUP 2. fokozat 28% ISUP 3. fokozat		78 Gy/39 fx	78		

ADT = androgén-deprivációs terápia; BCDF = biokémiai vagy klinikai relapszus; BED = biológiailag egyenértékű dózis, amelynek számítása 2 Gy frakciókban történt 1,5 /ß értékkel; DFS = betegségmentes túlélés; EBRT = külső sugárterápia; FU = utánkövetés; fx = frakciók; HR = relatív hazárd; *ISUP = International Society of Urological Pathology; hó. = hónap; n = a betegek száma; NCCN = Nemzeti Rákkutató Hálózat (National Comprehensive Cancer Network); n.s.: = nem szignifikáns; TF = kezelés hatástalansága.*

Ajánlás201

Klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy a prosztatarák lokális besugárzásakor alkalmazható az ultra-hipofrakcionálás (5x7Gy-5x8Gy), pontos IGRT technika alkalmazásával együtt lehetőleg prospektív protokollban. (erős) [643, 644]

Az ultra-HFX-et >3,4 Gy/fx dózisú sugárterápiáként definiálták [637]. Ehhez IGRT és sztereotaxiás testsugárkezelés (SBRT) szükséges. A 19. táblázat áttekintést nyújt a vizsgálatok egy részéről. A rövid távú biokémiai kontroll a hagyományos frakcionáláshoz hasonló. Ugyanakkor aggályok merültek fel a magas fokozatú GU- és rectalis toxicitással kapcsolatban, és egyelőre nem ismert az összes hosszú távú mellékhatás [636, 641, 642]. A Widmark és munkatársai által végzett HYPO-RT-PC randomizált vizsgálatban (n = 1200) nem volt különbség a hagyományos vagy az ultra-HFX között a recidívamentes túlélés tekintetében, de az akut ≥2. fokú GU toxicitás 23%, illetve 28% volt (p=0,057), ami a hagyományos frakcionálás előnyére utal. A hosszú távú toxicitásban nem volt szignifikáns különbség [643]. A Jackson és munkatársai által végzett szisztematikus áttekintés 38 vizsgálatot vett figyelembe, amelyben 6116 beteg vett részt, akik <10 frakciójú és ≥5 Gy/fx dózisú RT-t kaptak. Az 5 éves biokémiai relapszusmentes túlélés (BRFS) aránya 95,3%, illetve a 7 éves BRFS aránya 93,7% volt, míg a ≥3. fokozatú késői GU és GI toxicitás becsült gyakorisága sorrendben 2,0%, illetve 1,1% volt [644]. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy elegendő bizonyíték áll rendelkezésre az SBRT-nek, mint a lokalizált PCa standard kezeléseként való alkalmazásához, annak ellenére, hogy ebben az áttekintésben a medián utánkövetési idő csak 39 hónap volt, és legalább egy olyan vizsgálatot tartalmazott (HYPO-RT-PC), amely 80%-nál 3D-CRT-t, illetve a maradéknál IMRT/VMAT-t alkalmazott az ultra-HFX-hez. Cushman és munkatársai az SBRT-val kapcsolatos áttekintésükben 14 vizsgálatot értékeltek, amelyben összesen 2038 beteg vett részt, és arra a következtetésre jutottak, hogy a hosszú távú utánkövetés hiánya és a rendelkezésre álló bizonyítékok heterogenitása ellenére a prosztata SBRT megfelelő biokémiai kontrollt biztosít és kevés magas fokú toxicitással rendelkezik [645]. Az Intensity-modulated fractionated RT vs. stereotactic body RT for PCa (PACE-B) vizsgálatban az akut ≥2. fokozatú GU vagy GI toxicitások nem különböztek jelentősen a hagyományos frakcionálás és az ultra-HFX esetében [646]. A bulbus penisre vonatkozó dóziskorlátozások alkalmazása minimalizálhatja az ED esélyét, különösen a fiatalabb betegeknél [647].

A közelmúltban publikáltak egy kisebb betegszámú (n = 30), randomizált, II. fázisú vizsgálat első eredményeit, amely a 24 Gy-s „egyszeri, ultra magas dózisú RT"-t (SBRT) és a prosztata 5x9 Gy-s extrém hipofrakcionált sztereotaktikus kezelést hasonlította össze közepes kockázatú PCa esetén (19. táblázatot) [648]. Az elsődleges végpontot a mellékhatások képezték. A 48 hónapos medián követési idő alatt az SBRT viszonylag jól tolerálható volt, bár az SBRT után minden időpontban a GU mellékhatások magasabb arányára utaló tendencia volt megfigyelhető. Meg kell várni a hosszabb utánkövetéssel végzett elemzéseket ahhoz, hogy ebből a megközelítésből bármilyen következtetést le lehessen vonni. Összefoglalva, célszerűnek tűnik az extrém HFX alkalmazását a prospektív klinikai vizsgálatokra korlátozni, és tájékoztatni a betegeket a hosszú távú kimenetellel kapcsolatos bizonytalanságokról.

19. táblázat: A szervre lokalizált PCa esetén alkalmazott ultra-hipofrakcionálással kapcsolatos vizsgálatok. [202]

Hivatkozások	n	med FU (hó)	Kockázati csoport	Kezelés (TD/fx)	Kimenetel
Widmark és munkatársai 2019 HYPO-RT-PC [643]	1200	60	89% közepes 11% magas	78 Gy / 39 fx, 8 w 42,7 Gy / 7 fx, 2,5 w Nincs SBRT	FFS 5 év után 84% mindkét karban
Brand és munkatársai 2019 PACE-B [646]	847	változó	8% alacsony 92% közepes	78 Gy / 39 fx, 8 w 36,25 Gy / 5 fx, 1–2 w SBRT	≥2. fokozatú akut GI 12%, illetve 10%, p = 0.38 ≥2. fokozatú akut GU 27%, illetve 23%, p = 0.16
Greco és munkatársai 2021 PROSINT Randomizált, II. fázisú [648]	30	48	100% közepes	24 Gy (egy dózis) 45 Gy, 5 fx, naponta SBRT Nincs ADT	Elsődleges végpont: „toxicitás” 1. fokozatú késői GU: HR: 0,41 (SBRT előnye) ≥2. fokozatú késői GU: HR: 1,07 1. fokozatú késői GU: HR: 0,37 (SBRT előnye)

FFS = relapszusmentes túlélés; FU = utánkövetés; fx = frakciók száma; GI = gastrointestinalis toxicitás; GU = genito-urinális toxicitás; HR = relatív hazárd; hó. = hónap; n = a betegek száma; TD = teljes dózis; SBRT = sztereotaxiás sugárterápia.

Ajánlás202

Kedvezőtlen kórjóslatú, közepes kockázatú betegeknél az RT-hoz adott 6 hónap, nagy kockázatú betegeknél az RT-hoz adott 2–3 év ADT szükséges. (erős)

Az RT és az LHRH ADT kombinációja egyértelműen bizonyította, hogy jobb, mint az önmagában alkalmazott RT, amelyet relapszus esetén halasztott ADT követ, ahogy azt a III. fázisú RCT-vizsgálatok [651-655] is alátámasztják (20. táblázat). A legfontosabb üzenet az, hogy minden kedvezőtlen prognózisú közepes kockázatú betegség esetében a rövid, körülbelül 6 hónapos időtartam az optimális, míg a nagy kockázatú betegeknél hosszabb időre, azaz körülbelül 3 évre van szükség az NCCN meghatározásának megfelelően. A kedvező, közepes kockázatú betegség esetén a rövid távú ADT hozzáadásának OS-hatása azonban továbbra is vita tárgyát képezi [656].

Egy metaanalízis, amely két RKV-ból (RTOG 9413 és Ottawa 0101) származó egyéni betegadatokon alapult, a neoadjuváns/konkomitans ADT-t és a prosztata RT-val együtt alkalmazott adjuváns ADT-t (a kedvező, illetve kedvezőtlen közepes kockázatú betegség szerinti további felosztás nélkül) hasonlította össze, és jobb PFS-ről számolt be az adjuváns ADT-kezeléssel [657]. Ez fontos megfigyelés, amelynek befolyásolnia kell a jövőbeni klinikai vizsgálatok elrendezésének kidolgozását és az eredmények értékelését. Megjegyzendő azonban, hogy különbségek vannak a két vizsgálat között a betegjellemzők, a neoadjuváns +/– konkomitans ADT pontos ütemezése, a hormonális előkészítés és az RT ütemezése tekintetében. Jelenleg a neoadjuváns vagy az adjuváns ADT továbbra is elfogadható lehetőség a rövid távú ADT-t igénylő betegek számára az EBRT-val együtt alkalmazva.

20. táblázat: Az ADT és az RT kombinált alkalmazásával és időtartamával kapcsolatos vizsgálatok. [202]

Vizsgálat	TNM stádium	n	Vizsgálat	ADT	RT	Hatása az OS-ra
RTOG 85–31 2005 [652]	T3 vagy N1 M0	977	EBRT ± ADT	Orchiectomia vagy LHRH agonista 15% RP	65–70 Gy	A kombinált kezelés jelentős előnye (p = 0,002), amit főként az ISUP 2–5. fokozatú betegségben szenvedő betegeknek tulajdonítható

Vizsgálat	TNM stádium	n	Vizsgálat	ADT	RT	Hatása az OS-ra
RTOG 94–13 2007 [658]	T1c-4 N0–1 M0	1292	ADT időzítésének össze-hasonlítása	2 hó. neoadjuváns és az egyidejű, illetve 4 hó. adjuváns szuppressziós	Teljes medence RT illetve csak prosztata; 70,2 Gy	Nincs jelentős különbség a neoadjuváns egyidejű, illetve adjuváns androgén szuppressziós terápiában részesülő csoportok között (interakció gyanúja)
RTOG 86–10 2008 [653]	T2–4 N0–1	456	EBRT ± ADT	Goszerelin és flutamid 2 hó. előtt, plusz egyidejű terápia	65–70 Gy RT	Nincs jelentős különbség 10 év után
D'Amico AV, és munkatársai 2008 [654]	T2 N0 M0 (lokalizált kedvezőtlen kockázat)	206	EBRT ± ADT	LHRH agonista plusz flutamid 6 hónapig	70 Gy 3D-CRT	Jelentős előny (HR: 0·55, 95%-os KI: 0,34–0,90, p = 0,01), amely olyan férfiakhoz kötődik, akiknél nincs vagy minimális társbetegség van jelen
RTOG 92–02 2008 [659]	T2c-4 N0–1 M0	1554	Rövid, illetve tartós ADT	LHRH agonista 2 éven keresztül, mint adjuváns 4 hó. után, mint neoadjuváns	65–70 Gy	p = 0,73, p = 0,36 általános; jelentős előny (p = 0,044) (p = 0,0061) az ISUP 4–5. fokozatú betegségben szenvedő csoportban
EORTC 22961 2009 [660]	T1c-2ab N1 M0, T2c-4 N0–1 M0	970	Rövid, illetve tartós ADT	LHRH agonista 6 hónapig, illetve 3 év után	70 Gy 3D-CRT	Jobb eredmények a 3 éves kezeléssel, mint a 6 hónapossal (az 5 éves túlélés 3,8%-os javulása)
EORTC 22863 2010 [651]	T1–2 nem megfelelően differenciált és M0, vagy T3–4 N0–1 M0	415	EBRT ± ADT	LHRH agonista 3 éven keresztül (adjuváns)	70 Gy RT	Jelentős előny 10 év után a kombinált kezeléssel (HR: 0,60, 95%-os KI: 0,45–0,80, p = 0,0004).
TROG 96–01 2011 [655]	T2b-4 N0 M0	802	Neoadjuváns ADT Időtartam	Goszerelin plusz flutamid 3 vagy. 6 hónappal előtt, plusz egyidejű szuppresszió	66 Gy 3D-CRT	Nincs jelentős különbség az OS tekintetében; a PCa-specifikus túlélés javulása (HR: 0,56, 95%-os KI: 0,32–0,98, p = 0,04) (10 év: HR: 0,84, 0,65–1,08, p = 0,18)

RTOG 99–10 2015 [661]	közepes kockázat 94% T1-T2, 6% T3–4	1579	Rövid, illetve tartós ADT	LHRH agonista 8 + 8, illetve 8 + 28 hétig	70,2 Gy 2D/3D	67, illetve 68%, p = 0.62, igazolja a 8 + 8 hétig alkalmazott LHRH, mint standard

ADT = androgén-deprivációs terápia; KI = konfidencia-intervallum; EBRT = külső sugárterápia standard frakcionálással; HR = relatív hazárd; LHRH = luteinizáló hormon-felszabadító hormon; hó. = hónap; n = a betegek száma; OS = teljes túlélés; RP = radikális prostatectomia; RT = sugárterápia.

Ajánlás203

Nagy és igen nagy kockázatú PCa-ban az ADT-t RT-vel együtt kell adni. (erős)

Az ADT-val kombinált EBRT előnyének kérdését 3 RKV-ban tisztázták. Mindegyik vizsgálat az EBRT-nek a hosszú távú ADT-hoz való hozzáadásának egyértelmű előnyét mutatta. (lásd 21. táblázat)

21. táblázat: Az RT-val kombinált, illetve anélküli ADT-val végzett vizsgálatok (PCa esetén) [202]

Vizsgálat	TNM stádium	n	Vizsgálati elrendezés	ADT	RT	Hatása az OS-ra
SPCG-7/ SFUO-3 2016 [662]	T1b-2 WHO 1–3. fokozat, T3 N0 M0	875	ADT ± EBRT	LHRH agonista 3 hónapig plusz folyamatos flutamid	70 Gy 3D-CRT illetve nincs RT	34% (95%-os KI: 29–39%) illetve 17% (95%-os KI: 13–22% CSM 12 (15) év után, ami a kombinált kezelés előnyét mutatja (p <,0001 a 15 éves eredményekre) NCIC CTG PR.3/MRC
PRO7/NCIC 2011 [663] és 2015 [664]	T3–4 (88%), PSA >20 ng/ml (64%), ISUP 4–5. fokozatú (36%) N0 M0	1205	ADT ± EBRT	Folyamatos LHRH agonista	65–70 Gy 3D-CRT illetve nincs RT	10 éves OS = 49%, illetve 55% a kombinált kezelés előnye, HR: 0,7, p <0,001)
Sargos és munkatársai 2020 [665]	T3–4 N0 M0	273	ADT ± EBRT	LHRH agonista 3 évig	70 Gy 3D-CRT illetve nincs RT	A klinikai progresszió jelentős csökkenése; 5 éves OS: 71,4%, illetve 71,5%.

ADT = androgén-deprivációs terápia; CSM = rák-specifikus halálozás; EBRT = külső sugárterápia; HR = relatív hazárd; LHRH = luteinizáló hormon-felszabadító hormon; hó. = hónap; n = a betegek száma; OS = teljes túlélés; RT = sugárterápia; 3D-CRT = háromdimenziós konformális sugárterápia.

Ajánlás204

A közepes és nagy kockázatú PCa-s betegeknél az ADT mellett dózisemelt RT-t kell alkalmazni (1,8–2 Gy-es frakciók esetén: >72Gy-80 Gy). (erős) [616, 667, 669]

Kombinált emelt dózisú sugárterápia és androgén-deprivációs terápia

Zelefsky és munkatársai egy retrospektív elemzésről számoltak be, amely 571 kis kockázatú PCa-s beteget, 1074 közepes kockázatú PCa-s beteget és 906 nagy kockázatú PCa-s beteget foglalt magába. 3DC RT-t vagy IMRT-t alkalmaztak [666]. A prosztatára leadott dózis 64,8–86,4 Gy között mozgott; 81 Gy-nél nagyobb dózisokat a vizsgálat utolsó 10 éve alatt alkalmaztak, képvezérelt IMRT segítségével. A kezelőorvos döntése alapján 623 nagy kockázatú (69%), 456 közepes kockázatú (42%) és 170 kis kockázatú (30%) PCa betegnél teljes androgénblokádot alkalmaztak. Az ADT időtartama a kis kockázatú betegeknél 3 hónap, a közepes és nagy kockázatú betegnél 6 hónap volt az RT előtt 3 hónappal kezdve. A 10 éves biokémiai relapszus mentes arányt jelentősen javította a dózis emelése: 75,6 Gy

felett a kis kockázatú, illetve 81 Gy felett a közepes és nagy kockázatú betegeknél. A közepes és nagy kockázatú betegeknél szintén javulást eredményezett, ha a kezelést 6 hónap ADT-val egészítették ki. A többváltozós elemzés szerint sem a >81 Gy dózis, sem az ADT hozzáadása nem befolyásolta az OS-t. Négy RKV azt mutatta, hogy az ADT előnyei függetlenek a dózis emelésétől, és hogy az ADT alkalmazása nem kompenzálná az alacsonyabb RT dózist:

1. a GICOR vizsgálat szerint a >72 Gy dózisú 3D-CRT jobb biokémiai DFS-t biztosított a nagy kockázatú betegeknél, amennyiben hosszú távú ADT-val kombinálták [616];
2. a DART01/05 GICOR jobb biokémiai kontrollt és jobb OS-t mutatott ki a nagy kockázatú betegeknél, ha a 2 éves adjuváns ADT-t nagy dózisú RT-val kombinálták [667];
3. az EORTC22991 vizsgálat arra utalt, hogy a 6 hónapos ADT javítja a biokémiai és klinikai DFS-t a dózistól (70, 74, 78 Gy) függetlenül a közepes kockázatú és a kis volumenű, nagy kockázatú, lokalizált PCa-ban szenvedő betegeknél [668].
4. Egy 600, közepes kockázatú betegen végzett kanadai vizsgálat kimutatta, hogy az EBRT mellett alkalmazott ADT csökkentette a biokémiai hatásvesztést és a PCa okozta halálozást a 70 Gy-vel vagy 76 Gy-vel kezelt betegek esetében [669].

Ajánlás205

Klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy az RT mellé adott ADT alkalmazható neoadjuváns, concomittáns és adjuváns formában is. (gyenge)

Két RCT *post-hoc* metaanalízise azt sugallta, hogy a konkomitans/adjuváns ADT jobb lehet a neoadjuváns ADT-nél, de a heterogenitás miatt ez a megfigyelés egyelőre csak hipotézisek megfogalmazását teszi lehetővé [657]. Egy kanadai, dózisemeléssel (76 Gy) végzett, kétkarú RKV 432 közepes kockázatú PCa-ban szenvedő betegnél hasonlította össze a neoadjuváns és az adjuváns rövid távú ADT-t. 10 év elteltével nem volt szignifikáns különbség az OS vagy az RT-vel kapcsolatos ≥3 fokozatú GI vagy GU toxicitás tekintetében [670]. Ezért dózisemeléssel kombinálva mindkettő észszerű, standard kezelésnek tekinthető [670].

Proton sugárterápia

Ajánlás206

A PCa besugárzásakor fotonbesugárzás kísérleti alternatívája lehet a protonbesugárzás. (erős) [671, 672]

Elméletileg a protonnyalábok vonzó alternatívát jelentenek a foton-sugárterápiával szemben a PCa esetében, mivel szinte az összes sugárdózisukat a részecskék útjának végén adják le a szövetben (Bragg csúcs), ellentétben a fotonokkal, amelyek az energiájukat a pályájuk mentén adják le. A protonnyalábok esetében a sugárdózis a leadási mélységen túl nagyon élesen csökken, ami azt jelenti, hogy az ezen a mélységen túli kritikus normál szövetek tulajdonképpen nem sérülnek jelentősen. Ezzel szemben a fotonsugarak mindaddig energiát bocsátanak ki, amíg kilépnek a testből, beleértve a kilépési dózist is.

Az egyik RKV, amelyet dózisemeléssel végeztek (70,2 vs. 79,2 Gy), a 19,8 vagy 28,8 Gy dózisú boost kezelésbe protonterápiát épített be. Ez a vizsgálat igazolta, hogy a magasabb dózissal jobb eredményeket lehet elérni, de nem használható bizonyítékként a protonterápia szuperioritására [602]. Így még mindig nem állnak rendelkezésre olyan egyértelmű adatok, amelyek a protonterápia előnyét mutatnák az IMRT fotonterápiával szemben. A SEER-adatbázisból és a Harvardról származó, a toxicitást és a betegek által jelentett eredményeket leíró vizsgálatok nem utalnak a protonterápia magától értetődő szuperioritására [671, 672]. A hosszabb távú GI toxicitás szempontjából a protonterápia hatékonysága talán még az IMRT-étől is elmarad [672].

Jelenleg folyamatban van egy RCT-vizsgálat, amely a protonterápia és az IMRT egyenértékű dózisát hasonlítja össze. Időközben azonban a protonterápiát a fotonterápia kísérleti alternatívájának kell tekinteni.

Távtartó alkalmazása a külső sugárterápia során

A biológiailag lebomló távtartó behelyezése során folyékony gélt vagy ballont használnak a prosztata és a végbél közötti távolság növelésére, és ennek következtében a végbélbe jutó sugárzás mennyiségének csökkentésére. Különböző anyagokat használtak, és a legtöbb bizonyíték a CE-jelöléssel ellátott hidrogél távtartókra vonatkozóan áll rendelkezésre [673]. Egy metaanalízis, amely 1 RCT-vizsgálatot és 6 kohorszvizsgálatot foglalt magába, a hidrogél távtartó alkalmazása esetén 5–8%-os csökkenést mutatott ki a végbél azon részében, amely nagy dózisú sugárzást kap, bár a vizsgálatok között sok eltérés volt [674]. Egy 37 hónapos medián utánkövetési idővel végzett RCT-vizsgálatban, amelyben a betegek körülbelül kétharmada volt értékelhető, az *in situ* távtartóval kezelt betegeknél nem volt romlás a kiindulási bélműködéshez képest, míg azoknál, akiknél nem helyeztek be távtartót, a bélműködés

átlagos összpontszáma 5,8 ponttal alacsonyabb volt, ami megfelelt a minimálisan jelentős különbség 4–6 pontos küszöbértékének [675].
Ez a metaanalízis rávilágít az eljárással kapcsolatos szövődmények jelentésében megfigyelt következetlenségekre. Ezen túlmenően, az eljárás egyre szélesebb körben való klinikai alkalmazása eredményeképpen a biztonságossági jelentések olyan ritka, de súlyos és életet megváltoztató szövődményeket írnak le, mint például prosztata tályog, sipolyok és szepszis [676]. A beültetési technika elsajátításához időre van szükség, és csak olyan csapatoknak szabad elvégezniük, amelyek megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a TRUS és a transperinealis eljárások terén, amelyekről eddig átfogó, megbízható jelentések készültek [677]. A szóban forgó eljárás mérsékelt vagy extrém hipofrakcionálással összefüggésben betöltött szerepe egyelőre még nem tisztázott.

5.3.2. Brachyterápia

Kis dózisteljesítményű (low-dose rate, LDR) brachyterápia

Ajánlás207
Kis dózisteljesítményű (LDR) brachyterápia végezhető definitív céllal kis vagy kedvező-közepes kockázatú PCa-s betegeknél. (erős) [684-692]
A kis dózisteljesítményű (LDR) brachyterápia a prosztatába tartósan beültetett radioaktív magokat használ. Egyetértés van abban, hogy az LDR monoterápia után a betegek mely csoportjánál érthető el a legjobb eredmény [678]: azoknál, akik alacsony vagy kedvező közepes kockázatú betegségben szenvednek, jó vizeletfunkcióval (meghatározás: IPSS-pontszám ≤12) rendelkeznek, illetve akiknél a vizeletáramlási tesztek során a maximális áramlási sebesség >15 ml/perc volt az NCCN meghatározásnak megfelelően [679]. Ezen túlmenően, a dóziseloszlás megfelelő figyelembevételével a korábban TURP-n átesett betegek brachyterápiában részesülhetnek anélkül, hogy ez növelné a vizelettoxicitás kockázatát. Minimális TURP-t célszerű alkalmazni, legalább 1 cm-nyi prosztataszövet szélt hagyva a post-TURP urethralis defektus körül a prosztata hátsó-oldalsó részénél; a TURP és a brachyterápia között legalább 3 hónapnak kell eltelnie a megfelelő gyógyulás biztosítása érdekében [680-683].
Az egyetlen rendelkezésre álló RKV, amely az RP-t és az önmagában alkalmazott LDR brachyterápiát hasonlította össze, az alacsony bevonási arány miatt leállították [684]. Számos nagy populáción, megfelelő utánkövetéssel végzett kohorszból származó adatok állnak rendelkezésre [685-692]. Az ISUP grade 1-es betegeknél a biokémiai DFS 5 év után 71–93%, illetve 10 év után 65–85% között mozgott [685-692]. Szignifikáns korrelációt mutattak ki a kiszolgáltatott dózis és a biokémiai kontroll között [693]. A >140 Gy D90 (a prosztata térfogatának 90%-át lefedő dózis) szignifikánsan magasabb biokémiai kontrollt (PSA <1,0 ng/ml) eredményez 4 év után (92%, illetve 68%). A neoadjuváns vagy adjuváns ADT-nak az LDR monoterápiához való hozzáadása nem biztosít OS előnyt [694].

Ajánlás208
A kis dózisteljesítményű brachyterápia EBRT-val kombinálható kedvezőtlen, közepes és nagy kockázatú betegeknél. (erős) [695]
A külső sugárterápiát (78 Gy teljes dózis) és az EBRT (46 Gy teljes dózis) + LDR brachyterápiás boost (előírt 115 Gy dózis) kombinációt hasonlították össze közepes és magas kockázatú betegeknél az ASCENDE-RT randomizált vizsgálatban, amelyben mindkét karban 12 hónapos ADT-t alkalmaztak [695]. Az LDR boost 5 és 7 éves PSA PFS-növekedést eredményezett (89%, illetve 86%, szemben a 84%-kal, illetve 75%-kal). Ezt a javulást megnövekedett késői ≥ grade 3 fokozatú GU toxicitás árán sikerült elérni (18% a 8%-hoz képest) [696]. A toxicitás elsősorban húgycsőszűkület és inkontinencia kialakulásában nyilvánult meg, ezért a kezelést nagy körültekintéssel kell megtervezni.

5.3.3. Alternatívák a szoros megfigyelésre

Ajánlás209
Kis kockázatú betegeknél elsősorban a szoros megfigyelés (AS) javasolt. (erős)
Az AS alternatívájaként műtétet és sugárterápiát lehet javasolni a szóban forgó kezelésekre alkalmas, valamint a toxicitás és a betegség progressziójának megelőzése közötti kompromisszumot vállaló betegeknek.
A randomizált vizsgálatok azokkal a terápiás lehetőségekkel kapcsolatban is szolgáltak néhány adattal, amelyek a kis kockázatú betegség kezelésében alkalmazhatók az AS helyett. A PIVOT vizsgálatban, amely a műtétet és a megfigyelést hasonlította össze, a betegeknek csak 42%-a szenvedett kis kockázatú betegségben [697]. Az alcsoportelemzés kimutatta, hogy a kis kockázatú betegség esetében a műtét és a megfigyelés között nem volt statisztikailag

szignifikáns különbség a teljes halálozást illetően (RR: 0,93, 95%-os KI: 0,78–1,11). A ProtecT vizsgálatban, amely az AS-t, a műtétet és az EBRT-t hasonlította össze, a betegek 56%-a kis kockázatú betegségben szenvedett [698]. Ezen a populáción azonban nem végeztek alcsoportelemzést a betegség kockázatára vonatkozóan. A vizsgálat nem talált különbséget a három kar között az OS és a CSS tekintetében, de az AS-csoportban magasabb volt az áttétes progresszió, mint a műtéten átesett vagy EBRT-ban részesített csoportban (6,0%, illetve 2,6%). Nincsenek megbízható adatok az kis kockázatú betegségben szenvedő betegeknél alkalmazott egyidejű AS protokollok és a műtét vagy az EBRT összehasonlítására vonatkozóan. Összességében, bár a kis kockázatú betegségben szenvedő és több mint 10 éves várható élettartamú betegeknél az AS-nek kell lennie az alapértelmezett kezelési stratégiának, az AS helyett célszerű lenne megfontolni a műtétet és a sugárkezelést azoknál a betegeknél, akik alkalmasak az említett kezelésekre, és akik elfogadják a toxicitás és a betegség progressziójának megelőzése közötti kompromisszumot.

A kis kockázatú betegség kezelésével kapcsolatos bizonyítékok és útmutatások összefoglalása. [202]

A bizonyítékok összefoglalása

Az AS protokollokban szisztematikus biopsziákat terveztek, a biopsziák száma és gyakorisága változó volt, és nincs elfogadott szabvány.

Szoros megfigyelés (active surveillance, AS)

A betegek kiválasztása

Ajánlás210
Az AS olyan betegeknek javasolt, akiknek várható élettartama több mint 10 év és alacsony kockázatú betegségben szenvednek. (erős)

Ajánlás211
Azokat a betegeket, akiknél a biopszia intraductalis és cribriform szövettani elváltozásokat mutat, ki kell zárni az AS-ből. (erős)

Ajánlás212
Az igazoló biopszia előtt javasolt mágneses rezonancia vizsgálatot végezni (MRI), ha a kezdeti biopszia előtt nem végeztek MRI-t. (erős)

Ajánlás213
Ha igazoló biopsziára kerül sor, javasolt mind célzott biopsziát (bármely PI-RADS ≥3 lézióból), mind szisztematikus biopsziát végezni. (erős)

Ajánlás214
Ha MRI nem áll rendelkezésre, a protokoll szerinti igazoló prosztata biopsziákat lehet elvégezni. (gyenge)

Ajánlás215
Ha a betegnél előzetesen MRI-t végeztek, amelyet szisztematikus és célzott biopszia követett, nem kell igazoló biopszia. (gyenge)

Betegek utánkövetése

Ajánlás216
A biopsziát legalább 3 évente meg lehet ismételni 10 éven keresztül. (gyenge)

Ajánlás217
A prosztataspecifikus antigén szerinti progresszió, illetve a rectalis digitális vizsgálat vagy az MRI leleteinek változása esetén, a biopszia megismétlése alkalmazható az aktív kezelés előtt. (erős)

Aktív kezelés

Ajánlás218
Az AS alternatívájaként műtétet és sugárterápiát lehet javasolni a szóban forgó kezelésekre alkalmas, valamint a kezelés okozta toxicitás és a betegség progressziójának megelőzése közötti kompromisszumot vállaló betegeknek. (gyenge)

Kismedencei nyirokcsomó-eltávolítás (PLND)

Ajánlás219
Nem javasolt a PLND-t. (erős)

Sugárterápia

Ajánlás220
Kis dózisteljesítményű (LDR) brachyterápiát a kis kockázatú PCa-s betegek közül csak a jó vizeletfunkciójú betegeknek javasolható (IPSS<15). (erős)

Ajánlás221
Intenzitás-modulált sugárterápia/volumetrikus modulált ívterápia és képvezérelt sugárterápia (IGRT), javasolt összesen 74–80 Gy, 2Gy-es frakciókban adott teljes dózisal vagy mérsékelt hipofrakcionálással (60 Gy/20 fx 4 hét alatt vagy 70 Gy/28 fx 6 hét alatt). Androgén-deprivációs terápia (ADT) nem javasolt. (erős)

Egyéb terápiás lehetőségek

Ajánlás222
Nem javasolt ADT-monoterápia olyan tünetmentes férfiaknak, akik nem kaphatnak lokális kezelést. (erős)

Ajánlás223
Kizárólag klinikai vizsgálatban vagy jól megtervezett prospektív kohorszvizsgálatban javasolt fokális krioterápia vagy magas intenzitású fókuszált ultrahangkezelés. (erős)

Külső besugárzás

IMRT/VMAT közepes kockázatú PCa esetében
Az ADT-ra alkalmas betegeknél rövid távú (4–6 hónapos) ADT-val kombinált IMRT/VMAT-t alkalmazható [491,699, 700]. Az ADT-ra nem alkalmas (például társbetegségek miatt) vagy az ADT-t elfogadni nem hajlandó (például szexuális egészségük megőrzése érdekében) betegek esetében az ajánlott kezelés az IMRT/VMAT (76–78 Gy) vagy a brachyterápiával kombinált IMRT/VMAT, az alábbiakban leírtaknak megfelelően.

Brachyterápia közepes kockázatú PCa esetén

Ajánlás224
Klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy az LDR brachyterápia szisztematikus áttekintésének szerzői szerint az LDR monobrachyterápia az NCCN szerint kedvező, közepes kockázatú betegségben szenvedő és jó vizeletfunkciójú betegeknek lehet választási lehetőség. (erős)

Ajánlás225
Az önmagában alkalmazott frakcionált HDR brachyterápia a közepes kockázatú PCa-ban szenvedő, kiválasztott betegeknél alkalmazható. (gyenge)
A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy csak nagy tapasztalattal rendelkező központokban kisszámú betegen végzett vizsgálatsorozatokból származó eredmények állnak rendelkezésre. Az 5 éves PSA-kontroll aránya 90% volt, a késői ≥ 3 fokozatú GU toxicitás aránya nem érte el az 5%-ot, és egyáltalán nem, vagy csak minimális ≥3 fokozatú GI toxicitást

figyeltek meg [701]. Ebben az alkalmazásban nem állnak rendelkezésre közvetlen adatok az ADT alkalmazásával kapcsolatban.

Ajánlás226
Az NCCN szerint kedvezőtlen, közepes kockázatú PCa esetén alkalmazható a trimodális kezelés (IMRT + brachyterápiás boost + rövid távú ADT). (gyenge)
A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biokémiai kontroll esetleges javulása a hosszú távú vizeletürítési problémák fokozott kockázatával jár együtt [695, 696, 702].

Útmutatás a közepes kockázatú betegség kezeléséhez. [202]

Szoros megfigyelés (active surveillance, AS)

Ajánlás227
AS alkalmazható az ISUP 2. fokozatú betegségben szenvedőknél (<10% 4-es mintázat, PSA <10 ng/ml, ≤cT2a, képalkotó eljárás és biopsziás vizsgálat alapján kis kiterjedésű betegség [meghatározás: 3 pozitív minta és 50%-os érintettség/minta]), akik elfogadják a metasztatikus progresszió potenciálisan megnövekedett kockázatát. (gyenge)

Ajánlás228
Az ISUP 3. fokozatú betegségben szenvedő betegeknél nem alkalmazható a szoros megfigyelés. (erős)

Ajánlás229
Klinikai döntéseknél figyelembe kell venni, hogy meg lehet változtatni a kis volumenű, ISUP 2. fokozatú betegségben szenvedő betegek besorolását, akik AS-ben részesültek, ha a megfigyelés során végzett ismételt, nem MRI-alapú szisztematikus biopsziák több mint 3 pozitív mintát vagy az ISUP 2. fokozatú betegségre utaló >50%/minta érintettséget azonosítanak. (gyenge)

Radikális prostatectomia (RP)

Ajánlás230
RP javasolt a közepes kockázatú betegségben szenvedő betegeknek, akiknél a várható élettartam legalább 10 év. (erős)

Ajánlás231
Idegkímélő műtét javasolt az extracapsularis tumor alacsony kockázata esetén. (erős)

Kismedencei nyirokcsomó-eltávolítás (ePLND)

Ajánlás232
Közepes kockázatú betegség esetén a nyirokcsomó invázió becsült kockázata alapján javasolt ePLND-t végezni (validált nomogram alapján végzett becslés). (erős)

Sugárterápia

Ajánlás233
Kis dózisteljesítményű (LDR) brachyterápia alkalmazható jó vizeletfunkciójú és kedvező közepes kockázatú betegségben szenvedő betegeknek. (erős)

Ajánlás234
Intenzitás-modulált sugárterápia (IMRT)/volumetrikus modulált ívterápia (VMAT) és képvezérelt sugárterápia (IGRT) esetén összesen 74–80 Gy, 2 Gy-es frakciókban adott vagy mérsékelt hipofrakcionálással 60 Gy/20 fx 4 hét alatt vagy 70 Gy/28 fx 6 hét alatt végzett sugárkezelés javasolt rövid távú ADT-val (4–6 hónap) együtt. (erős)

Ajánlás235
IMRT/VMAT-val kombinált (IGRT-vel) LDR brachyterápiás boost alkalmazható jó vizeletfunkciójú, kedvezőtlen, közepes kockázatú betegségben szenvedő betegeknek, rövid távú ADT-val (4–6 hónap) együtt. (gyenge)

Ajánlás236
IMRT/VMAT-val kombinált (IGRT-vel) nagy dózisteljesítményű (HDR) brachyterápiás boost alkalmazható jó vizeletfunkciójú és nem kedvező, közepes kockázatú betegségben szenvedő betegeknek, rövid távú ADT-val (4–6 hónap) együtt. (gyenge)

Ajánlás237
Az ADT-t elutasító betegeknél IMRT/VMAT + IGRT összesen 74–80 Gy, 2 Gy-es frakciókban adott vagy mérsékelt hipofrakcionálással 60 Gy/20 fx 4 hét alatt vagy 70 Gy/28 fx 6 hét alatt végzett sugárkezelés javasolt vagy LDR/HDR brachyterápiás boost-tal kombinált külső sugárkezelést lehet alkalmazni. (gyenge)

Egyéb terápiás lehetőségek

Ajánlás238
Kizárólag klinikai vizsgálat vagy jól megtervezett prospektív kohorszvizsgálat keretében alkalmazható a teljes mirigyre kiterjedő krioterápia, magas intenzitású fókuszált ultrahangkezelés vagy fokális ablációs kezelés közepes kockázatú betegség esetén. (erős)

Ajánlás239
Nem javasolt ADT-monoterápia olyan közepes kockázatú, tünetmentes férfiaknak, akik nem kaphatnak lokális kezelést. (gyenge)

Külső sugárterápia nagy kockázatú prosztata tumor esetén

Ajánlás240
Nagy kockázatú, szervre lokalizált PCa esetén kombinált terápiát kell alkalmazni, amely IMRT/VMAT-ból és hosszú távú (2–3 éves) ADT-ból áll. (erős) [653, 654, 658]
Az ADT időtartamának meghatározásakor figyelembe kell venni a PS-t, a társbetegségeket és a rossz prognosztikai faktorok számát. E betegek esetében jelenleg hosszú távú (legalább 2–3 évig tartó) ADT-t javasolt [653, 654, 658].

Nyirokcsomók besugárzása cN0 esetén
Csupán kevés bizonyíték áll rendelkezésre a teljes kismedence profilaktikus besugárzására vonatkozóan, mivel számos RCT-vizsgálatnak nem sikerült kimutatni, hogy a közepes és magas kockázatú betegeknél előnyös lenne a kismedencei nyirokcsomók profilaktikus besugárzása (46–50 Gy) [703-705]. Az NRG/RTOG 9413 vizsgálat hosszú távú eredményei, amelyben közepes és nagy kockázatú lokalizált PCa-betegek (1322 cN0 stádiumban lévő betegek) vettek részt, azt mutatták, hogy a neoadjuváns hormonkezelés és a teljes kismedencei RT csak a PFS-t javította a neoadjuváns ADT-vel és prosztata RT-vel, valamint a teljes kismedencei RT-vel és az adjuváns ADT-vel összehasonlítva [706]. Ez azonban a ≥3 fokozatú GI toxicitás fokozott kockázatával járt együtt. Felvetették, hogy az ADT és az RT között kölcsönhatás létezik, ezért kerülni kell a teljes kismedencei RT végzését neoadjuváns ADT nélkül.

Ajánlás241
Nagy kockázatú vagy lokálisan kiterjedt cN0 PCa-ban a kismedencei elektív nyirokrégió-besugárzás javasolt. (gyenge) [707]
Egy jól végzett RKV a prosztatára korlátozódó RT-t (PORT) és a teljes kismedencei RT-t (WPRT) hasonlította össze szervre lokalizált, nagy kockázatú és lokálisan előrehaladott daganatok (cN0) esetében, ahol a pozitív nyirokcsomók kockázata >20% volt (Roach-formula). A 68 hónapos medián követés után jelentősen javult a távoli áttétmentes túlélés (95,9%, illetve 89,2%, HR: 0,35, p = 0,01) és a DFS (89,5% vs.77,2%, p = 0,02). Ugyanakkor a késői GU ≥2 hatások aránya szignifikánsan magasabb volt (17,7% vs. 7,5%, p = 0,02). A vizsgálat viszonylag kis betegszámú volt, és további korlátozásokkal járt, ezért ezek az eredmények nem elegendőek a gyakorlat megváltoztatásához [707, 708]. Az ePLND végzése annak eldöntése érdekében, hogy szükséges-e kismedencei sugárkezelést alkalmazni (a kombinált prosztata EBRT és a hosszú távú ADT mellett), magas szintű bizonyítékok hiányában kísérleti jellegű marad.

Brachyterápiás boost

Ajánlás242
A közepes vagy nagy kockázatú PCa-ban szenvedő férfiaknál az EBRT kiegészítése brachyterápiával és hormonkezeléssel alkalmazható. (gyenge)
Az EBRT monoterápiát, illetve az EBRT+ LDR vagy HDR boost kombinációt összehasonlító RCT-vizsgálatokkal kapcsolatban lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3.1. fejezetrészt.

Útmutatás a magas kockázatú lokalizált betegség radikális kezeléséhez

Radikális prostatectomia (RP)

Ajánlás243
Egyes nagy kockázatú, szervre lokalizált PCa-ban szenvedő betegeknek – a multimodális terápia részeként RP javasolt. (erős)

Kiterjedt kismedencei nyirokcsomó-eltávolítás (ePLND)

Ajánlás244
Magas kockázatú PCa esetén ePLND javasolt. (erős)

Ajánlás245
Nem javasolt fagyasztott nyirokcsomómetszet készítése az RP során annak eldöntésére, hogy folytassa-e az eljárást, vagy hagyja abba. (erős)

Sugárterápia

Ajánlás246
Nagy kockázatú, lokalizált betegségben szenvedő betegeknél javasolt IMRT/VMAT+IGRT 76–78 Gy dózissal, hosszú távú ADT-vel együtt (2–3 év). (erős)

Ajánlás247
Nagy kockázatú, jó vizeletfunkciójú, lokalizált betegségben szenvedő betegeknél alkalmazható IMRT/VMAT + IGRT kombináció brachyterápiás boost-tal (LDR vagy HDR BT), hosszú távú (2–3 év) ADT-val kombinálva. (gyenge)

A műtéten vagy sugárterápián kívül rendelkezésre álló terápiás opciók

Ajánlás248
Nem javasolt sem az egész mirigyre, sem fokálisan alkalmazott nem sebészi vagy nem sugárterápiás alternatív terápia nagy kockázatú, lokalizált betegségben. (erős)

Ajánlás249
Azoknak a betegeknek javasolt ADT-monoterápia, akik nem fogadják el a lokális kuratív kezelést vagy nem kaphatnak lokális, kuratív kezelést, akiknél a prosztataspecifikus antigén (PSA) duplázódási ideje <12 hónap, és akiknél a PSA >50 ng/ml vagy rosszul differenciált daganat van jelen, illetve erős lokális panaszaik vannak. (erős)

A lokálisan előrehaladott PCa sugárkezelése

Ajánlás250
Lokálisan előrehaladott PCa-ban 2–3 év ADT és RT javasolt. (erős) [709]
Lokálisan előrehaladott betegség esetén az RKV-ok egyértelműen megállapították, hogy a hosszú távú ADT és RT kombináció kiegészítő alkalmazása jobb OS-t eredményez, mint az önmagában alkalmazott ADT vagy RT [709].

A LDR és HDR brachyterápiás boost T3N0M0 PCa esetén történő alkalmazását lásd a VI. Ajánlások szakmai részletezése fejezet 5.3.2. fejezetrészben.

A cN1 M0 PCa kezelése

A nyirokcsomókba metasztatizált PCa esetében a lokális és a szisztémás terápiák átfedik egymást. Az újonnan diagnosztizált PCa-betegek körülbelül 5–10%-ánál a hagyományos képalkotó eljárás (CT vizsgálat/csontszcintigráfia) alapján egyidejű kismedencei csomóáttétek gyanúja merült fel, csont- vagy visceralis metasztázisok nélkül (cN1 M0 stádium). A metaanalízisek kimutatták, hogy a PSMA PET/CT az előrehaladott PCa elsődleges kezelése előtt az esetek 32%-ában igazolta a betegség prosztatán kívülre való átterjedését, annak ellenére, hogy a csontszcintigráfiára és kismedencei CT/MRI-re alapuló előzetes hagyományos képalkotó eljárás eredménye negatív volt [259]. Egy RKV, amely a stádium meghatározásához használt PSMA PET/CT vizsgálatot értékelte nagy kockázatú PCa esetén, megerősítette ezeket az eredményeket, és a pontosság 32%-os növekedéséről számolt be a kismedencei nyirokcsomói metasztázisok kimutatásában a hagyományos képalkotó vizsgálatokhoz képest [260]. Figyelemre méltó, hogy az érzékenyebb képalkotó eljárás a stádium eltolódásához is vezetett: több esetet minősítettek cN1-nek, de átlagosan alacsonyabb nyirokcsomó-érintettség mellett.

A cN1M0 PCa kezelése elsősorban hosszú távú ADT-ra alapul, amelyet lokális kezeléssel kell kombinálni. A lokális kezelés hozzáadásának előnyeit különböző retrospektív vizsgálatokban értékelték, amelyeket egy, csak 5 vizsgálatot tartalmazó szisztematikus áttekintésben foglaltak össze [451, 710-713]. Az eredmények szerint az ADT-val kombinált lokális kezelést (RT vagy RP) követően mind az OS, mind a CSS tekintetében előny mutatkozott az önmagában alkalmazott ADT-val szemben. Az elemzés fő korlátai a randomizáció, az RP és az RT összehasonlításának, valamint a PLND és az RT mezők kiterjedése értékének a hiánya voltak. A cN+ betegek esetében csak korlátozott bizonyítékok szólnak az RP mellett. Moschini és munkatársai 50 cN+ stádiumú beteg és 252 pN1 stádiumú, de a műtét előtti stádiummeghatározás időpontjában cN0 stádiumú beteg eredményeit hasonlították össze. A cN+ nem volt szignifikáns prediktora a CSS-nek [714].

A cN1 stádiumú betegek bevonásával végzett retrospektív vizsgálatokban tapasztalt következetes előnyök alapján a diagnózis felállításakor cN1 stádiumú betegeknél a hosszú távú ADT mellett lokális terápia javasolt (lásd 22. táblázat) Az ADT + EBRT brachyterápiás boost-tal való kiegészítése nem járt együtt az OS javulásával egy 1650, cN1 stádiumú beteget vizsgáló retrospektív vizsgálatban, többváltozós korrigálást és a hajlandósági pontszám szerinti párosítás (propensity score matching) után [715].

A szisztémás kezelés (abirateron-acetát, docetaxel, zoledronsav) szerepét a STAMPEDE többkarú RCT-vizsgálat nem tervezett alcsoport-elemzéseiben értékelték a cN+ és M+ státusz szerinti csoportosítással [21, 713]. Az elemzések kiegyensúlyozottak voltak a nyirokcsomó-érintettség és a tervezett RT alkalmazása szempontjából a randomizáció és az elemzés időpontjában. Az abirateron-acetát az OS nem szignifikáns javulásával járt (HR: 0,75, 95%-os KI: 0,48–1,18) a nem metasztatikus betegeknél (N0/N+M0), de az OS-adatok még kiforratlanok voltak, és az események száma alacsony volt. Ezenkívül ez egy kellő statisztikai erővel nem bíró alcsoportelemzés volt, és csupán hipotézisek generálását tette lehetővé. Ezen túlmenően az alcsoportelemzéseket a metasztatikus/nem metasztatikus státusz és a nyirokcsomók státusza (bármely M) szerint végezték el, az N+M0 populációra (n = 369; a teljes kohorsz 20%-a) vonatkozó konkrét adatok nélkül. Ugyanez vonatkozik a STAMPEDE vizsgálat docetaxel karjára is, amellyel kapcsolatban nem végeztek specifikus alcsoport-elemzést az újonnan diagnosztizált N+M0 PCa tekintetében (n = 171, a teljes kohorsz 14%-a). A docetaxel, a zoledronsav vagy ezek kombinációja azonban nem biztosított semmilyen előnyt az OS tekintetében, ha a csoportosítás M0 és N+ státusz szerint történt.

Az AFU-GETUG 12 vizsgálatban, amely az ADT-hez hozzáadott docetaxel + ösztramusztin hatását hasonlította össze, a bevont nagy kockázatú, nem metasztatikus PCa-betegek 29%-ának volt csomóponti érintettsége a randomizáláskor [716]. A kezelési csoportban a relapszus-túlélési arány nem szignifikáns javuló tendenciáját figyelték meg (HR: 0,66; 0,43–1,01), OS-előny nélkül. Az N0M0-M1 betegeknél végzett docetaxel-vizsgálatok metaanalízise arra a következtetésre jutott, hogy a docetaxel 8%-kal javítja a 4 éves túlélést (a recidívamentes túlélés tekintetében), az OS javulása nélkül, szemben az ADT-monoterápiaval [717].

A STAMPEDE vizsgálat 1974 férfiról számolt be, akik *de novo* magas kockázatú/lokálisan előrehaladott M0 betegségben szenvedtek, vagy az elsődleges kuratív terápiát követően, magas kockázatú jellemzőkkel leírható relapszusuk volt [449]. A *de novo* betegség esetében a beválogatási kritériumok a következők voltak: legalább két T kategóriás klinikai T3 vagy T4, 8–10-es Gleason összpontszám, PSA >40 ng/ml, vagy pozitív csomó jelenléte. A relabáló betegekre vonatkozó alkalmassági kritériumok a következők voltak: pozitív csomó jelenléte; PSA >4 ng/ml és növekszik, <6 hónapos duplázódási idővel; vagy PSA >20 ng/ml. A betegeket véletlenszerűen csak ADT-kezelésre vagy ADT és abirateron kombinációra randomizálták, enzalutamiddal vagy anélkül. A sugárterápia N0 betegség esetén kötelező,

N1 betegség esetén pedig ajánlott volt. Az androgén-deprivációs terápiát 3 évig, az abirateron/enzalutamid kombinációt pedig 2 évig alkalmazták.
Összesen 459 beteget ADT + abirateron, 527 beteget pedig ADT + abirateron + enzalutamid kezelésben részesítettek. A randomizált betegek 97%-át *de novo* betegség miatt kezelték. A betegek 39%-a N+ státuszú volt. A sugárterápiát az N0-s betegek 99%-ánál, illetve a cN1-es betegek 71%-ánál alkalmazták. Az elsődleges kimenetel az áttétmentes túlélés volt. A 72 hónapos medián követési idő alatt a kombinált terápia jelentősen javította az áttétmentes túlélést (HR: 0,53, $p = 2{,}9x10^{-11}$) és az OS-t (HR: 0,60, $p = 9{,}3x10^{-7}$). Az enzalutamid hozzáadása nem javította a hatásosságot. Ennél a betegcsoportnál a standard ellátásnak az ADT (3 évig) és a kiegészítő abirateron (2 évig) kombinációból, valamint a prosztatára és a teljes kismedencére alkalmazott sugárterápiából (az első terápia esetén) kell állnia.

Ajánlás251
Nagy kockázatú, cN0M0 és cN+M0 betegeknél a hosszú távú ADT + 2 év abirateron + lokális besugárzás javasolt. (erős) [449]

22. táblázat: Válogatott vizsgálatok, amelyek a lokális kezelést értékelik (bármilyen cT) cN1 M0 prosztatarákos betegeknél. [202]

Vizsgálat	n	Elrendezés	Vizsgálati időszak/ utánkövetés	Kezelési csoportok	Túlélésre gyakorolt hatás
Bryant és munkatársai 2018 [718]	648	Retrospektív (National Veterans Affairs)	2000–2015 61 hó.	ADT ± EBRT	A kombinált kezelés csak kombinált kezelés ha a PSA szint kisebb, mint a medián (26 ng/ml) Minden okból bekövetkező halálozás HR: 0,50 CSS, HR: 0,38
Sarkar és munkatársai 2019 [719]	741	Retrospektív (National Veterans Affairs)	2000–2015 51 hó.	ADT ± lokális kezelés (műtét vagy RT)	Az RP jelentős előnye Minden okból bekövetkező halálozás HR: 0,36 CSS, HR: 0,32 Nincs statisztikai különbség az RP és az RT között ($p \geq 0{,}1$) Minden okból bekövetkező halálozás HR: 0,47 CSS, HR: 0,88
Lin és munkatársai 2015 [711]	983 a hajlandósági pontszám szerinti párosítás előtt	Retrospektív (NCDB)	2004–2006 48 hó.	ADT ± EBRT	A kombinált kezelés jelentős előnye 5 éves OS: 73%, illetve 52% HR: 0,5
Tward és munkatársai 2013 [710]	1100	Retrospektív (SEER)	1988–2006 64 hó.	EBRT (n = 397) illetve nincs EBRT (n=703) Nincs adat az ADT-ra vonatkozóan)	Az EBRT jelentős előnye 5 éves CSS 78%, illetve 71% HR: 0,66 5 éves OS: 68%, illetve 56%, HR: 0,70

Vizsgálat	n	Elrendezés	Vizsgálati időszak/ utánkövetés	Kezelési csoportok	Túlélésre gyakorolt hatás
Rusthoven és munkatársai 2014 [451]	796	Retrospektív (SEER)	1995–2005 61 hó.	EBRT, illetve anélkül (nincsenek adatok az ADT-ra vonatkozóan)	Az EBRT jelentős előnye 10 éves OS: 45%, illetve 29% HR: 0,58
Seisen és munkatársai 2018 [712]	1987	Retrospektív (NCDB)	2003–2011 50 hó.	ADT ± lokális kezelés (műtét vagy RT)	A kombinált kezelés jelentős előnye 5 éves OS: 78,8%, illetve 49,2% HR: 0,31 Nincs különbség az RP és RT között
James és munkatársai 2016 [713]	177	Nem tervezett alcsoport elemzés RCT	2005–2014 17 hó.	ADT ± EBRT	A kombinált kezelés jelentős előnye 5 éves OS: 93%, illetve 71% 2 éves FFS: 81%, illetve 53% FFS, HR: 0,48

ADT = androgén-deprivációs terápia; CSS = rák-specifikus túlélés; EBRT = külső sugárterápia; FFS = recidívamentes túlélés; HR = relatív hazárd; hó. = hónap; n = a betegek száma; OS = teljes túlélés. RP = radicalis prostatectomia; RT = sugárterápia.

Útmutatás a lokálisan előrehaladott betegség radikális kezeléséhez. [202]

Radikális prostatectomia (RP)

Ajánlás252
RP javasolt válogatott, lokálisan előrehaladott PCa-ban szenvedő betegeknek a multimodális terápia részeként. (erős)

Kiterjedt kismedencei nyirokcsomó-eltávolítás (ePLND)

Ajánlás253
Lokálisan előrehaladott PCa esetén szükséges ePLND-t végezni az RP-vel. (erős)

Sugárterápia

Ajánlás254
A lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő betegeknek javasolt az IMRT/VMAT +IGRT sugárterápia kombinációja hosszú távú ADT-val együtt. (erős)

Ajánlás255
Lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő, jó vizeletfunkciójú betegeknél alkalmazható az IMRT/VMAT + IGRT és brachyterápiás boost kombinációja (nagy vagy kis dózisteljesítményű), hosszú távú ADT-val együtt. (gyenge)

Ajánlás256
Javasolt hosszú távú, legalább 2 éves ADT-t alkalmazni. (erős)

Ajánlás257
IMRT/VMAT + IGRT kombinációval, 2–3 év ADT-val együtt 2 éves abirateron-kezelés javasolt cN1 esetén vagy azoknál a cN0 betegeknél, akiknél ≥2 magas kockázatot jelentő tényező (cT3–4, Gleason ≥8 vagy PSA ≥40 ng/ml) van jelen. (erős)

A műtéten vagy sugárterápián kívül rendelkezésre álló terápiás opciók

Ajánlás258
Nem javasolt sem az egész mirigyre, sem fokálisan alkalmazott nem sebészi vagy nem sugárterápiás alternatív terápia lokálisan előrehaladott betegségben. (erős)

Ajánlás259
Azoknak a betegeknek javasolt ADT-monoterápia, akik nem fogadják, vagy nem kaphatnak lokális, kuratív kezelést, és akiknél a prosztataspecifikus antigén (PSA) duplázódási ideje <12 hónap, a PSA >50 ng/ml vagy rosszul differenciált daganat van jelen, illetve zavaró lokális tüneteik vannak. (erős)

Ajánlás260
A cN1 stádiumban lévő betegeknek lokális kezelést (RP vagy IMRT/VMAT + IGRT) és hosszú távú ADT-t lehet javasolni. (gyenge)

5.3.4. Adjuváns kezelés radikális prostatectomia után

Bevezetés
Az adjuváns kezelés definíció szerint a primer vagy kezdeti terápiát egészíti ki azzal a céllal, hogy csökkentse a relapszus kockázatát. A műtét után is mérhető PSA-szint a perzisztens prosztatasejtek visszamaradására utal. Az alábbiakban bemutatott információk azokra a betegekre vonatkoznak, akiknél a műtét után nem mérhető a PSA-szint.

A relapszus kockázati tényezői
Az extracapsularis extensioval, EPE-vel (pT3a), különösen az SV inváziót mutató (pT3b) és/vagy pozitív sebészi szélekkel rendelkező, ISUP >2 fokozatú betegeknél magas a progresszió kockázata, amely 5 év után elérheti akár az 50%-ot is [720]. A pT stádiumtól függetlenül az eltávolított nyirokcsomók száma [721-728], a nyirokcsomókon belüli tumor térfogata és a csomóáttétek capsularis perforációja az RP-t követő korai recidíva prediktorai pN1 betegség esetén [729]. A 20% feletti LN-sűrűség (amelyet úgy határoztak meg, mint „a pozitív nyirokcsomók százalékos aránya az elemzett/eltávolított nyirokcsomók teljes számához viszonyítva") rossz prognózissal jár együtt [730]. Úgy tűnik, hogy az érintett nyirokcsomók száma fontos tényező a relapszus előrejelzésében [723, 724, 731]; a figyelembe vett küszöbérték az ePLND-ből származó kevesebb, mint 3 pozitív nyirokcsomó [329, 723, 731]. A végleges küszöbérték meghatározása előtt azonban prospektív adatokra van szükség.

Biomarker-alapú kockázatfelmérés radikális prostatectomia után
A Decipher® génmintázat egy 22 génből álló, több biológiai útvonalat reprezentáló panelből áll, amelyet a végleges kezelést követő szisztémás progresszió előrejelzésére fejlesztettek ki. Egy metaanalízis, amelyben öt vizsgálatot vettek figyelembe, a Decipher® Genomic Classifier (GC) teszt teljesítményét értékelte az RP-n átesett férfiaknál. A szerzők a többváltozós elemzés során kimutatták, hogy a Decipher® GC a pontszám 0,1 egységnyi növekedése után továbbra is statisztikailag szignifikáns prediktora maradt az áttétképződésnek (HR: 1,30, 95%-os KI: 1,14–1,47, p <0,001). Arra a következtetésre jutottak, hogy a teszt szinte valamennyi klinikai, patológiai, demográfiai és kezelési alcsoporton belül önállóan javíthatja az RP után lévő betegek prognózisának becslését [732]. A Decipher® GC-vel kapcsolatos bizonyítékok szisztematikus áttekintése megerősítette a teszt klinikai hasznosságát az RP-t követő döntéshozatalban [733]. További vizsgálatokra van szükség annak megállapítására, hogy a Decipher® GC-t hogyan lehet a legjobban beépíteni a klinikai döntéshozatalba. Egyéb genetikai tesztek prognosztikai és prediktív jelentőségét is vizsgálják.

Azonnali (adjuváns) posztoperatív külső sugárkezelés RP után (cN0 vagy pN0)
Az azonnali posztoperatív RT (adjuváns RT [ART]) szerepét négy prospektív RKV értékelte, amelyek igazolták, hogy RP után ez ART előnyösnek bizonyul (végpont, BCR kialakulása) a magas kockázatú betegeknél (például pT2/pT3, pozitív sebészi szélekkel és GS 8–10) (23. táblázat). Az ARO 96–02 vizsgálatban a megfigyelésre randomizált

pT3/R1/GS 8–10 páciensek 80%-ánál 10 éven belül BCR alakult ki. Hangsúlyozni kell, hogy a PSA csak az ARO 96–02 vizsgálatban nem volt kimutatható a bevonás időpontjában, ami jelentős korlátot jelent a szóban forgó eredmények értelmezésében, mivel a mérhető PSA-szinttel rendelkező betegeknél ebben a fázisban már inkább a salvage terápiát, és nem az ART-t kell mérlegelni [734].

23. táblázat: A műtéti sebágy RP utáni adjuváns sugárkezelésére vonatkozó négy randomizált vizsgálat áttekintése (ADT nélkül) [202]

Vizsgálat	n	Bevonási kritériumok	Randomizáció	BCR PSA meghatározása (ng/ml)	Medián utánkövetés (hó)	Biokémiai progresszió-mentes túlélés	Általános túlélés
SWOG 8794 2009 [734]	431	pT3 cN0 ± érintett SM	60–64 Gy illetve megfigyelés	>0,4	152	10 év: 53%, illetve 30% (p <0,05)	**10 év: 74%, illetve 66%** Medián idő: 15,2 év, illetve 13,3 év, p = 0,023
EORTC 22911 2012 [735]	1005	pT3 ± érintett SM pN0 pT2 érintett SM pN0	60 Gy, illetve megfigyelés	>0,2	127	10 év: 60,6% illetve 41% (p <0,001)	**81%, illetve 77% n.s.**
ARO 96–02 2014 [736]	388	pT3 (± érintett SM) pN0 PSA RP után nem kimutatható	60 Gy, illetve megfigyelés	>0,05 + igazolás	112	10 év: 56%, illetve 35% (p = 0,0001)	**10 év: 82%, illetve 86% n.s.**
FinnProstate Group 2019 [737]	250	pT2, R1/ pT3a	66,6 Gy, illetve megfigyelés (+SRT)	>0,4 (2 egymást követő mérés esetén)	112, illetve 103 (életben lévő betegek)	10 év: 82%, illetve 61% p <0,001	**10 év: 92%, illetve 87% n.s.**

BCR = biokémiai relapszus; FU = utánkövetés; hó = hónap; n = betegek száma; n.s. = nem szignifikáns; OS = teljes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén; RP = radikális prostatectomia; SM = sebészi szél; SRT = salvage sugárkezelés.

Az adjuváns és a salvage sugárkezelés összehasonlítása

Két párosított, retrospektív vizsgálat (510, illetve 149 ART-ban részesülő beteg) nem mutatott ki előnyt a metasztázismentes túlélés tekintetében [738,739]. Egyik vizsgálat sem rendelkezett azonban megfelelő statisztikai erővel a magas kockázatú betegek (pT3b/R1/ ISUP 4–5. fokozatú PCa) esetében.

Ezekkel a vizsgálatokkal ellentétben két, összesen 366 pT3 és/vagy R1 stádiumú páciensből álló kohorsz hajlandósági pontszám szerinti párosításon alapuló retrospektív elemzése megállapította, hogy a 0,1–0,5 ng/ml közötti PSA-értékek esetén alkalmazott SRT-val összehasonlítva a nem mérhető PSA-szint (<0,1 ng/ml) esetén alkalmazott ART mindhárom végpontot javította (BCR, metasztázismentes túlélés és OS) [740].

A két megközelítést (ART és korai SRT), valamint az adjuváns ADT hatékonyságát három prospektív RCT-vizsgálatban hasonlították össze: a Medical Research Council (MRC) Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery (RADICALS) vizsgálatban [741], a Trans-Tasman Oncology Group (TROG) Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) vizsgálatban [742] és a Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG-AFU 17) vizsgálatban [743].

Két vizsgálat 333/470 beteg (RAVES), illetve 424/718 (GETUG-AFU-17) beteg randomizálása után, a tervezettnél korábban lezárult. A RADICALS-RT vizsgálatban 1396 beteg vett részt, akiknek később lehetőségük volt

a RADICALS-HT vizsgálatban is részt venni; a 154/649 (24%) beteg, akik a kezelést az adjuváns RT-csoportban kezdték meg, neoadjuváns vagy adjuváns hormonterápiában is részesült: 90 beteg 6 hónapig/45 beteg 2 évig/19 beteg a RADICALS-HT vizsgálaton kívül. Az SRT-csoport 228 betegéből 61 (27%) kapott neoadjuváns vagy adjuváns hormonterápiát 6 hónapig (n = 33), illetve 2 évig (n = 13). E betegek közül tizenötöt a vizsgálaton kívül kezeltek [741]. A GETUG-AFU-17 vizsgálatban minden férfi (n = 424) 6 hónapos hormonkezelésben részesült. A két vizsgálatban összesen résztvevő 2153 betegből 684 kapott kiegészítő ADT kezelést legalább 6 hónapig [744]. A kismedencei nyirokcsomók sugárterápiája a GETUG-AFU és a RADICALS-RT vizsgálatokban megengedett volt.
A RAVES és a GETUG-AFU 17 vizsgálat elsődleges végpontja a biokémiai PFS, a RADICALS-RT vizsgálat esetében pedig a metasztázismentes túlélés volt. Eddig csak a PFS adatokról számoltak be, a metasztázismentes túlélésről vagy az OS adatokról nem. A 4,9 éves, illetve 6,25 éves medián utánkövetési idő után, az egyik vizsgálatban sem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két kezelés között a biokémiai PFS tekintetében (24. táblázat), ami arra utal, hogy a betegek többségénél célszerű elkerülni az adjuváns sugárkezelést. Emellett a korai SRT mellett szignifikánsan alacsonyabb volt a ≥2. fokozatú GU késői mellékhatások és a 3–4. fokozatú húgycsőszűkületek aránya; ezt az is okozhatja, hogy az elemzés időpontjában a PSA-progressziót mutató és a korai SRT szükségességével szembesülő betegek száma alacsony volt (a betegek 40%-a).

Fontos megjegyezni, hogy az ART indikációja az elmúlt tíz évben az ultraérzékeny PSA-tesztek bevezetésével megváltozott, aminek köszönhetően a korai SRT-t részesítették előnyben. Ezért a 3 (2006–2008 között végzett) vizsgálatban randomizált betegek közül soknál az ART valószínűleg nem nyújt előnyöket, mivel a pT3R0- vagy pT2R1-tumorok esetében például a biokémiai progresszió kockázata alacsony (~20–30%). Az SRT előtti medián PSA-érték mindhárom vizsgálatban 0,24 ng/ml volt, ami jóval alacsonyabb, mint a hagyományos <0,5 ng/ml-es PSA-határérték, amelyre a „korai" SRT-t alapozzák. Ezért az RP után a biokémiai progresszió „alacsony kockázati tényezőivel" élő betegeket szorosan nyomon kell követni ultraszenzitív vizsgálatokkal, és az SRT-t meg kell beszélni, amint a PSA emelkedni kezd, amit egy második PSA méréssel kell megerősíteni. Az RT időpontjában kedvezőtlen patológiai jellemzőkkel (ISUP 4–5. fokozat és pT3, pozitív széllel vagy anélkül) rendelkező betegek aránya mindhárom vizsgálatban alacsony volt (10–20% között), ezért előfordulhat, hogy még a metaanalízis sem rendelkezik elég erővel ahhoz, hogy az SRT mellett szóló kimenetelt igazoljon [744]. Emellett a mellékhatásprofilra hatással lehetett, hogy az ART-betegek nagyobb hányada részesült régebbi 3D technikával végzett kezelésben, mint az SRT-ban részesülő betegek körében (GETUG-AFU 17: ART, 69% 3D vs. 46% SRT), és a közelmúltban kezelt betegeknél nagyobb valószínűséggel alkalmaztak IMRT technikát, amely bizonyítottan kisebb gyakorisággal okoz késői mellékhatásokat [594].

Ezért a végső következtetések levonása előtt meg kell várni a 10 éves OS-t és a metasztázismentes túlélési végpontok eredményeit. Az említett 3 vizsgálatba bevont, kedvezőtlen patológiájú (ISUP 4–5. fokozat és pT3) betegek kis száma miatt (10–20% között) az ART továbbra is ajánlott kezelési lehetőség a kedvezőtlen patológiájú („nagy kockázatú"), azaz az ISUP 4–5. fokozatú és pT3 betegségben szenvedő (pozitív széllel vagy anélkül), erősen szelektált betegek számára [724, 745, 746]. Ezt az ajánlást egy retrospektív, többközpontú vizsgálat is alátámasztotta, amely az ART-t és az SRT-t hasonlította össze a magas kockázatú jellemzőkkel (pN1 vagy ISUP 4–5 és pT3/4-tumorok) rendelkező betegeknél RP után [747]. A vizsgálatba bevont 26 118 férfi 8,2 éves medián követése után 2104 beteg halt meg, 25,62%-uk PCa-ban (n = 539), és 2424 betegnél volt jelen kedvezőtlen patológia, szemben azzal a 23 694 beteggel, akinél nem volt. Miután kizárták azokat a férfiakat, akiknél a PSA az RP után is emelkedett maradt, az ART szignifikánsan alacsonyabb halálozási kockázattal járt együtt a korai SRT-vel összehasonlítva (p = 0,02, HR: 0,33).

Ajánlás261
RP után nagy kockázatú (ISUP gr 4–5, pT3 R+/-) betegeknél ART alkalmazható. (gyenge)
RP után kedvezőtlen patológiai jellemzőkkel (ISUP grade 4–5, pT3, R+) SRT végezhető két egymást követő emelkedő PSA érték esetén.

24. táblázat: A három randomizált vizsgálat és egy metaanalízis áttekintése, amelyekben a radikális prostatectomiát követően adjuváns és korai salvage RT-ban részesülő betegeket értékeltek [202]

Vizsgálat	n	Bevonási kritériumok	Randomizáció	BCR PSA meg-határozása (ng/ml)	Medián FU (év)	BPFS	OS vagy MFS	Mellékhatások
RAVES TROG 08.03/ ANZUP 2020 [742]	333 cél 470 korán befe-jezett volt	pT3a/pT3b bármilyen T - SM+ RP utáni PSA: RP:<0,1 ng/ml	64 Gy ART PSA: [<0,1 ng/ml], illetve 64 Gy korai SRT <0,2 ng/ml med. pre-SRT: n.r.	>0,4 post RT	6,1	**5 év: 86%, illetve 87%** (p >0,05)	n.r.	LT fokozat ≥ GU: 70%, illetve 54% (p = 0,002)
RADICALS-RT 2020 [741]	1396	pT3a/ pT3b/pT4 PSA >10 ng/ml pre-RP bármilyen T, SM+ Gleason 7–10 RP utáni PSA: <0,2 ng/ml	52,5 Gy (20 fx) vagy 66 Gy (33 fx) ART korai SRT azonos >0,1 PSA-szinten med. SRT előtt: 0,2 ng/ml	>0,4 vagy 2 bármikor	4,9	**5 év: 85%, illetve 88%** (p = 0,56)	n.r.	SR inkontinencia (%) 1 év: 4,8, illetve 4 (p = 0,023) urethralis szűkület 3/4. fokozat 2 év: 6%, illetve 4% (p = 0,02)
GETUG-AFU 17 2020 [743]	424 cél 718 korán befe-jezett volt	pT3a/pT3b/ pT4a és SM+ PSA RP után: <0,1 ng/ml	66 Gy (ART) illetve 66 Gy korai SRT 0,1 PSA-szinten mindkét csoport: 6 hó. LHRH-A med. SRT előtt 0,24	>0,4	6,25	**5 év: 92%, illetve 90%** (p = 0,42)	n.r.	LT fokozat ≥ 2 GU 27%, illetve 7% (p <0,001) ED: 28%, illetve 8% (p <0,001)
ARTISTIC-Metaanalízis 2020 [744]	2153	lásd fentebb	lásd fentebb	lásd fentebb	4,5	**5 év: 89%, illetve 88%** p = 0,7	n.r.	n.r.

ART = adjuváns sugárterápia; BCR = biokémiai relapszus; BPFS = biokémiai progressziótól mentes túlélés; ED = erekciós diszfunkció; FU = utánkövetés; Fx = frakció; GU = genito-urinalis; LHRH = luteinizáló hormon-felszabadító hormon; LT = késői toxicitás; hó. = hónap; med = medián; MFS = metasztázismentes túlélés; n.r. = nem jelentett; OS = teljes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén; RP = radikális prostatectomia; RT = sugárkezelés; SR = beteg által jelentett; SRT = salvage sugárterápia; + = pozitív.

Adjuváns androgén hormonabláció pN0 stádiumú betegségben

A napi 150 mg bikalutamiddal végzett adjuváns hormonterápia lokalizált betegség esetén nem, míg lokálisan előrehaladott betegség esetén javította a PFS-t az RT után. Ez azonban soha nem vezetett az OS javulásához [748]. Egy szisztematikus áttekintés az adjuváns androgénabláció lehetséges előnyét mutatta ki a PFS, de nem az OS tekintetében [302].

A TAX3501 vizsgálat, amely a docetaxellel (6 ciklus) és anélkül (6 ciklus) alkalmazott leuprorelin (18 hónap) hatását hasonlította össze, idő előtt véget ért az alacsony bevonási arány miatt. Egy III. fázisú RKV, amely az adjuváns docetaxelt és az RP-t követő megfigyelést hasonlította össze lokálisan előrehaladott PCa esetén, arra utalt, hogy az adjuváns

docetaxel nem nyújt onkológiai előnyt [749]. Következésképpen az RP utáni adjuváns kemoterápia alkalmazását csak klinikai vizsgálatban szabad mérlegelni [750].

Adjuváns kezelés pN1 stádiumú betegségben

Önmagában alkalmazott adjuváns androgén hormon-abláció

Az RP és a korai adjuváns HT kombinációja pN+ PCa esetén 80%-os 10 éves CSS arányt eredményez, és a prospektív RKV-okban kimutatták, hogy jelentősen javítja a CSS-t és az OS-t [751, 754]. Ezekben a vizsgálatokban azonban többnyire nagy volumenű nyirokcsomó-érintettséget mutató és többszörös kedvezőtlen tumorjellemzőkkel rendelkező betegek vettek részt, és ezek az eredmények nem feltétlenül érvényesek a kevésbé kiterjedt nyirokcsomó-metasztázisokkal rendelkező férfiakra.

Ajánlás262

RP után pN+ esetén ADT javasolt. (erős) [751-754]

ADT-val kombinált adjuváns sugárterápia pN1 stádiumú betegség esetén

Egy retrospektív, multicentrikus kohorszvizsgálatban a prosztata daganatágy RT-val elért maximális lokális kontroll kedvező hatással bírt a pN1 stádiumú PCa-ban szenvedő, RP után lévő, folyamatos ADT-val adjuvánsan (a műtétet követő 6 hónapon belül, a PSA-értéktől függetlenül) kezelt betegek esetében. Az adjuváns RT túlélésre gyakorolt kedvező hatását a pN1 stádiumú PCa-ban szenvedő betegek esetében nagymértékben befolyásolták a tumor jellemzői. A kis volumenű nyirokcsomó-érintettséget mutató (<3 LN), ISUP 2–5. fokozatú és pT3–4 vagy R1 stádiumú betegségben szenvedő férfiaknál, valamint a 3–4 pozitív nyirokcsomóval rendelkező férfiaknál a műtét utáni RT nagyobb valószínűséggel bizonyult előnyösnek, míg a többi alcsoportnál ez nem volt megfigyelhető [753]. Egy másik retrospektív, egyközpontú vizsgálat hasonló eredményeket közölt [754]. Ezeket az eredményeket megerősítette az egyesült államokbeli Nemzeti Rákregiszterben (National Cancer Database) nyilvántartott 5498 beteg adataira alapozott elemzés is [755]. Egy másik, 8074 pN1 stádiumú beteget magába foglaló amerikai rákadatbázis vizsgálata az ADT és az EBRT (beleértve a kismedencei nyirokcsomókat is) után jobb OS-ről számolt be a megfigyeléssel és az ADT-monoterápiaval szemben minden olyan férfi esetében, akinél egy vagy több kedvezőtlen patológiai jellemző volt jelen. A kedvezőtlen patológiai jellemzőkkel nem rendelkező férfiaknak nem származott előnyük az azonnali adjuváns terápiából [756].

Ajánlás263

pN+ esetén RP után kedvezőtlen patológiai jelleg megléte esetén az ADT mellett ART javasolt. (erős) [760]

Egy 2596 pN1 stádiumú betegből álló, ADT-t (n = 1663) vagy ADT + RT kombinációt (n = 906) kapó sorozatban a kombinált kezelés jobb OS-sel járt, mint az ADT-monoterápia, amely esetében a HR-érték 1,5 volt [757]. Egy populáció-szintű, retrospektív SEER elemzésben az RT hozzáadása az RP-hoz az OS (de nem a PCa-specifikus túlélés) nem szignifikáns javulásához vezetett, viszont figyelembe kell venni, hogy a hozzáadott RT mértékére vonatkozó adatok hiányoznak ebből a vizsgálatból [451]. A kismedencei nyirokcsomókra és a prosztata daganatágyra kiterjedő sugárterápiát kell alkalmazni [753, 754, 758, 759]. Az irodalom szisztematikus áttekintése szerint az ADT-vel vagy anélkül végzett RT jobb túléléssel járt a lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő és több pozitív csomóval rendelkező férfiak esetében [760].

Egy többközpontú kohorsz vizsgálat retrospektív adatai (1491 pN1-es beteg RP után) 8,2 éves medián követési idővel, a tartós PSA-emelkedést mutató betegek kizárása után az adjuváns RT esetében az összhalálozási kockázat szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a korai SRT esetében (p = 0,04, HR: 0,66). Nem állnak rendelkezésre az ADT nélküli adjuváns EBRT-ban részesített, pN1 státuszú betegekre vonatkozó adatok [761].

A pN1 stádiumú betegek megfigyelése radikális prostatectomia és kiterjedt nyirokcsomó eltávolítás után.

Több retrospektív vizsgálat és egy szisztematikus áttekintés foglalkozott a pN1 stádiumú PCa-ban szenvedő betegek kezelésével az RP után [731, 753, 754, 760, 762]. A korlátozott nyirokcsomó-érintettséget (1–2 pozitív LN) mutató betegek egyik alcsoportjánál kedvező onkológiai kimeneteleket figyeltek meg, így ez a csoport nem igényelt további kezelést.

209 pN1 stádiumú, egy vagy két pozitív nyirokcsomóval rendelkező beteg elemzése szerint 37%-uk metasztázismentes maradt a 60,2 hónapos medián utánkövetés során, anélkül, hogy salvage kezelést igényelt volna [762]. Touijer és munkatársai 369, pozitív nyirokcsomókkal rendelkező betegek (40 adjuváns kezeléssel és 329 adjuváns kezelés nélkül)

eredményeiről számoltak be, és egy többváltozós elemzésben kimutatták, hogy a magasabb patológiai kategória és a legalább 3 pozitív nyirokcsomó szignifikánsan összefüggött a BCR fokozott kockázatával [731]. Az adjuváns kezelésben nem részesülő pN1 stádiumú betegeknél a biokémiai relapszusmentes túlélés aránya 4 év után 43%, illetve 10 év után 28% volt [760]. A CSS-arány 5 év után 78%, 10 év után pedig 72% volt. E betegek többségét a műtétet követően megfigyelés alatt tartották, kedvező betegségjellemzőkkel rendelkeztek, és 63%-uknak csak egy pozitív nyirokcsomója volt [760]. A kezdeti megfigyelés, majd a relapszus idején korai salvage kezelés biztonságos megoldást jelenthet bizonyos, alacsony betegségteherrel jellemezhető betegek esetében [760].

Útmutatás az adjuváns kezeléshez pN0 és pN1 stádiumú betegség esetén radikális prostatectomia után. [202]

Ajánlás264
Nem javasolt adjuváns ADT pN0 stádiumú betegeknek. (erős)

Ajánlás265
pN0 és kedvezőtlen patológiai jellegek esetén (ISUP 4–5. fokozatú csoport és pT3 pozitív széllel vagy anélkül) javasolt az adjuváns IMRT/VMAT+IGRT. (erős)

Az ePLND-t követően pN1 stádium esetén három kezelési lehetőség alkalmazható a nyirokcsomó-érintettség jellemzői alapján:

Ajánlás266
Alkalmazható adjuváns ADT. (gyenge)

Ajánlás267
Alkalmazható adjuváns ADT IMRT/VMAT + IGRT-val együtt. (gyenge)

Ajánlás268
Alkalmazható követés (várakozó figyelés), ha ≤2 nyirokcsomó érintett és a PSA <0,1 ng/ml. (gyenge)

Útmutatás palliatív kezeléshez prosztatarák esetén

Figyelő várakozás (WW) lokalizált prosztatarák esetén

Ajánlás269
A helyi kuratív kezelésre nem alkalmas, tünetmentes, rövid várható élettartamú betegeknek WW javasolt. (erős)

Figyelő várakozás lokálisan előrehaladott prosztatarák esetén

Ajánlás270
ADT-monoterápiara épülő halasztott kezelés alkalmazható olyan M0 stádiumú tünetmentes betegeknek, akiknél a prosztataspecifikus antigén (PSA) duplázódási ideje >12 hónap, a PSA <50 ng/ml és jól differenciált daganatuk van és akik visszutasítják vagy nem kaphatnak valamilyen okból semmilyen lokális kezelést. (gyenge)

A posztoperatív RT és/vagy ADT hatása a perzisztáló PSA-t mutató betegeknél
Az SRT előnyei a perzisztáló PSA-emelkedést mutató betegeknél az RKV-ok hiánya miatt továbbra is tisztázatlanok, azonban úgy tűnik, hogy a tartósan mérhető PSA-t mutató férfiak gyengébb eredményeket érnek el, mint az RT-ban részesülő BCR-es férfiak.
Preisser és munkatársai a tartós PSA-emelkedést mutató, SRT-ban részesülő betegek onkológiai kimenetelét hasonlították össze azokéval, akik nem részesültek SRT-ban [452]. A tartós PSA-emelkedést mutató betegek alcsoportjában az SRT-ban részesített, illetve ebben nem részesített betegek közötti 1:1 arányú, hajlandósági pontszám szerinti párosítást követően az OS-arány 10 évvel az RP után a teljes kohorszban sorrendben 86,6%, illetve 72,6% (p <0,01), a pozitív sebészi szélekkel rendelkező betegeknél 86,3%, illetve 60,0% (p = 0,02), pT3b betegség esetén

77,8%, illetve 49,0% (p <0,001), ISUP 1. fokozatú betegség esetén 79,3%, illetve 55,8% (p <0,01), míg pN1 betegség esetén 87,4%, illetve 50,5% (p <0,01) volt. Ezen túlmenően az SRT, illetve az RT nélküli kezelés esetében a CSS-arány 10 évvel az RP-t követően a teljes kohorszban sorrendben 93,7%, illetve 81,6% (p <0,01), a pozitív sebészi szélekkel rendelkező betegeknél 90,8%, illetve 69,7% (p = 0,04), pT3b betegség esetén 82,7%, illetve 55,3% (p <0,01), ISUP 1. fokozatú betegség esetén 85,4%, illetve 69,7% (p <0,01), míg pN1 betegség esetén 96,2%, illetve 55,8% (p <0,01) volt. Többváltozós modellekben az 1:1-hez, hajlandósági pontszám szerinti párosítást követően az SRT alacsonyabb halálozási kockázattal (HR: 0,42, p = 0,02) és alacsonyabb rákspecifikus halálozással (HR: 0,29, p = 0,03) járt együtt. Az SRT-ban részesített, tartós PSA-emelkedést mutató betegek túlélési eredményei azt sugallják, hogy előnyük származik a kezelésből, de az eredmények gyengébbek, mint a BCR-t tapasztaló férfiak esetében [763].

Számos vizsgálatból egyértelmű, hogy a rossz kimenetelt az RT előtti PSA-szint, az ISUP ≥4. fokozat jelenléte az RP szövettani vizsgálatában és a pT3b stádiumú betegség határozza meg [453, 765-770]. Fossati és munkatársai azt állítják, hogy csak azoknak a férfiaknak származik szignifikáns előnyük a kezelésből, akiknél a PSA-értéke az RP után tartósan mérhető marad és ISUP ≤3. fokozat van jelen [769], bár ezt Preisser és munkatársai nem támasztják alá [452]. A jelenlegi adatok nem teszik lehetővé egyértelmű kezelési döntések meghozatalát.

Az ADT hozzáadása javíthatja a PFS-t [764]. Choo és munkatársai a 2 éves ADT-nak a prosztataágyra irányuló azonnali RT-hoz való hozzáadását vizsgálták olyan betegeknél, akik T3 (pT3) stádiumban voltak és/vagy akiknél a sebészi szél pozitív volt az RP után [764]. A 78 bevont beteg közül 29-nél volt megfigyelhető tartós posztoperatív PSA-emelkedés. A relapszusmentes arány 85% volt 5 év után, illetve 68% 7 év után, ami jobb volt, mint az EORTC vizsgálat posztoperatív RT-csoportjában 5 év után kapott 74%-os progressziómentes arány, illetve a SWOG vizsgálat hasonló csoportjában 5 év után megfigyelt 61%-os arány; ezekbe a csoportokba olyan betegek tartoztak, akiknél a PSA nem volt mérhető az RP után [734, 735]. A tartós posztoperatív PSA-emelkedést mutató betegek az EORTC vizsgálatban a kohorsz körülbelül 50%-át, illetve a SWOG vizsgálatban a kohorsz 12%-át tették ki.

Az ARO 96–02 prospektív RKV-ban a perzisztens PSA-emelkedést mutató 74 beteg (20%) csak azonnali SRT-t kapott (66 Gy a protokoll szerint [C kar]). A 10 éves klinikai relapszusmentes túlélés 63% volt [453]. A GETUG-22 vizsgálat, amely az RT-t és az RT + rövid távú ADT kombinációt hasonlította össze az RP utáni tartós PSA-emelkedés (0,2–2,0 ng/ml) esetén, a kombinált kezelés jó tolerálhatóságáról számolt be. Az onkológiai végpontokat még nem tették közzé [770].

Két, a tartós PSA-emelkedéssel foglalkozó szisztematikus áttekintés megerősítette a PSA-emelkedés tartóssága és a rossz onkológiai kimenetel közötti szoros összefüggést [771, 772]. Ploussard és munkatársai arról is beszámolnak, hogy az SRT jobb túlélési eredményeket biztosít, bár a rendelkezésre álló bizonyítékok alacsony szintűek [772].

Következtetések

A rendelkezésre álló adatok azt sugallják, hogy az RP után is tartós PSA-emelkedést mutató betegeknek előnyük származhat a korai, agresszív multimodális kezelésből, azonban a prospektív RCT-vizsgálatok hiánya megnehezíti az egyértelmű ajánlások megfogalmazását.

A tartós PSA-emelkedés kezelésére vonatkozó ajánlások radikális prostatectomia után

Ajánlás271

prosztataspecifikus membrán antigénalapú pozitron emissziós tomográfiás vizsgálat (PSMA PET) alkalmazható a műtét után tartósan >0,2 ng/ml-es PSA-értékkel rendelkező férfiaknak, ha az eredmények befolyásolják a későbbi kezelési döntéseket. (gyenge)

Ajánlás272

Az áttétet nem mutató férfiaknál alkalmazható salvage sugárterápia és kiegészítő hormonkezelés. (gyenge)

5.3.5. A relapszus kezelése lokális kuratív kezelés után

Az RP vagy RT után a PSA relapszusok kezelésének időzítése és módja a korlátozott bizonyítékok alapján továbbra is vitatott kérdés.

A radikális prostatectomiát követő PSA relapszus kezelése

A radikális prostatectomiát követő PSA relapszus esetén alkalmazott salvage sugárterápia (cTxcN0M0, PET/CT nélkül).

A korai SRT a gyógyulás lehetőségét biztosítja azon betegek számára, akiknél a PSA-érték a radikális prostatectomia után emelkedik. Boorjian és munkatársai arról számoltak be, hogy az SRT 75%-kal csökkentette a szisztémás progresszió kockázatát, amikor 856 SRT-val kezelt és 1801 SRT-val nem kezelt beteget hasonlítottak össze [773]. A RAVES vizsgálat, illetve a RADICAL vizsgálat, amelyek az RP után alkalmazott SRT-t értékelték 0,1–0,2 ng/ml-t meghaladó PSA-értékkel rendelkező betegeknél, 5 éves BCR-mentes állapotot, illetve 88%-os BCR-mentes túlélési arányt mutattak ki [741,774]. A PSA-szint a BCR idején prognosztikusnak bizonyult [773]. A PSA-szint >0,5 ng/ml-re való emelkedése előtt kezelt betegek több mint 60%-ánál a PSA-szint nem mérhető szintre esik [775–778], ami ~80%-os esélyt jelent arra, hogy 5 évvel később progressziómentesek legyenek [779]. Egy retrospektív elemzés, amelyben 635 beteg vett részt, akiket RP után nyomon követtek, illetve akiknél BCR és/vagy helyi kiújulás következett be, és a BCR-t követő 2 évben nem kaptak salvage kezelést (n = 397) vagy csak salvage RT-ban (n = 160) részesültek, azt mutatta, hogy a salvage RT a PCa-specifikus túlélés háromszoros növekedésével járt azokhoz képest, akik nem kaptak salvage kezelést (p <0,001). A salvage RT elsősorban a rövid PSA-DT-vel rendelkező betegeknél bizonyult hatékonynak [780].

Az EAU BCR definíciói külső validálására már sor került, és hasznosak lehetnek az egyénre szabott kezelési döntések meghozatalában [781]. A salvage RT indikációja ellenére az EAU BCR „alacsony kockázatú" csoport számára továbbra is lehetséges marad a „várjunk, majd meglátjuk" (watchfull waiting) stratégia [454, 782]. Az áttekintést lásd a 25. táblázatban.

Bár a biokémiai progresszió ma már a PCa kiújulásának egyik széles körben elfogadott alternatív markere, a metasztatikus betegség, a betegségspecifikus túlélés és az OS jelentősebb végpontok a klinikai döntéshozatal szempontjából. Az RP-t követő BCR hatásával foglalkozó szisztematikus áttekintés és metaanalízis szerint az SRT kedvező hatással van az OS-re és a PCa-specifikus mortalitásra. Az SRT-t elsősorban azoknál a betegeknél kell elkezdeni, akiknél a PSA gyors kinetikát mutat az RP után, és a PSA határérték 0,4 ng/ml [782]. Az RKV-ok összevont adatainak nemzetközi, több intézmény bevonásával végzett elemzése arra utal, hogy az OS-re gyakorolt hatás tekintetében az áttétmentes túlélés a legfontosabb alternatív végpont [784, 785]. A 26. táblázat összefoglalja az SRT után használt klinikai végpontokkal kapcsolatos legújabb vizsgálatok eredményeit.

Ajánlás273

RP után rövid duplázódási idővel emelkedő PSA esetén (BCR) SRT javasolt. (erős) [782, 784, 785]

25. táblázat: A prostatectomia utáni salvage sugárterápiával kapcsolatos vizsgálatok, a salvage sugárterápia előtti PSA-szint szerint csoportosítva* (cTxcN0M0, without PET/CT) [202]

Vizsgálat	n	Medián FU (hó)	pre-SRT PSA (ng/ml) medián	RT dózis ADT	bNED/PFS (év)	5 éves eredmények
Bartkowiak és munkatársai 2018 [785]	464	71	0,31	66,6 Gy	54% (5,9)	73%, illetve 56%, PSA <0,2, illetve ≥0,2 ng/ml p <0,0001
Soto és munkatársai 2012 [786]	441	36	<1 (58%)	68 Gy 24% ADT	63/55% (3) ADT/nincs ADT	44/40% ADT/nincs ADT p <0,16
Stish és munkatársai 2016 [775]	1106	107	0,6	68 Gy 16% ADT	50% (5) 36% (10)	44%, illetve 58%, PSA ≤0,5 illetve >0,5 ng/ml p <0,001

Vizsgálat	n	Medián FU (hó)	pre-SRT PSA (ng/ml) medián	RT dózis ADT	bNED/PFS (év)	5 éves eredmények
Tendulkar és munkatársai 2016 [787]	2460	60	0,5	66 Gy 16% ADT	56% (5)	Pre-SRT PSA 71% 0,01–0,2 ng/ml 63% 0,21–0,5 ng/ml 54% 0,51–1,0 ng/ml 43% 1,01–2,0 ng/ml 37% >2,0 ng/ml p <0,001

**Az androgén-deprivációs terápia befolyásolhatja a „betegségre utaló biokémiai bizonyítékok hiánya (biochemically no evidence of disease, bNED)" vagy a „progressziómentes túlélés" kimenetelét. Az összehasonlítások megkönnyítése érdekében a Kaplan-Meier-diagramokból leolvasott 5 éves bNED/PFS-értékeket vették figyelembe.*
ADT = androgén-deprivációs terápia; bNED = a betegségre utaló biokémiai bizonyítékok hiánya; FU = utánkövetés; hó. = hónap; n = a betegek száma; PFS = progressziómentes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén; SRT = salvage sugárterápia.

26. táblázat: Az SRT-t követő klinikai végpontokról beszámoló legújabb vizsgálatok (cTxcN0M0, PET/CT nélkül) (a bevont betegek többsége nem kapott ADT-t) [202]

Vizsgálat	n	Medián FU (hó)	Kezelés	Kimenetel
Bartkowiak és munkatársai 2018 [785]	464	71	66,6 (59,4–72) Gy nincs ADT	5,9 év, OS SRT utáni PSA <0,1 ng/ml 98% SRT utáni PSA ≥0,1 ng/ml 92% p = 0,005
Jackson és munkatársai 2014 [788]	448	64	68,4 Gy nincs ADT	5 év, DM SRT utáni PSA <0,1 ng/ml 5% SRT utáni PSA ≥0,1 ng/ml 29% p <0,0001 5 év, DSM SRT utáni PSA <0,1 ng/ml 2% SRT utáni PSA ≥0,1 ng/ml 7% p <0,0001 OS SRT utáni PSA <0,1 ng/ml 97% SRT utáni PSA ≥0,1 ng/ml 90% p <0,0001
Stish és munkatársai 2016 [775]	1106	107	68 (64,8–70,2) Gy 39% 2D kezelés tervezve beleértve 16% ADT	5 és 8,9 év, DM SRT: PSA <0,5 ng/ml 7% és 12% SRT: PSA >0,5 ng/ml 14% és 23% p <0,001 5 és 8,9 év, DSM SRT: PSA <0,5 ng/ml < 1% és 6% SRT: PSA >0,5 ng/ml 5% és 10% p = 0,02 5 és 8,9 év, OS SRT: PSA<0,5 ng/ml 94% és 86% SRT: PSA >0,5 ng/ml 91% és 78% p = 0,14

Vizsgálat	n	Medián FU (hó)	Kezelés	Kimenetel
Tendulkar és munkatársai 2016 [787]	2460	60	66 (64,8–68,4) Gy beleértve 16% ADT	10 éves DM (19% minden betegnél) Pre-SRT PSA 9% 0,01–0,2 ng/ml 15% 0,21–0,5 ng/ml 19% 0,51–1,0 ng/ml 20% 1,01–2,0 ng/ml 37% >2,0 ng/ml p <0,001

AADT = androgén-deprivációs terápia; DM = távoli metasztázis; DSM = betegségspecifikus mortalitás; FU = utánkövetés; hó. = hónap; n = betegek száma; OS = teljes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén; SRT = salvage sugárterápia.

Androgén-deprivációs terápiával kombinált salvage sugárterápia (cTxcN0, PET/CT nélkül)

Az RTOG 9601 vizsgálat adatai mind a CSS, mind az OS előnyére utalnak, ha az SRT-t 2 év bikalutamid (150 mg naponta) kezeléssel egészítették ki [789]. A GETUG-AFU 16 vizsgálat szerint a 6 hónapos LHRH-analóg kezelés jelentősen javítja a 10 éves BCR-t, a biokémiai PFS-t és kisebb mértékben a metasztázismentes túlélést. A goszerelinnel vagy placebóval kombinált SRT is hasonló DSS és OS arányt mutatott [790]. A 27. táblázat e két RKV áttekintését tartalmazza.

Ezek az RKV-ok alátámasztják az ADT hozzáadását az SRT-hez. Ezen adatok értelmezésekor azonban nem szabad elfelejteni, hogy az RTOG 9601 vizsgálatban elavult sugárdózist (<66 Gy) és technikát alkalmaztak. A beteg kockázati profiljával kapcsolatos kérdés az, hogy kell-e kombinált kezelést ajánlani vagy sem; az optimális kombinációt (LHRH vagy bikalutamid) egyelőre nem dolgozták ki. Az EAU BCR kockázati osztályozása útmutatást nyújthat e tekintetben [781, 782].

Az említett RKV-ok közül az egyik az OS javulásáról (RTOG 96–01), a másik pedig metasztázismentes túlélés javulásáról számolt be, de az utánkövetéssel és a kockázati mintázatokkal kapcsolatos módszertani eltérések miatt egyelőre nem egyértelmű, hogy mely betegeknek, milyen típusú ADT-t és mennyi ideig kellene ADT-t kapniuk. Azoknak a férfiaknak, akiknél magas a további progresszió kockázata (például PSA >0,7 ng/ml és GS >8), előnyük származhat a 2 éves ADT-val kombinált SRT kezelésből; az alacsonyabb kockázatú betegeknél (például PSA <0,7 ng/ml és GS <= 8) a 6 hónapig tartó ADT-val kombinált SRT is elegendő lehet. Az alacsony kockázati profillal rendelkező férfiaknál (PSA <0,5 ng/ml és GS <8) elég, ha csak SRT-t kapnak. A 0,61–1,5 ng/ml-es PSA-értékkel rendelkező férfiakon (n = 253) végzett részelemzés szerint az antiandrogén-kezelés az OS javulásához vezetett (HR: 0,61, 95%-os KI: 0,39–0,94). A korai SRT-ban részesülőknél (0,6 ng/ml-es PSA, n = 389) az OS nem javult (HR: 1,16, 95%-os KI: 0,79–1,70), megnőtt az egyéb okból bekövetkező halálozás kockázata (alelosztás HR: 1,94, 95%-os KI: 1,17–3,20, p = 0,01), és megnőtt a késői 3–5. fokozatú cardialis és neurológiai mellékhatások esélye (OR: 3,57, 95%-os KI: 1,09–15,97, p = 0,05). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az SRT előtti PSA-szint prognosztikai biomarker lehet az antiandrogén-kezelés eredménye szempontjából. A késői SRT-ban részesülő betegeknél (PSA >0,6 ng/ml) a hormonterápia jobb kimenetellel társult. A korai SRT-ban részesülő férfiaknál (PSA <0,6 ng/ml) a hosszú távú antiandrogén-kezelés nem járt együtt az OS javulásával [791].

Egy áttekintés, amely a HT és az SRT kombinációjának előnyeivel foglalkozott, azt javasolta, hogy a betegek kockázati csoportosítását az SRT előtti PSA-érték (<0,5, 0,6–1, >1 ng/ml), a sebészi szélek állapota és az ISUP fokozat alapján kell végezni a kezelés egyénre szabásának érdekében [792]. Egy 525 beteg bevonásával végzett, retrospektív, multicentrikus vizsgálatban az egyidejű ADT alkalmazása csak az agresszívebb betegségjellemzőkkel rendelkező betegeknél (pT3b/4 és ISUP >4. fokozat vagy pT3b/4 és 0,4 ng/ml-es PSA a korai SRT kezeléskor) járt együtt a távoli áttétképződés csökkenésével [793]. Hasonlóképpen, egy 1125 beteg bevonásával végzett retrospektív elemzésben a ≥pT3b stádium, a GS ≥8 pontszám és az SRT-kezeléskor mért >5 ng/ml-es PSA-szint a klinikai kiújulás kockázati tényezői voltak. A hosszú távú ADT szignifikáns hatását a ≥2 kedvezőtlen jellemzővel rendelkező betegeknél figyelték meg. Az egyetlen kockázati tényezővel rendelkező betegek esetében a rövid távú HT elegendő volt, míg a kockázati tényezők nélküli betegeknek nem származott előnyük a kísérő ADT-ből [794].

Ajánlás274

BCR esetén kockázati csoport függvényében a RT mellé 6 hónap ADT vagy 2 év bicalutamid kezelés javasolt. (erős) [789, 790]

27. táblázat: Randomizált, kontrollált vizsgálatok, amelyekben a salvage sugárterápia és az androgén-deprivációs terápia kombinációját hasonlították össze az önmagában adott salvage sugárterápiával [202]

Vizsgálat	n	Kockázati csoportok	Medián FU (hó)	Kezelés	Kimenetel
GETUG-AFU 16 2019 [790]	369 RT + ADT 374 RT	ISUP fokozat <2/3 89% ISUP fokozat ≥4 11% cN0	112	66 Gy + 6 hó. GnRH analóg 6 hó. 66 Gy	**10 év** **PFS: RT + ADT, 64%** **PFS: RT, 49%** p <0,0001 **MFS: RT + ADT, 75%** **MFS: RT, 69%** p = 0,034
RTOG 9601 2017 [789]	384 RT + ADT 376 RT	pT2 R1, pT3 cN0	156	64,8 Gy + bikalutamid 24 hó. 64,8 Gy+ placebo	**12 év** **kumulatív DM** **RT + ADT: 14%** **RT + placebo: 23%** p = 0,005 **OS** **RT + ADT: 76%** **RT + placebo: 71%** p = 0,04 **DSM** **RT + ADT: 5,8%** **RT + placebo: 13,4%** p <0,001

AADT = androgén-deprivációs terápia; DM = távoli metasztázis; DSM = betegségspecifikus mortalitás; PFS = progressziómentes túlélés; FU = utánkövetés; GnRH = gonadotropin felszabadító hormon; MFS = metasztázismentes túlélés; OS = teljes túlélés; PFS = progressziómentes túlélés; hó. = hónap; n = a betegek száma; RT = sugárterápia.

Céltérfogat, dózis, toxicitás

Számos kísérlet történt a PCa „klinikai céltérfogatok" [795-798], illetve a normál szöveti toxicitások által veszélyeztetett szervek közös jellemzőinek meghatározására [799]. A technikák és a dózisokra vonatkozó korlátozások közötti eltérések miatt azonban még nem sikerült elfogadható konszenzusra jutni. A teljes kismedencei SRT-ban (± ADT) részesülő betegek esetében kedvező hatásról számoltak be a biokémiai PFS, de nem az áttétmentes túlélés tekintetében, bár ezeket a lehetséges mellékhatásokkal szemben kell mérlegelni [800].

Az optimális SRT-dózisról nincsenek egyértelmű adatok. Ennek a prosztata daganatágy (± az ondóhólyagok alapja) esetében legalább 64 Gy-nek kell lennie az RP utáni patológiai stádiumtól függően [746, 801, 802]. Egy szisztematikus áttekintésben az SRT előtti PSA-szint és az SRT dózis egyaránt korrelált a BCR-rel, és kimutatták, hogy a relapszusmentes túlélés 0,1 ng/ml-es PSA-szintenként 2,4%-kal csökkent, illetve 1 Gy dózisonként pedig 2,6%-kal javult, ami arra utal, hogy a 70 Gy feletti kezelési dózist a lehető legalacsonyabb PSA-szint mellett kell alkalmazni [803]. Úgy tűnik, hogy a biokémiai progresszió, az áttétképződés és az összhalálozás kockázatát a pT stádium, a szélek állapota és az ISUP fokozat, valamint az SRT-kor mért PSA-szint kombinációja határozza meg [738, 804, 805]. Egy 894, negatív nyirokcsomókkal rendelkező PCa-betegen végzett vizsgálatban a 64 Gy és >74 Gy közötti dózisokat tizenkét kockázati csoportba sorolták, amelyeket az SRT előtti <0,1, 0,1–0,2, 0,2–0,4 és >0,4 ng/ml-es PSA kategóriák, valamint az ISUP <1. vs. 2/3 vs. >4.fokozatok alapján határoztak meg [806]. A frissített Stephenson nomogramok az SRT és az ADT dózisát a biokémiai relapszus és a távoli áttétképződés prediktív tényezőjeként veszik figyelembe [787].

Nemrégiben két RKV-t tettek közzé (28. táblázat). A SAKK-vizsgálatban [746] a betegek 57%-ánál, a kínai vizsgálatban [807] pedig minden betegnél IMRT-t és IGRT-t alkalmaztak. Egyetlen betegnél sem végeztek PSMA PET/CT-t a randomizálás előtt. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban a „biokémiai progressziómentesség" volt, amely nem javult szignifikánsan a magasabb dózisokkal. A kínai vizsgálatban azonban egy alcsoportelemzés szignifikáns

javulást mutatott e végpont tekintetében a Gleason 8–10 tumorral rendelkező betegek esetében (79,7% vs. 55%, p = 0,049). Ebben a vizsgálatban a betegeket ART-val vagy SRT-val kezelték, és a betegek száma viszonylag kicsi volt (n = 144). Jelenleg nehéznek tűnik végleges következtetéseket levonni az optimális teljes RT-dózisra vonatkozóan, és meg kell várni a hosszabb utánkövetés eredményeit.

28. táblázat: Az ADT nélküli és PET-CT nélküli SRT dózisemelését értékelő randomizált vizsgálatok [202]

Vizsgálat	n	PCa állapota	Sugárterápia dózis	FU (medián)	Kimenetel	Eredmények
SAKK 09/10 vizsgálat, 2021 [746]	350	pT2a-3b R0–R1 pN0 vagy cN0 Post-op PSA: nem kimutatható (<0,1 ng/ml) vagy perzisztens (>0,1 ng/ml <0,4 ng/ml)	64 Gy vs.70 Gy ADT nem megengedett VMAT + IGRT: 57% 3-D tervezés: 43%	6,2 év	Elsődleges végpont: FFBP	**6 év, FFBP: 62%, illetve 61%** **OS: nincs különbség** **Késői mellékhatások:** **GI 2. fokozat: 7,3%, illetve 20%** **GI 3. fokozat: 4,2%, illetve 2,3%** p-érték a ≥2/3. fokozatra: 0,009
III. fázisú vizsgálat Qi X és munkatársai 2020 [807]	144 ART: 33% SRT: 67%	pT2–4 R0-R1 pN0 vagy cN0 Med. PSA pre-RT: 0,2 ng/ml	66 Gy, illetve 72 Gy Minden beteg VMAT + IGRT ADT nem megengedett Magas kockázat (pT3–4 , GS: 8–10, PSA >20 ng/ml): egész medence RT: 126 (87,5%)	49 hó.	Elsődleges végpont: FFBP	**4 év, FFBP: 75,9%, illetve 82,6%** (p >0,05) **Magas kockázat (GS: 8–10): 55,7%, illetve 79,7%** p <0,049) **Késői mellékhatások: GI + GU 2. fokozat p >0,05** **Nincs 3. fokozat**

ADT = androgén-deprivációs terápia; ART = adjuváns sugárkezelés; FFBP = biokémiai progressziótól való mentesség; GI = gastrointestinalis; GU = genito-urinális; Gy: Gray; IGRT = képvezérelt sugárterápia; hó = hónap; n = a betegek száma; PSA = prosztata-specifikus antigén; RT = sugárterápia; SRT = salvage sugárterápia; vs. = versus; VMAT = volumetrikus modulált ívterápia.

A salvage RT toxicitással jár. Egy 464, átlagosan 66,6 (max. 72) Gy dózisú SRT-ban részesülő betegről készült beszámoló szerint az esetek 4,7%-ában jeleztek 2. fokozatú akut toxicitást mind a GI, mind a GU rendszer tekintetében. Két férfinál a 3. fokozatú késői GI mellékhatást észleltek, de összességében nem fordult elő a GU-traktust érintő súlyos toxicitás. 2. fokozatú késői szövődmények 4,7%-ban (GI traktus), illetve 4,1%-ban (GU traktus) fordultak elő, és a betegek 4,5%-ánál mérsékelt húgycsőszűkület alakult ki [785].

Egy SRT dózisemeléssel kapcsolatos RKV-ban (n = 350) 64 Gy dózissal a betegek 13,0%-ánál 2. fokozatú, 0,6%-ánál pedig 3. fokozatú akut GU toxicitást, valamint 70 Gy dózissal a betegek 6,6%-ánál 2. fokozatú, 1,7%-ánál pedig 3. fokozatú akut GU toxicitást figyeltek meg. A 64 Gy dózissal a betegek 16,0%-ánál 2. fokozatú, 0,6%-ánál pedig 3. fokozatú GI toxicitást, valamint 70 Gy dózissal a betegek 15,4%-ánál 2. fokozatú, 2,3%-ánál pedig 3. fokozatú GU toxicitást figyeltek meg. Késői hatásokról még nem számoltak be [808, 809]. A késői 2. és 3. fokú GI toxicitás jelentősen nőtt a magasabb dózisokkal, de az életminőségben nem volt szignifikáns különbség. Ebben a vizsgálatban azonban a végbélfallal kapcsolatos dóziskorlátozások meglehetősen megengedőek voltak, és a betegek 44%-ánál elavult 3D-technikát alkalmaztak [746].

A 72 Gy feletti és/vagy legfeljebb 76 Gy medián dózisemeléssel egyértelműen nő a súlyos mellékhatások, különösen az urogenitális tünetek aránya, még az újabb tervezési és kezelési technikák mellett is [810, 811]. Konkrétan a 3D-CRT-val összehasonlítva, az IMRT a 2. fokozatú GI toxicitás 10,2%-ról 1,9%-ra való csökkenésével járt együtt (p = 0,02), de nem volt differenciáló hatása a viszonylag gyakori GU toxicitásra (5 év, 3D-CRT: 15,8% vs. IMRT: 16,8%)

[810]. Mindemellett egy, 66 Gy-t és 72 Gy-t összehasonlító RCT-vizsgálatban, amelyben minden betegnél IMRT + IGRT kombinációt alkalmaztak (n = 144), nem mutattak ki szignifikáns különbséget a GI és GU toxicitás tekintetében [807]. A 76 Gy medián dózisú salvage IMRT után azonban a 2–3. fokozatú toxicitás 5 éves kockázata 22%-ra emelkedett a GU, illetve 8%-ra a GI tünetek tekintetében [824]. Azoknál a betegeknél, akik esetében nem készült PET/CT, legalább 64 Gy és legfeljebb 72 Gy dózis javasolható [785, 808].

Ajánlás275

A SRT dózisa a tumorágyra 64--66 Gy között javasolt Gleason score 6–7-es és 70–72 Gy között javasolt Gleason score 8–10-es tumoroknál. (gyenge)

Salvage RT ADT-val vagy anélkül (cTx CN0/1) (PSMA PET/CTvel)

Egy prospektív, multicentrikus vizsgálatban, amelybe 323 BCR-ban szenvedő beteget vontak be, a PSMA PET/CT a betegek 62%-ánál változtatta meg a kezelési szándékot a hagyományos stádiummeghatározáshoz képest. Ez annak volt köszönhető, hogy jelentősen csökkent azon férfiak száma, akiknél a betegség kiújulásának helye ismeretlen volt (77% vs. 19%, p <0,001), és jelentősen nőtt azon férfiak száma, akik metasztatikus betegségben szenvedtek (11% vs. 57%) [812]. Egy prospektív vizsgálatban, amelyben 119 BCR-ban szenvedő, alacsony PSA-értékkel (<0,5 ng/ml) rendelkező beteg vett részt, a betegek 30,2%-ánál számoltak be a tervezett kezelés megváltoztatásáról [813]; a végső kimenetelre gyakorolt hatásra vonatkozóan azonban nincsenek adatok. Egy másik prospektív vizsgálat 272, RP után korai biokémiai relapszusban szenvedő PCa-betegnél kimutatta, hogy a ^{68}Ga-PSMA-ligandum PET/CT segítségével alacsony PSA-értékek (0,2–1 ng/ml) esetén személyre lehet szabni a további terápiás döntéseket (például helyi vs. szisztémás kezelés) [814].

Az egyik egyközpontos vizsgálatban retrospektíven értékelték 164 férfi adatait, akiknél a PSA-szint emelkedése miatt PSMA PET/CT-t végeztek az RP után, amikor a PSA-szint <0,5 ng/ml volt. A negatív PSMA PET/CT-vel rendelkező, salvage RT-ban részesülő férfiak 85%-a (27-ből 23) reagált a kezelésre, szemben a nem kezelt betegek 65%-ánál (34-ből 22) tapasztalt további PSA-emelkedéssel. A 99 férfi közül 36-nál a betegség a PSMA-n a prosztata fossa-ra korlátozódott; ebből 83% (36-ból 29) reagált a salvage RT-re [815]. Így a PSMA PET/CT lehetővé teszi a betegeknek a salvage RT kezelésre jól (negatív lelet vagy a prosztatára korlátozódó kiújulás), illetve nem megfelelően (pozitív nyirokcsomók vagy távoli áttét) reagáló csoportba történő besorolását. Mivel nincsenek prospektív III. fázisú adatok (különösen nem a PCa-specifikus túlélésre vagy OS-re vonatkozóan), ezeket az eredményeket meg kell erősíteni, mielőtt ajánlásokat lehetne megfogalmazni.

Egy II/III. fázisú, egy központban végzett, nyílt RKV (EMPIRE-1) a ^{18}F-fluciklovin PET/CT szerepét értékelte a salvage RT-hez használt hagyományos képalkotó vizsgálatokhoz képest. Háromszázhatvanöt olyan beteget, akiknél az RP után kimutatható volt a PSA, de a hagyományos képalkotás negatív eredményt mutatott, véletlenszerűen csak a hagyományos képalkotás vagy a hagyományos képalkotás és a PET/CT alapján végzett RT-re osztottak be; a PET/CT csoportból kizárták az M1 betegségben szenvedő betegeket (n = 4). A cN1-es betegeknél a kismedencei nyirokcsomókat sugárterápiával kezelték, de az áttétetekre nem alkalmaztak boost-ot. A medián utánkövetés 3,5 év volt. A korrigált elemzésekben a vizsgálati csoport eredményei szignifikáns összefüggést mutattak az eseménymentes túléléssel (HR: 2,04, 95%-os KI: 1,06–3,93, p=0,0327) [816].

Metasztázis-vezérelt terápia rN+ esetén (PSMA PET/CT-vel)

A radioaktív izotóppal jelzett PSMA PET/CT-t egyre gyakrabban használják diagnosztikai eszközként a metasztatikus betegségteher felmérésére a korábbi végleges terápiát követően BCR-ban szenvedő betegeknél. Egy 30 vizsgálatot és 4476 beteget felölelő áttekintés szerint a stádium újbóli meghatározása során a pozitivitás általános becsült aránya 38% volt a kismedencei nyirokcsomók, illetve 13% a kismedencén kívüli nyirokcsomó-áttétekben [817]. A PSMA PET/CT százalékos pozitivitása a PSA-érték növekedésével bizonyítottan növekedett, a <0,2 ng/ml-es PSA esetén kapott 33%-ról (95%-os KI: 16–51) 45%-ra (39–52), illetve a 0,2–0,49, 0,5–0,99, 1,00–1,99 és >2,00 ng/ml-es PSA alcsoportok esetében sorrendben 59%-ra (50–68), 75%-ra (66–84) és 95%-ra (92–97) [817]. Az áttekintés eredményei a ^{68}Ga-PSMA PET magas szenzitivitására és specificitására utalnak előrehaladott PCa esetén, így a léziónkénti elemzés 75%-os szenzitivitást, illetve 99%-os specificitást mutatott ki.

A helyi kezelést követően relabáló betegek esetében (beleértve a cN+ és az erősen szelektált M1 stádiumú betegeket is) a metasztázisokra irányuló terápia alkalmazását javasolják, amelynek célja a szisztémás kezelés késleltetése. A PET/CT-vel az RP után detektált nodális oligo-recidiváló PCa metasztázis-vezérelt terápiával (metastasis-directed therapy, MDT) történő kezelését egy nagyméretű, több intézmény bevonásával végzett, retrospektív vizsgálatban értékelték (263 beteg részesült MDT-ben, míg a standard ellátásban részesülő 1816 beteg képezte a kontrollcsoportot (3:1-hez

való megfeleltetés)). A metasztázist célzó terápia salvage nyirokcsomó rezekcióból (n = 166) és sztereotaxiás ablatív RT-ből (SABR) állt (n=97). A 70 hónapos medián követés után az MDT-csoport szignifikánsan jobb CSS-t mutatott (5 éves túlélés 98,6% vs. 95,7%, p < 0,01), azonban ezeket az eredményeket óvatosan kell kezelni, mivel ez egy retrospektív vizsgálat volt, amelynek eredményei további validálást igényelnek prospektív vizsgálatokban [818].
Egy másik retrospektív vizsgálatban a SABR-t és az elektív nyirokcsomó-besugárzást (ENRT) hasonlították össze a PET/CT-vel detektált nodális oligo-recidiváló PCa esetén (n = 506 beteg, amiből 365 N1 kismedencei relapszust mutatott). A 36 hónapos medián utánkövetési idő alatt az ENRT (n = 197) a nyirokcsomó-kiújulások jelentős csökkenésével járt a SABR-hez (n = 309) képest (2% vs. 18%), de az ENRT okozta mellékhatások gyakoriságának növekedése árán [819]. Ezeket az eredményeket prospektív vizsgálatokban kell megerősíteni, mielőtt ajánlásokat lehetne megfogalmazni. Ezekben a helyzetekben a SABR csak a prospektív kohorszokban vagy klinikai vizsgálatokban megfelelően kiválasztott betegeknél alkalmazható.
Egy II. fázisú vizsgálat a ^{18}F-DCFPyL PET/MRI és az azt követő MDT után megfigyelt biokémiai választ értékelte. A teljes biokémiai válasz aránya, amelyet a PSA-érték 50%-os csökkenéseként definiáltak, 60% volt, beleértve a teljes biokémiai választ mutató betegek 22%-át is [820].
Phillips és munkatársai beszámoltak az ORIOLE (Observation vs. Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer) II. fázisú klinikai vizsgálat eredményeiről, amelyet olyan hormonérzékeny oligometasztatikus PCa-ban szenvedő betegeknél végeztek, akiket SABR-ra vagy csak megfigyelésre randomizáltak [821]. A vizsgálat elsődleges végpontja a progrediáló betegek aránya volt 6 hónap után. 54 beteget randomizáltak, és a 6 hónapos progresszió a SABR-kezelésben részesülő betegek 19%-ánál, míg a megfigyelésben részesülő betegek 61%-ánál következett be. Egy post-hoc elemzés szerint a PSMA-pozitív betegség teljes konszolidációja csökkentette az új léziók kockázatát 6 hónap után (16% vs. 63%; p = 0,006).
Az relabáló oligometasztatikus hormonérzékeny PCa kimutatására használt, új generációs képalkotó eljárásokról (egésztest MRI és PET kolinnal vagy fluciklovinnal vagy nátrium-fluoriddal vagy PSMA-val) szóló áttekintés igazolta, hogy a PSMA és a kolin PET hozzájárulhat az MDT irányításához [822]. Az ilyen vizsgálatokat azonban továbbra is kísérleti jellegűnek kell tekinteni, mivel nem állnak rendelkezésre az eredmények klinikai jelentőségét bizonyító adatok.

Ajánlás276
Oligometasztatikus PCa-ban metasztázisra irányított sugárkezelés választható. (gyenge)

A sugárterápiát követő PSA relapszusok kezelése
Ezeknél a betegeknél ADT-t vagy helyi salvage terápiát lehet alkalmazni. Egy szisztematikus áttekintés és metaanalízis olyan vizsgálatokat vett figyelembe, amelyek a salvage RP, a salvage HIFU, a salvage krioterápia, az SBRT, a salvage LDR brachyterápia és a salvage HDR brachyterápia hatékonyságát és toxicitását hasonlították össze a primer radikális EBRT után lokálisan kiújuló PCa kezelésében [823]. A vizsgált kimenetel a 2, illetve 5 év után mért BCR-mentes túlélés volt. A relapszusmentes túlélés (RFS) tekintetében nem találtak szignifikáns különbséget az említett kezelési módok között. Az 5 éves RFS a krioterápiával megfigyelt 50% és a HDR brachyterápia, illetve az SBRT után kapott 60% között mozgott. A szerzők arról számoltak be, hogy a súlyos GU toxicitás meghaladta a 21%-ot a HIFU és az RP esetében, míg az ismételt sugárterápia esetén 4,2–8,1% között mozgott. A súlyos GI toxicitásban mutatkozó különbségek szintén az ismételt sugárkezelés, különösen a HDR-brachyterápia jobb hatékonyságára utaltak [823]. Az említett áttekintés módszertani korlátai miatt (a bevont vizsgálatok többsége nem kontrollált, egykaros esetsorozat volt, és az alapvető kimenetelek meghatározásában jelentős heterogenitás mutatkozott) a szóban forgó kezelési lehetőségekkel kapcsolatban rendelkezésre álló bizonyítékok alacsony minőségűek, és nem lehet egyértelmű ajánlásokat megfogalmazni egyik technika választására vonatkozóan sem. Az alábbiakban áttekintjük az egyes technikákkal kapcsolatos legfontosabb megállapításokat.

Ismételt salvage sugárterápia

Salvage brachyterápia a sugárterápia sikertelensége esetén
A HDR vagy LDR brachyterápiára azok a gondosan kiválasztott, primer lokalizált PCa-ban szenvedő, jó PS-sel és jó vizeletürítési funkcióval rendelkező betegek alkalmasak, akiknél a helyi kiújulást szövettanilag igazolták.
Egy szisztematikus áttekintésben a salvage HDR brachyterápiát összesen 16 vizsgálat (4 prospektív), illetve a salvage LDR brachyterápiát 32 vizsgálat (2 prospektív) értékelte, és ezek többségében (>85%) az egész mirigyre kiterjedő brachyterápiát, és nem a fokális kezelést alkamazták [823]. A korrigált összevont elemzés szerint a HDR esetében

a 2 éves BCR-mentes túlélés 77% (95%-os KI: 70–83%), az LDR esetében pedig 81% (95%-os KI: 74–86%) volt. Az 5 éves BCR-mentes túlélési arány az HDR esetében 60% (95%-os KI: 52–67%), az LDR esetében pedig 56% volt (95%-os KI: 48–63%). Amint fentebb említettük, a brachyterápiás technikák alacsonyabb arányban vezetnek súlyos GU toxicitáshoz az RP-hoz vagy a HIFU-hoz képest: ezek aránya a HDR esetében 8% (95%-os KI: 5,1–11%), az LDR esetében pedig 8,1% volt (95%-os KI: 4,3–13%). A súlyos GI toxicitás aránya nagyon alacsony, a HDR esetében 0% (95%-os KI: 0–0,2%), az LDR esetében pedig 1,5% volt (95%-os KI: 0,2–3,4%). A nagy dózisteljesítményű vagy LDR brachyterápia elfogadható toxicitási profillal rendelkező, hatékony kezelési lehetőség. A közzétett vizsgálatok azonban kisméretűek, és valószínűleg nem minden toxicitásról számolnak be. Következésképpen, ezt a kezelést nagy tapasztalattal rendelkező központokban kell felajánlani, ideális esetben randomizált klinikai vizsgálatok vagy prospektív regisztervizsgálatok keretében (lásd 29. táblázat).

A

jánlás277

RT-t követően kialakult lokális relapszus kezelésében a brachyterápia (LDR vagy HDR) alkalmazható gyakorlott centrumokban és munkacsoportokban, lehetőleg prospektív viszgálat keretében. (gyenge)

29. táblázat: A kezeléssel összefüggő toxicitás és a BCR-mentes valószínűség a kiválasztott, legalább 100 beteget magában foglaló salvage brachyterápiás vizsgálatokban [203]

Vizsgálat	Vizsgálati elrendezés	n és BT típus		Medián FU (hó)	Kezelés okozta toxicitás	BCR-mentes valószínűség
Lopez és munkatársai 2019 [824]	multicentrikus retrospektív	75 HDR 44 LDR		52	23,5% késői +3. fokozatú GU	5 év, 71% (95%-os KI: 65,9–75,9%)
Crook és munkatársai 2019 [825]	multicentrikus	100	LDR	54	14% késői G3	n.r.
	prospektív				kombinált GI/GU	
Smith és munkatársai 2020 [826]	egy központban végzett retrospektív	108	LDR	76	15,7%/2,8% késői G3 GU/GI	5 év, 63,1% 10 év, 52%
Lyczek és munkatársai 2009 [827]	egy központban végzett retrospektív	115	HDR	n.r.	12,2%/0,9% késői +3. fokozatú GU/GI	60% 40 hó. után

BT = brachyterápia; KI = konfidencia-intervalum; G = fokozat; GI = gastrointestinalis; GU = genito-urinális; HDR = nagy dózisteljesítményű brachyterápia; LDR = kis dózisteljesítményű brachyterápia; hó. = hónapok; n = a betegek száma; n.r. = nem jelentett.

Salvage sztereotaxiás besugárzás a sugárterápia sikertelensége esetén

Onkológiai eredmények és morbiditás

A sztereotaxiás sugárterápia (SABRT) CyberKnife® vagy linearis gyorsító (LINAC) készüléken, potenciálisan jól alkalmazható új lehetőség az RT után megjelenő helyi kiújulás kezelésére. A SABR-t gondosan kiválasztott, jó IPSS-pontszámmal és jó PS-sel rendelkező, húgycsőobstrukció nélküli betegeknél lehet alkalmazni, akiknél a helyi kiújulást szövettanilag igazolták. Egy metaanalízis és szisztematikus áttekintés során 5, többnyire retrospektív, 206 beteg bevonásával végzett vizsgálatot vettek figyelembe, amelyekben a betegek CyberKnife® vagy LINAC-alapú kezelésben részesültek, és amelyekben megadták a 2 éves RFS becsléseket (61,6%, 95%-os KI: 52,6–69,9%) [823]. Egy retrospektív, multicentrikus vizsgálatban (n=100) a kezelés előtti medián PSA-érték 4,3 ng/ml volt, és a betegek 34%-a 12 hónapig (medián) ADT-t kapott. Minden relapszust biopsziával igazoltak. A betegek kezelését CyberKnife® készülékkel végezték, egyszeri 6 Gy dózissal, 6 napi frakcióban (teljes dózis: 36 Gy). A 30 hónapos medián utánkövetés mellett a becsült 3 éves második BCR-mentes túlélés 55% volt [828].

Egy kisebb retrospektív sorozatban, amelyben 50 beteg vett részt, akiknél a helyi kiújulást szövettanilag igazolták, a salvage előtti medián PSA-érték 3,9 ng/ml volt, és a betegeknek csak 15%-a kapott kiegészítő ADT-t. A becsült

5 éves második BCR-mentes túlélés 60% volt (44 hónapos medián követés), ami azt jelenti, hogy az eredmény hasonló az RP-vel, HIFU-val vagy brachyterápiával kezelt betegek esetében kapotthoz [829]. A 30. táblázat összefoglalja a két nagyobb SABR-sorozat onkológiai és morbiditási eredményeit.

Ajánlás278
RT után kialakult lokális relapszus kezelésében a CyberKnife®-val vagy LINAC-on végzett SABRT alkalmazható, lehetőleg prospektív vizsgálat keretében. (gyenge) [829]

30. táblázat: A kezeléssel összefüggő toxicitás és a BCR-mentes túlélés a legalább 50 beteget magában foglaló SABR brachyterápiás vizsgálatok egy részében [202]

Szerző	Vizsgálati elrendezés	n és RT-típus	Medián FU (hó)	Frakcionáció (SD/TD)	ADT	Kezelési toxicitás	BCR-mentes túlélés
Fuller és munkatársai 2020 [829]	egy központban végzett retrospektív	50 CyberKnife®	44	SD 6,8 Gy TD 34 Gy	7/50	5 év: 8% késői G3+ GU	5 év, 60%
Pasquier és munkatársai 2020 [828]	multicentrikus retrospektív	100 CyberKnife®	30	SD 6 Gy TD 36 Gy	34/100 medián 12 hó.	3 év 2.+ GU 20,8% GI 1%	3 év, 55%

BCR = biokémiai relapszusmentes; FU = utánkövetés; hó. = hónap; n = a betegek száma; RT-típus = a sugárterápia típusa; SD = napi dózis; TD = teljes dózis.

Morbiditás
Egy retrospektív, egyközpontú, 50 egymást követő betegen végzett vizsgálatban jelentős krónikus toxicitást csak a GU rendszerrel kapcsolatban tapasztaltak: az 5 éves +2. fokozatú mellékhatások gyakorisága 17%, a +3. fokozatú mellékhatásoké pedig 8% volt. >1. fokozatú GI toxicitást nem tapasztaltak. Tizenöt beteg közül, akik a salvage SBRT előtt szexuálisan potensek voltak, tizenketten később impotenssé váltak [830]. Egy retrospektív francia (GETUG) multicentrikus vizsgálatban (n = 100) a 3 éves késői +2. fokozatú GU toxicitás gyakorisága 20,8% 13–29%), a +2. fokozatú GI toxicitásé pedig 1% (95%-os KI: 0,1–5,1%) volt [828].

A salvage sztereotaxiás ablatív egésztest-besugárzás összefoglalása
Az eddigi biztató eredmények ellenére a SABR-rel kezelt betegek száma viszonylag korlátozott. Tekintettel a magasabb, ≥2. fokozatú GU mellékhatások arányára, a SABR-t csak válogatott betegeknek szabad felajánlani, tapasztalt központokban, klinikai vizsgálat vagy jól megtervezett prospektív vizsgálat részeként.

Útmutatás a második vonalbeli kezeléshez kuratív kezelés után. [202]

Lokális salvage kezelés biokémiai relapszus (biochemical recurrence, BCR) esetén radikális prostatectomia után

Ajánlás279
Monitorozás (beleértve a PSA-t is) javasolt az EAU beosztás szerinti kis kockázatú BCR-es betegeknek. (PSADT>1 év, ISUP grade <4). (erős)

Ajánlás280
Korai salvage IMRT/VMAT + IGRT javasolt azoknál, akiknél a PSA-érték két egymást követő alkalommal emelkedett. (erős)

Ajánlás281
A negatív PET/CT vizsgálat ellenére is javasolt a korai SRT, ha az egyébként javallott. (EAU nagy kockázatú BCR) (erős)

Ajánlás282
Az SRT indikációjának felállítása esetén az SRT-t (legalább 66 Gy) a lehető leghamarabb alkalmazni kell. (erős)

Ajánlás283
Az SRT mellett alkalmazható hormonterápia is a BCR esetén. (gyenge)

A sugárterápiát követő BCR-re vonatkozó

Ajánlás284
Monitorozás alkalmazható (beleértve a PSA-t is) az EAU beosztás szerinti kis kockázatú BCR-es betegeknek (a BCR-ig eltelt idő>18 hó, biopsziás ISUP gr <4). (gyenge)

Ajánlás285
Kizárólag klinikai vizsgálat vagy tapasztalattal rendelkező központokban végzett, jól megtervezett prospektív kohorszvizsgálat keretében javasolt salvage radikális prostatectomiát (RP), brachyterápiát, nagy intenzitású fókuszált ultrahangkezelést vagy kriosebészeti ablációt végezni a biopsziával igazolt lokális relapszussal küzdő, válogatott betegeknek. (erős)

Ajánlás286
A salvage RP csak tapasztalattal rendelkező központokban alkalmazható. (gyenge)

A szisztémás salvage kezelésre vonatkozó

Ajánlás287
Nem javasolt ADT olyan M0 betegeknek, akiknél a PSA duplázódási ideje >12 hónap. (erős)

5.3.6. A primer daganat kezelése újonnan diagnosztizált metasztatikus betegség esetén
Az első olyan vizsgálat, amely a prosztata RT-t értékelte metasztatikus kasztrációérzékeny férfiaknál, a HORRAD vizsgálat volt. Négyszázharminckét beteget randomizáltak ADT-monoterápiara vagy ADT + IMRT és IGRT kombinációra. A teljes túlélés nem tért el szignifikánsan (HR: [0.90,7– 1,14]), a PSA progressziójáig eltelt medián idő ugyanakkor jelentősen javult az RT-karon (HR: 0,78 [0,63–0,97]) [831]. A STAMPEDE vizsgálatban 2061 mCSPC-ben szenvedő férfit vizsgáltak, akiket ADT-monoterápiara vagy ADT + prosztata RT kombinációra randomizáltak. Ez a vizsgálat megerősítette, hogy a primer tumor RT-ja nem javítja az OS-t a nem szelektált betegeknél [832]. A CHAARTED eredményeit követően és az adatok elemzése előtt azonban megszerezték az eredeti szűrővizsgálatok eredményét, és a betegeket a kis vagy nagy volumenű metasztatikus betegség alapján csoportosították. A kis volumenű alcsoportban (n=819) jelentős OS-előny mutatkozott a prosztata RT hozzáadása után, és ki kell emelni, hogy ezt az előnyt a dózis növelése nélkül érték el. A STAMPEDE vizsgálatban alkalmazott dózisokat és sablont figyelembe kell venni (55 Gy 20 napi frakcióban 4 hét alatt, vagy 36 Gy hetente alkalmazott 6 Gy-es frakciókban, vagy 72 Gy biológiai egyenértékű teljes dózis). Ezért a prosztata RT-jét csak kis volumenű metasztatikus betegségben szenvedő betegeknél lehet megfontolni. Megjegyzendő, hogy ezeknek a betegeknek csak 18%-a kapott kiegészítő docetaxel kezelést, és egyetlen beteg sem kapott további AAP kombinációt, így a hármas kombinációkra vonatkozóan nem lehet egyértelmű ajánlást megfogalmazni. Ezen kívül nem világos, hogy ezek az adatok extrapolálhatók-e a helyi kezelésként alkalmazott RP-re, mivel az ezzel kapcsolatos vizsgálatok még folyamatban vannak.
Egy, a fenti két RKV-ot is magában foglaló szisztematikus áttekintés és metaanalízis szerzői megállapították, hogy összességében nincs bizonyíték arra, hogy a prosztata RT hozzáadása az ADT-hez javította volna a túlélést nem szelektált betegeknél (HR: 0,92, 95%-os KI: 0,81–1,04, p=0,195) [833]. Azonban egyértelmű különbség volt a túlélésre gyakorolt hatásban a metasztazisok kiterjedtsége szerint: azoknál a férfiaknál, akiknek legfeljebb négy csontáttétjük volt, a 3 éves túlélés 7%-os abszolút javulása volt tapasztalható.

Ajánlás288
PCa kis volumenű metasztatikus eseteiben a lokális prosztata besugárzás javasolt. (erős) [833]

5.3.7. M1 stádiumú betegek metasztázis-vezérelt terápiája

A helyi kezelést követően relapszusba kerülő betegek esetében a metasztázisokra irányuló terápia alkalmazását javasolják, amelynek célja a szisztémás kezelés késleltetése. A metasztázisok célzott terápiáját („metastasis-directed therapy"=MDT) két randomizált, II. fázisú vizsgálatban tesztelték a műtét ± SABR vs. megfigyelés [834] vagy SABR vs. megfigyelés alkalmazásával oligo-progressziót mutató PCa-ban szenvedő férfiaknál [821]. Az oligo-progressziót ≤3 lézióban határozták meg, amelyet kolin PET/CT vizsgálattal [834] vagy MRI/CT-re és/vagy csontszcintigráfiára alapuló hagyományos képalkotó eljárással mutattak ki [821]. A kisméretű minta 62, illetve 54 betegből állt, és jelentős részüknél csak nyirokcsomó-érintettség volt jelen [834]. Az egyik vizsgálatban az androgén-deprivációs terápia nélküli túlélés volt az elsődleges végpont, amely hosszabb volt az MDT alkalmazásával, mint a megfigyeléssel [834]. Az ORIOLE vizsgálat elsődleges végpontja a progresszió volt 6 hónap után, amely SBRT mellett szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a megfigyeléssel (19%, illetve 61%, p = 0,005) [821]. Jelenleg nem állnak rendelkezésre az OS javulására utaló adatok. Két átfogó áttekintés kiemelte, hogy az MDT (SABR) ígéretes terápiás megközelítés, amelyet mindaddig kísérleti jellegűnek kell tekinteni, amíg a folyamatban lévő RKV eredményei nem állnak rendelkezésre [835, 836].

Ajánlás289

Oligoprogressziót mutató PCa-ban a metasztázisokra irányuló RT alkalmazható. (gyenge) [821, 834]

6. REHABILITÁCIÓ

6.1. Mozgásterápia fizioterápia

Fizioterápiás intervenció

A fizioterápia olyan egészségügyi szolgáltatás, ahol a fő cél a tágan értelmezett mozgásos funkcionális képességek szinten tartása, illetve helyreállítása, az egészség megőrzése, a betegségek megelőzése, gyógyítása és a rehabilitáció. A fizioterápia végső célja az egyén egész életén át tartó mozgásképességének lehetőség szerinti megőrzése, fejlesztése, a sérült mozgásfunkció javítása, illetve helyreállítása a fizioterápia eszközrendszerén keresztül.

6.1.1. Prehabilitáció

Világviszonylatban a daganatos betegségek okozta mortalitás a második helyen áll [837]. Figyelembe véve azt, hogy a nagykiterjedésű onko-sebészeti beavatkozások során a betegek az őket ért stressz miatt jelentős szövődménykockázatnak vannak kitéve, az átlagos mortalitás nagyobb, akár 8–15%-ot is elérheti [838]. Ennek a mortalitásnak a csökkentésében segít az a prehabilitációs program, amelynek célja, hogy a páciens minél felkészültebben, minél jobb fizikai, tápláltsági és mentális állapotban várja a műtétet, hiszen ez hozzájárul többek között a gyorsabb felépüléshez és a szövődmények csökkenéséhez is. Az ERAS („enhanced recovery after surgery") egy komplex program, mely valamennyi stressztényezőt figyelembe veszi. A műtétet megelőző 4–6 hetes felkészülési időszak 3 fontos területet vesz figyelembe: a fizikai állóképesség-edzettség, a dietetika állapotfelmérés és a pszichés tényezőket. A betegek felmérésének eredménye határozza meg a 4–6 hetes felkészítő program elemeit. Mindez része egy komplex betegedukációs tréningnek, ahol a beteg együttműködésével, életmódváltást lehet elérni a betegek életébe, ami az életminőségi mutatók tekintetében is javulást eredményezhet. [838]

Ajánlás290

A fizikai támogatás a gyógytornász feladata, mely során javasolt az aktuális állapotfelmérés, melyre az alábbi tesztek, kérdőívek állnak rendelkezésre. Ezek használatáról saját kompetenciájában a gyógytornász dönthet, a multimodális teammel történő egyeztetés alapján:

- **Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG-PS)**
- **Major Adverse Cardiac Events (MACE)**
- **Duke Activity Status Index (DASI)**
- **6 perces járásteszt**
- **Spirometria**
- **Romberg teszt**
- **Berg féle egyensúly skálaFRAX-csonttörési kockázat kalkulátor**
- **FRAX-csonttörési kockázat kalkulátor** [852]**. (erős)**

1. ECOG-PS [839]
   Az ECOG teljesítmény pontszáma minél nagyobb annál nagyobb a 30 napos posztoperatív mortalitás kockázata [840]. Chou és mts. megállapították, hogy az ECOG skála az egyik legfontosabb tényező az idős betegek 3 hónapos posztoperatív halálozásának előrejelzésében [841].
2. MACE tekintetében klinikai és sebészeti kockázati tényezők hatására emelkedik [842].
3. DASI
   A Measurement of Exercise Tolerance Before Surgery (METS) tanulmány a preoperatív DASI pontszámok és a posztoperatív pontszámok összefüggésének jellemzését vizsgálta a mortalitás és a szövődmények tekintetében. A vizsgálatban 1546 (≥40 év feletti) beteg vett részt, akiknél megemelkedett szívritmusú kockázat volt, de nem szívműtéten estek át. A DASI pontszám nem lineáris összefüggéseket mutatott az eredményekkel. A 34-es DASI-pontszámnál jobb önbevallású funkcionális kapacitás a 30 napos halálozás vagy szívizomsérülés csökkent esélyével járt együtt (esélyhányados: 0,97/1 pont növekedés 34 fölé; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,96–0,99) és 1 éves halálozás vagy új rokkantság (esélyhányados: 0,96/1 pont növekedés 34 felett; 95%-os CI: 0,92–0,99). A 34-es DASI-pontszámnál rosszabb saját bevallású funkcionális kapacitás a 30 napos halálozás vagy a szívinfarktus megnövekedett esélyével járt együtt (esélyhányados: 1,05/1 pont 34 alá csökken; 95%-os CI: 1,00–1,09), és mérsékelt – 1,09 – súlyos szövődmények (esélyhányados: 1,03/1 pont 34 alá csökken; 95%-os CI: 1,01–1,05). Következtetések: A 34-es DASI-pontszám a szívizomsérülés, a szívinfarktus, a közepesen súlyos szövődmények és az új rokkantság kockázatának kitett betegek azonosításának küszöbét jelenti [843].
4. 6 perces járásteszt
   A napi fizikai tevékenységek funkcionális kapacitását reprezentálja, az edzésben részt vevő összes rendszer integrált globális teljesítményét képviseli [844]. Bár a 6 perces járásteszt nem határozza meg a csúcs oxigénfelvételt, nagyon jó korrelációt mutatott a csúcs oxigénnel felvétel (r = 0,73) végstádiumú tüdőbetegségben szenvedő betegeknél [845]. Az elmúlt 1 hónapban lezajlott instabil angina és az akut miokardiális infarktus esetén ellenjavallt a teszt, valamint relatív kontraindikáció lehet a 120/percnél nagyobb nyugalmi pulzusszám, a szisztolés vérnyomás több mint 180 Hgmm és diasztolés vérnyomás 100 Hgmm feletti értéke [846]. Az olyan tényezők, mint az életkor, magasság, súly és nem, egymástól függetlenül befolyásolják a megtett távolságot, és ezeket figyelembe kell venni az eredmények értelmezésekor [847].
5. Spirometria
   Funkcionális állapot felmérésére használják. Tanulmányok kimutatták, hogy a spirometria a posztoperatív időszak független előjelzője lehet a tüdőszövődményeknek [848].
6. Romberg teszt [849].
   Statikus egyensúly megtartására alkalmas [850].
7. Berg féle egyensúly skála
   A dinamikus egyensúly megtartásának képességét vizsgálja [851].
8. FRAX-csonttörési kockázat kalkulátor [852].

Prehabilitáció

A prehabilitáció célja, hogy csökkentse a kórházi tartózkodás időtartamát, a kezelés utáni szövődmények kialakulását, segítse a gyógyulást a kezelések után, javítsa a kardiorespiratorikus állóképességet és a neuro-kognitív funkciókat, valamint jó életminőséget és életkilátást biztosítson.

Ajánlás291

A műtét előtti prehabilitáció alkalmazása javasolt a szövődmények csökkentése és az életminőség javítása érdekében. (erős) [838]

A legtöbb beteg számára a mérsékelt és/vagy a nagy intenzitású aerob és ellenálláson alapuló gyakorlatok megfelelőek [853].

A vizelet-inkontinencia a radikális prosztatektómia műtét gyakori szövődménye, amely jelentősen befolyásolhatja a betegek életminőségét (QOL) A vizelet-inkontinencia prevalenciája közel 40% a prosztatarák miatt radikális prosztatektómián átesett betegeknél [854].

A preoperatív medencefenék gyakorlatokat (MFI tréning) biofeedbackkel vagy anélkül alkalmazták a korai posztoperatív inkontinencia csökkentése érdekében. A műtét előtti MFI gyakorlatoknak a posztoperatív vizelet-inkontinenciára gyakorolt hatását vizsgáló szisztematikus áttekintés és metaanalízis a 0,64-es OR érték (p = 0,005) alapján az inkontinencia arányának jelentős javulását igazolta 3 hónappal a műtét után, de nem 1 vagy 6 hónap után.

A műtét előtti MFI tréning tehát bizonyos előnyökkel járhat, azonban az elemzést nehezítette a medencefenék izom kezelések sokfélesége és az inkontinencia meghatározásával kapcsolatos konszenzus hiánya [300].
Az intervenciós csoportban a betegek életminősége szignifikánsan magasabb volt 1 héten belül, 1 és 3 hónappal a műtét után a kontrollcsoporthoz képest (P<0,05). A műtétek után 6 hónappal nem volt szignifikáns különbség a csoportok között (P>0,05). Következtetés: a biofeedbacknek jelentős rövid távú hatásai vannak a vizelet inkontinenciára közvetlenül a műtét után [855].
Radikális prostatectomiát preoperatív fizioterápiás beavatkozás előzheti meg. A biofeedback használatával ez a terápia tudatosíthatja a perineális izmokat, azokat, amelyek a műtét után legyengülhetnek. A biofeedback a férfi húgycsövet körülvevő záróizom fiziológiás hipertrófiáját is segíti. Ez az előzetes hipertrófia segít a sebésznek abban, hogy elkerülje az izom további károsodását a prosztata eltávolításakor. Klinikai tapasztalatok alapján azt is megfigyelték, hogy a medencefenék izmokat műtét előtt előkészítő betegek posztoperatív eredményei javultak a gyakori szövődmények (UI és ED) tekintetében [856].
Kimutatták, hogy a medencefenék izomzatának prosztatektómia előtti megerősítése jelentősen javítja a prosztatektómia utáni vizelettartást, az erekciós funkciót, és csökkenti a vizeletürítést követő csöpögést [857]. Célszerű lenne, ha minden férfi a műtét előtt megtanulná a medencefenék tréninget, hogy a műtét után is fenntartsa a medencefenék normális működését. A korai motoros készségek elsajátítása klinikailag észszerű időn belül elérhető, és nagyobb valószínűséggel lesz sikeres, ha prosztata műtét előtt hajtják végre [857].
A fizikai testedzésről kimutatták, hogy javítja a betegek funkcionális, fitness és erőnléti állapotát [858].

Ajánlás292
Ajánlott a műtét előtt a medencefenék izmainak állapotfelmérése és a megfelelő tréning betanítása gyógytornász-fizioterapeuta vezetésével. (erős) [857]

6.1.2. Perioperatív fizioterápia Prostatectómiánál

A perioperatív fizioterápia részei a preoperatív és a postoperatív fizioterápia.
A preoperatív mozgásterápia célja a páciens felkészítése a műtétre, a pulmonalis állapot javítása, a kardiopulmonalis rezerv fokozása.
A postoperatív mozgásterápia feladata a hipoventilláció megelőzése és kezelése, a légúti váladék eltávolítása, a dekondicionáltság megelőzése, valamint a trombózis profilaxis.
A gyógytornász-fizioterapeuta által végzett pozícionálás, korai mobilizáció, a légzési fizioterápia és a keringésjavító fizioterápia a kardiovaszkuláris és pulmonalis szövődmények kialakulásának esélyét csökkenti [859-864].

6.1.3. A Prosztatarákkal diagnosztizált férfiak életminőségének javítása, rehabilitációja

Azoknak a prosztatarákos (PCa) betegek, akik androgénmegvonásos terápiában (ADT) részesülnek számos kellemetlen következménnyel kell megbírkózniuk.

Cardiovascularis morbiditás

A cardiovascularis halálozás az egyik gyakori halálok a prosztatarákos betegeknél [865]. Több vizsgálat is kimutatta, hogy az ADT már 6 hónap után a diabetes mellitus, a cardiovascularis betegségek és a szívinfarktus fokozott kockázatával jár együtt [866]. Vizsgálatok megerősítették a megnövekedett cardiovascularis kockázatot, amely nem függött az ADT időtartamától, és nem járt együtt az általános cardiovascularis halálozás növekedésével. A cardiovascularis halálozás növekedéséről számoltak be a korábbi pangásos szívelégtelenségben vagy szívinfarktusban szenvedő betegek esetében egy retrospektív adatbázis-elemzésben [867], illetve az anyagcsere-szindrómával küzdő betegek esetében.
Az Amerikai Szívgyógyászati Társaság, az Amerikai Rákellenes Társaság és az Amerikai Urológiai Társaság konszenzusos dokumentumot tett közzé [868]. A megelőzésre vonatkozó tanácsok olyan nem specifikus intézkedéseket tartalmaznak, mint például a fogyás, a fokozott testmozgás, az alkoholfogyasztás minimalizálása, a jobb táplálkozás és a dohányzásról való leszokás [61].

Ajánlás293
A cardiovasculáris morbiditás csökkentése érdekében ajánlott a beteg edukáció keretein belül az életmód-tanácsadás, a rendszeres testmozgásra történő ösztönzés, valamint az alkoholról és a dohányzásról történő leszokás támogatása. (erős) [61, 868]
Az ADT-vel kombinált radioterápia alatti edzésprogramok kiszámítható előnyökkel járnak a cardiovascularis fittség (standardizált átlagos különbség [SMD], 0,83; 95%-os KI: 0,31–1,36; p <0,01) és az izomfunkció szempontjából

A közepes minőségű bizonyítékok arra utalnak, hogy a felügyelt mozgásterápia valószínűleg jobb, mint a mozgásterápia hiánya a „betegség-specifikus életminőség" és a „járási teljesítmény" javításában az ADT-val kezelt, PCa-ban szenvedő betegeknél. Az eredmények a rák stádiumától függetlenül minden betegre érvényesek [869].

Egy 2017-ben megjelent tanulmány arról számolt be, hogy a fizikai aktivitás milyen hatással van az ADT okozta következményekre. A szisztematikus áttekintés 15 vizsgálat, 1135 beteg bevonásával történt. Az eredmények a testösszetételben, a fizikai funkciókban, a csontok egészségében és a kardiometabolikus változásokban voltak. Alcsoportanalízisben vizsgálták az edzés időtartamát és típusát is. A Metaanalízis szignifikáns pozitív hatásokat mutatott a test erejében (lábnyomás (SMD: 0,78 (95%CI: 0,57–0,99, P<.00001, I2=0%)), mellkasi nyomás (SMD: 0,71 (95%CI: 0,50–0,92, P<,00001, I2=0%)), terhelési tolerancia (VO2 csúcs SMD: 0,35 (95%CI: 0,04–0,66, P03, I2). =0%) 6 hónap alatt és SMD: 0,59 (95% CI: 0,16–1,03, P=,007, I2=0% 6 hónapon keresztül), fáradtság (SMD: 0,84 (95%CI: -1,43–3,10, P=,85, I2=51%) 6 hónap alatt és SMD: –9,3 (95%CI: –16,22 és –2,39, P=,0030, I2=49%) 6 hónap alatt), ADT okozta elhízás (testtömegindex SMD: -0,33 (95% CI: -0,55 –0,12, P=,002, I2=38% 6 hónap alatt és SMD: -0,59 95%CI: -1,02 - 0,17, P= I2,006 =25% 6 hónapon át)) és a nemi funkció (SMD: 0,66 (95%CI: 0,35–0,97, P<0,00001, I2=2%). Ugyanakkor nem figyeltek meg különbséget az ellenállásos gyakorlatok (RET) és az aerob gyakorlatok (AET) között az ADT okozta elhízás, fáradtság és edzés tolerancia tekintetében [870].

A sugárterápia a prosztatarák általánosan alkalmazott kezelése, azonban a mellékhatások negatívan befolyásolhatják az életminőséget, és a betegek fizikai aktivitásának csökkenését okozhatják. Egy kutató csoport 391 prosztatarákos beteg bevonásával történő 6 randomizált, kontrollos vizsgálat szisztematikus áttekintését végezte. A mozgásterápiás gyakorlatok következetesen szignifikáns javulást eredményeztek a fizikai funkció tekintetében a kardiovaszkuláris alkalmasság tekintetében (standardizált átlagos különbség [SMD], 0,83; 95%-os konfidencia intervallum [CI], 0,31 -1,36; P < 0,01) és az izomműködés (SMD, 1,30; 95% CI, 0,53–2,07; P <,01) tekintetében. Ezenkívül az edzés jelentős pozitív hatással volt a vizelettartási és -ürítési problémákra (SMD, -0,71; 95% CI, -1,25 - -0,18; P < 0,01), de nem befolyásolta szignifikánsan a bélrendszeri (P = 0,21), a hormonális (P) = 0,41), a depressziós (P = 0,45) vagy az alvási tüneteket (P = 0,88). Következtetésként hangsúlyozták, hogy a bizonyítékok alapján a sugárterápiában részesülő prosztatarákos férfiak testmozgása javítja a fizikai funkciót és csökkenti a vizelettartási és ürítési tüneteket. Az edzés hatása a kezeléssel összefüggő egyéb mellékhatásokra kevésbé egyértelmű, és további vizsgálatokat igényel [871].

Ajánlás294

A prosztatarák bármely kezelése mellett ajánlott a rendszeres közepes intenzitású aerob állóképességi tréning, és/vagy rezisztencia tréning beépítése a mindennapi életbe, lehetőség szerint gyógytornász-fizioterapeuta segítségével. (erős) [871]

Inkontinencia

A posztoperatív inkontinencia és az erekciós diszfunkció (ED) gyakori probléma a PCa műtétet követően. Egy prospektív, kontrollált, nem randomizált vizsgálat kimutatta, hogy 12 hónappal a RALP után a betegek 21,3%-a, az RRP után pedig 20,2%-uk volt inkontinens: 1,08, 95%-os KI: 0,87–1,34. RALP után a betegek 70,4%-ánál, illetve RRP után a 74,7%-uknál volt megfigyelhető erekciós diszfunkció [872].

Egy RCT-vizsgálat, amely a RALP-t és az RRP-t 326 betegnél hasonlította össze, a 12 hét után kapott eredményeket, illetve a 2 év után elért funkcionális eredményeket ismertette. A vizeletfunkciós pontszámok nem különböztek szignifikánsan az RRP vs. RALP között a műtétet követő 6, illetve 12 hét után (74–50, illetve 71–10, p = 0,09; 83–80, illetve 82–50, p = 0,48), és a szexuális funkciós pontszámok is hasonlók voltak (30–70, illetve 32–70, p = 0,45; 35–00, illetve 38–90, p = 0,18). Az RRP-csoportban 14 (9%) betegnél, míg a RALP-csoportban 6 (4%) betegnél fordult elő posztoperatív szövődmény [310].

A MFIT jó hatással van a radikális prosztatektómia utáni inkontinencia javítására, a biofeedback pedig további jótékony hatással lehet a betegekre, különösen rövid és középtávon. Azonban nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az elektromos stimuláció előnyös a vizelet-inkontinenciában szenvedő betegek számára [873].

Egy nem randomizált kísérleti vizsgálat, a Kegel-(MFI) gyakorlatok vizelet- és széklet-inkontinencia megelőzésére gyakorolt hatását értékelte prosztatarákos betegeknél, akik sugárkezelésben vettek részt. A vizsgálatot 30 beteggel az intervenciós csoportban (IG) és 30 beteggel a kontrollcsoportban (CG) végezték. A CTCAE-t és az EORTC QLQ-C30-at háromszor értékelték ki (alapállapotban, a gyakorlatok 4. és 8. hetében). A 4. hét végén 1. fokozatú vizelet inkontinencia az IG-ben 10% és a CG-ben 13,3% volt. Széklet-inkontinencia egyik csoportban sem alakult ki. A beavatkozás végén a szociális funkció és a globális egészségi állapot jelentős javulást mutatott az IG-ben a 4. heti pontszámokhoz képest. Ezenkívül a kiindulási értékhez képest kevesebb fáradtság, hasmenés, étvágytalanság és székrekedés pontszámot találtak. Következtetés: a Kegel gyakorlatok a vizelet-inkontinencia megelőzésében és az életminőség javításában ajánlhatók [874].

A műtét után vizelet-inkontinenciában szenvedő férfiak esetében a konzervatív kezelési lehetőségek közé tartozik a medencefenék izmainak edzése biofeedbackkel vagy anélkül, az elektromos stimuláció, az extracorporális mágneses innerváció, a kompressziós eszközök, az életmódváltás vagy a felsorolt módszerek kombinációja. E konzervatív beavatkozások hatékonysága és értékelése a vizsgálatokban nem egységes [875].
Az MFIT radikális prostatectomia vagy transurethralis prosztatarezekció után az inkontinencia tüneteket csökkentheti, felgyorsítja a kontinencia felépülését [876, 877].
A medencefenék izom tréning (MFIT) hatásos kezelési stratégia vizelet-inkontinencia esetén, és minden páciensnek javasolható. Az eredményes MFIT-hez szükséges szakképzett fizioterapeuta irányítása a korrekt izomkontrakció elsajátításához [878].
Az MFI tréning alkalmazása ajánlott, mivel hatásos a stressz inkontinencia gyógyítására, a tünetek és az inkontinens epizódok csökkentésére, valamint az életminőség javítására [875].
Felvilágosítást kell adni a MFI- gyakorlatokról a radikális prosztataeltávolításon átesett férfiaknak, hogy felgyorsítsa a gyógyulást [878].
Az MFIT programok a lehető legintenzívebbek legyenek. A medencefenék izmokat mindennap javasolt tornáztatni. Az MFIT akkor eredményesebb, ha minél gyakrabban végzik. A 12 hetes edzésprogram alatt az MFI gyakorlatokat naponta egyszer-kétszer, az edzésprogram utáni fenntartó mozgásprogramot hetente háromszor-hétszer szükséges végezni [876, 878, 879].

Ajánlás295
A gyógytornász-fizioterapeuta által felügyelt MFI tréning végzése javasolt radikális prosztatektómia után, mert felgyorsítja a kontinencia helyreállítását, csökkenti a tüneteket és az inkontinens epizódokat, valamint javítja az életminőséget. (erős) [876, 878, 879]

6.2. Klinikai szakpszichológia

Ajánlás296
Onkológiai betegek esetén fokozott figyelmet szükséges fordítani a pszichopatológiai tünetek felismerésére, illetve ezen jelenségek megelőzésére, szűrésére, a specifikus tünetek azonosítására. Tekintettel kell lenni a hangulatot érintő problémákra (depresszió, mánia, bipolaritás stb.), egyéb pszichés betegségekre (szorongásos zavarok, pánik stb.) és különösképpen a pszichotikus állapotok és a személyiségzavarok felismerésére is, hiszen ezek jelentősen befolyásolhatják az orvos-beteg kapcsolatot és kommunikációt, valamint ronthatják az adherens viselkedést, ez által akadályait jelenthetik a kezeléseknek/vizsgálatoknak. (erős) [880]
Az onkológiai ellátás során az adott onkopszichológiai intervenció kiválasztása, illetve a pszichológiai szupportációra vonatkozó gondozási terv kialakítása során is minden esetben szükséges felmérni és figyelembe venni a pszichoszociális distressz kialakulását növelő speciális kockázati tényezőket (pszichiátriai szempontból pozitív anamnézis, pszichofarmakon szedés, addikciók jelenléte, aktuális vagy anamnézisben szereplő szuicid szándék vagy kísérlet, aktuális krízisállapot, egzisztenciális válság, társas támogatottság hiánya stb.) és az ellátás során azonosítható jellemző vulnerábilis időszakokat (diagnózis megállapításának időszaka, diagnózisközlés, kezelésváltás, képalkotó eljárások, kontrollvizsgálatok, állapotrosszabbodás stb.). A distresszre hajlamosító időszakok és tényezők figyelembevétele az onkopszichológiai ellátás során kiemelten fontos, hiszen ezek meghatározzák a helyzethez és a beteg karakterisztikájához illeszthető pszichológiai intervenció típusát, adott esetben módszertanát is, illetve kijelölik pszichoszociális együttműködés tárgyát és irányát.

Ajánlás297
Az onkológiai betegség kialakulása és megjelenése, de már felismerése és diagnózisa is élettörténeti szempontból komoly pszichotraumát jelentő esemény a beteg (és gyakran hozzátartozói/családtagjai) számára, melynek következtében akutan, vagy elhúzódóan szorongással járó bizonytalan lélektani állapot, úgynevezett krízisállapot alakul ki, amelynek mihamarabbi kezelése és ellátása szükséges, tehát krízisintervenció, vagy súlyosságától függően pszichiátriai (gyógyszeres) és szakpszichológiai beavatkozás alkalmazása is javasolt. (erős) [881-889]
Kiemelten fontos a szuicid krízis (szándék, vagy ideáció) felismerése, hiszen az öngyilkossági kockázatot leginkább jellemzően a neurológiai és a daganatos betegségek fokozzák. Ugyanakkor fontos, hogy megfigyelések szerint a rákbetegség esetén az öngyilkossági késztetés főképpen a fennálló major depresszióval és nem elsősorban

a betegség súlyosságával, várható kimenetelével vagy a fájdalom intenzitásával függ össze. Az öngyilkossági krízisben lévő beteg vizsgálatának mindig ki kell térnie a háttérben meghúzódó pszichiátriai, személyiség- és szomatikus zavarok detektálására, a beteg, illetve a családtagok esetében előforduló öngyilkos magatartás feltárására, az esetlegesen fennálló életuntság, halálvágy vagy szuicid szándék, valamint az implicit és explicit szuicid kommunikáció vizsgálatára. Az öngyilkossági kockázatot a beteg pszichológiai és társas funkcióját vizsgáló klinikai interjúk során is célzottan keresni kell. A specifikus pszichometriai skálák hasznosak lehetnek az öngyilkossági rizikó meghatározásában, de nem helyettesítik a páciens szakszerű kikérdezését.

Ajánlás298

A prosztata daganatok kivizsgálásához, ellátáshoz kapcsolódóan végzett egyéni és/vagy csoportos módon, személyesen vagy telemedicinális eszközök segítségével történő pszichoedukációs és onkopszichoszociális intervenciók alkalmazása és végzése, a kezelési/ellátási folyamat különböző szakaszaihoz és az onkoterápiás beavatkozási modalitásokhoz illesztetten javasolt. (erős) [890-904]

A pszichoedukációt célzó intervenciók úgynevezett alacsony intenzitású beavatkozásként széles körben, ugyanakkor célzottan és a lehető leggyorsabb onkológiai ellátási menethez igazodva tudnak pszichológiai szempontból is hatékonyak lenni és jelentős distresszcsökkentő hatással bírnak. Az edukációs beavatkozások például az orvosi kivizsgálásokat és kezeléseket megelőzően segítenek praktikus megfontolások mentén információk átadásával a következő kezelési lépcsőre centrálva támogatni a betegeket gyógyulási folyamataikban. Kivizsgálásra (PET, CT, MRI stb.), műtétre, sugárterápiára vagy kemoterápiás beavatkozásra történő felkészítés során vizualizációval (például fotók, képek), információadással (például helyszín, térkép, kezelési menetrend), közvetlen stresszoldással (például relaxáció, mindfulness), a jellemző pszichoszociális tünetek (például pánik, klausztrofóbia, akut szorongás stb.) vagy pszichogén eredettel is bíró jelenségek (például fájdalom, hányinger) tematizálásával és ventillációjával jó hatásfokkal lehet optimális lélektani állapotba segíteni a beteget. A preventív célzatú edukáció növeli az orvosi kezelésekkel való együttműködés valószínűségét, illetve javítja és gyorsítja a beavatkozások utáni pszichológiai rehabilitációt, ezáltal pedig a testi felépülés időszakát is jelentősen lerövidítheti, megkönnyítheti.

A preventív célzatú lelki felkészülés segíthet megelőzni az akutan kialakuló pszichológiai tüneteket. A pszichoedukációs fókuszú beavatkozásokat a társszakmák (például dietetika, gyógytorna, szociális munka stb.) vonatkozó, adott helyzethez specializált edukációs intervencióival kiegészítve, azokkal társulva javasolt végezni.

31. táblázat: A prosztatadaganatok ellátásának szakaszaihoz kapcsolódó pszichológiai tünetek, jelenségek, illetve az onkopszichoszociális kezelés lehetőségei [saját szerkesztés]

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Szűrővizsgálat, onkológiai tünetek/ betegségjelzők megjelenése, kivizsgálás	önerőből leküzdhetetlennek érzett distressz növekedése (egyéni/családi)	Barátságos légkör, és bizalomteljes kommunikáció megteremtése a vizsgálatok körül. A pszichológus legyen elérhető már ebben a fázisban, a vizsgálatot végző szakemberek kapjanak segítséget az esetleges szélsőséges reakciók körültekintő és tapintatos kezeléséhez, a pszichiátriai zavarok meglétének felismeréséhez. Rövid skálák használata, (például Hamilton becslőskálák). Pszichológiai szűrés és krízisintervenció a korai szakaszban is, hozzátartozók segítése.
	szorongás a bizonytalanságtól, a kivizsgálás kapcsán megélt fájdalomtól (vérvétel, DRE, TRUS)	
	depresszív tünetek,	
	tagadás,	
	kognitív torzítások,	
	súlyos szégyenérzet, amely megnehezíti a kommunikációt és együttműködést a gyógyító, vizsgáló szakemberrel.	
	a betegség belátásának hiánya (különösen, ha komorbid pszichiátriai zavar áll fenn) a további segítség/vizsgálat elutasításával is járhat	
	szexuális diszfunkció, inkontinencia	

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Szövettani vizsgálat / biopsia/	distressz erősödése,	Szupportáció, kommunikációs problémák segítése, krízisekezelés, relaxációs technikák alkalmazása.
	szorongás a testi integritás „áttörésétől",	
	félelem a fájdalomtól,	
	felfokozott érzelmi reakciók a maradandó testi elváltozások, és szexuális zavarok lehetőségére	
Diagnózis közlés, informatív, mindenre kiterjedő kezelés- megbeszélés	fokozott szorongás,	Akut stressz kezelése, onkopszichológus elérhetőségének biztosítása mind a beteg, mind hozzátartozói számára. Önkéntes, komplex pszichoszociális szűrővizsgálat elvégzése (szociodemográfiai adatok, esetleges pszichológiai/pszichiátriai kísérőbetegségek adatai, depresszió, szorongás és társas támogatottság mértékének felmérése például Beck Depresszió Kérdőív, STAI szorongás kérdőívek használatával). A vizsgálat alapján a megfelelő onkopszichológiai intervenciók egyénre alakítása.
	depresszív tünetek,	
	halálfélelem,	
	érzelmi hullámzás,	
	szenzitivitás fokozódása,	
	tagadás,	
	lelki disszociáció,	
	beszűkült tudatállapot,	
	impulzivitás, szuggesztibilitás,	
	döntésképtelenség,	
	kognitív és kommunikációs zavarok,	
	poszttraumás stresszbetegség (PTSD),	
	megváltozott viselkedés,	
	pszichofiziológiai tünetek,	
	kapcsolati problémák.	
	Az esetleges pszichiátriai komorbiditás további komplikációkat generálhat. (Az énkép és a jövőkép összeomlása, a kapcsolatokba vetett bizalom elvesztése, reménytelenség érzése, melyek együttes és tartós fennállása suicidumhoz vezethet.)	
Onkoterápia - Műtét (radikális prostatectomia, orchidectomia)	A beteg szövetek műtéti úton való részleges vagy teljes elvesztése fizikai és lélektani traumával jár. Az operáció a nemzőképesség elvesztésével jár, megelőzően lehetőség van ondóbankolásra, így a fiatal páciensek nem kell lemondania a későbbi gyermekvállalásról. A beavatkozások következményeként a fájdalom, illetve az időlegesen megváltozó mozgásminta miatt minden esetben átmeneti testképzavar alakul ki. A beavatkozás következtében részleges, esetleg teljes impotencia léphet fel. A gerinc melletti hasi nyirokcsomók eltávolítása ondóürítési zavarokkal járhat. A nyirokcsomó eltávolítás lymphoedemát hozhat magával, amit permanens lymphoterápiával lehet karban tartani.	A megváltozott testkép megfelelő kezelése érdekében a mozgásterápia mellett a párkapcsolat kezelése, és a szexualitást új aspektusokba helyező intervenciók ajánlottak (pszichoedukáció, párkonzultáció-és terápia). A család együttműködése nagymértékben könnyíti a beteg alkalmazkodását az új helyzethez (családterápia, rendszer szemléletű egyéni tanácsadás).

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Onkoterápia – kemoterápia	Kemoterápia, gyógyszeres terápiák mellékhatásai – ismert daganatellenes gyógyszermelléhatások – idegrendszeri és mozgásszervi tünetek	Aktív kemoterápia alatt szupportív követés javasolt. Ha a beteg fizikai állapota lehetővé teszi, akkor nagyon hatékony és ajánlott stresszcsökkentési mód az éber figyelmen alapuló Mindfulness based technikák megtanítása. (Csoportos, illetve egyéni formában.)
	Fáradékonyság tünetegyüttes, posztkemoterápiás tünetegyüttes, fájdalom szindróma	
	Alvászavarok, pszichiátriai zavarok (például depresszió)	
	Általános lehangoltság, jövőkép elvesztése, magára maradottság érzés	
	Önértékelési zavarok	
	PTSD	
	Megváltozott munkaképesség	
		A betegség bizonyos eseteiben az "active surveillance"/"watchful waiting" technika javasolt, mely a fokozott, folyamatos obszervációt írja elő (adott esetben ez a betegekben fokozhatja a szorongást, beszűkíti a figyelmet a testi érzetekre, panaszokra).
Onkoterápia – Sugárterápia	Sugárkezelés megkezdése előtt normatív jelenség a szorongás fokozódása, hasonlóan a hosszabb időtartamú kezelés végén megjelenő lehangoltsághoz, depresszióhoz és kimerültség érzéshez.	Pszichoedukációs csoportfoglalkozás/felkészítés a várható mellékhatásokról, azok menedzseléséről (átkeretezés, figyelemelterelési technikák elsajátítása). Személyre szabott relaxációs technikák elsajátítása.
	Brachyterápia: hólyag- és vizeletürítési zavarok; erektilis diszfunkció kapcsán szexuális zavarok, kapcsolati problémák merülhetnek fel.	
	Külső besugárzás - rektális és emésztési problémák	
		Palliatív besugárzás esetén csalódás és kudarcélmény, amennyiben az elvárt fájdalomcsillapító hatás elmarad.

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Onkoterápia – Hormonterápia	érzelmi instabilitás,	Pszichoedukatív csoportfoglalkozások tartása, egyéni konzultáció keretében pszichoedukáció biztosítása a fizikális mellékhatások menedzselésének megkönnyítésére. A szexuális problémák kapcsán párkonzultáció/terápia, rendszerszemléletű egyéni tanácsadás javasolt. Kognitív teljesítményromlás veszélye a hormonterápia 6. hónapjától kezdődően emelkedik meg, önmegfigyelés, hozzátartozó jelzése esetén neuropszichológiai kivizsgálás javasolt.
	hőhullámok, súlygyarapodás, erő-és izomtömeg vesztés, 'fatigue'- krónikus fáradtság	
	átmeneti affektív zavar (mélyülő hangulat, szorongás, depresszív tünetek)	
	döntési nehézségek, fokozódó szorongás	
	szexuális zavarok, kapcsolati problémák (libidó zavarok, erekciós-és orgazmus zavarok)	
	kognitív zavarok	
Tartós tünetmentesség	alkalmazkodási nehézségek,	Ambuláns pszichoterápiás gondozás javasolt a betegség feldolgozására, a megküzdési stratégiák tudatos alkalmazásának megerősítéséhez, önismereti munkához. Egyéni, csoportos, család és párterápiák. Relaxációs technikák, edukáció a mellékhatások menedzselése kapcsán. Mindfulness based módszerek alkalmazása, amely lehetővé teszi egy új életmód kialakítását és begyakorlását.
	kondicionálódott pszichogén mellékhatások fennmaradása,	
	kognitív zavar,	
	krónikus fáradtság,	
	Damoklész kardja szindróma,	
	PTSD,	
	szenvedélybetegség kialakulása/felerősödése,	
	pszichofiziológiai tünetek jelentkezése, fennmaradása	
	hipochondria	
Korrekciós plasztika	műtét előtti szorongásos állapot	Stresszcsökkentés, szupportáció.
	testképzavar	
	a protézis elfogadásának nehézsége,	
	döntési nehézségek	
Visszaesés	érzelmi krízis,	Stresszcsökkentés, szupportáció, életminőség javítását célzó intervenciók, krízisintervenció. Szükség esetén neuropszichológiai vizsgálatok és intervenciók.
	düh,	
	szorongás, depresszió,	
	halálfélelem,	
	alkalmazkodási/megküzdési nehézségek	
	agyi metastasis esetében neurológiai tünetek, viselkedésváltozás, organikus személyiségzavar	

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Palliatív ellátás	érzelmi krízis,	Stresszcsökkentés, szupportáció, életminőség javítását célzó intervenciók, pasztorálterápia, spirituális kísérés, telefon/ skype útján történő speciális segítségnyújtás.
	düh,	
	szorongás, depresszió,	
	halálfélelem,	
		alkalmazkodási/megküzdési nehézségek
Terminális állapot	Bio-pszicho-szocio-spirituális válság szakaszai:	Stresszcsökkentés, szupportáció a családtagok számára is, életminőség javítását célzó intervenciók, spirituális kísérés.
	elutasítás,	
	alkudozás,	
	szorongás,	
	depresszió,	
	halálfélelem,	
	megbékélés.	

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák).
Nem készült.

VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló egészségügyi szakmai irányelv alkalmazása szempontjából az ellátók alapvető kompetenciáit a címben foglalt prosztatarákos betegek ellátásában részt vevő – a „III. Hatókör" című fejezetnél felsorolt – társszakmák orvos, szakorvos és kötelező továbbképzései, valamint egyes speciális orvosi tényekedések esetén ráépített szakorvosi, licence és/vagy nemzetközi akkreditációk követelmény rendszerei határozzák meg.

Onkológiai irányelv bevezetésének különleges szakmai feltétele a daganatos betegek ellátásában részt vevő sokféle orvosi társszakma képviselőiből álló munkacsoport (Onkoteam) tevékenységének összehangolása, a diagnózis sokszakmás pontosítása alapján a beteg részére ajánlható „terápiás terv" multidiszciplináris összeállítása és ennek rögzítése a betegről szóló orvosi dokumentációban. A terápiás terv kivitelezésének további feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Az onkológiai ellátás sokrétű speciális tárgyi és szervezési feltételei a rosszindulatú daganatos betegek ellátásához szükséges – az egészségügyi szolgáltatások nyújtásának szakmai minimumfeltételeiről szóló, mindenkor hatályos rendeleteiben előírt – szakmai (személyi és tárgyi) minimumfeltételekkel rendelkező szolgáltató egységek, illetőleg az ilyen adottságú egészségügyi intézmények keretében szervezett onkológiai centrumok progresszív feladatellátási szintekre osztott, de a betegutak szempontjából szabadon bejárható hálózati rendszerben való együttműködése.

Az onkológiai centrumot működtető intézmények különleges szervezeti követelménye a sokféle társszakma képviselőiből álló multidiszciplináris team szervezeti kereteinek, feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása az intézmény szervezeti-működési szabályzatában rögzítettek szerint, valamint az onkológiai hálózat más intézményeivel való együttműködés tervszerű elősegítése a kétoldalú megállapodások formájában. A helyi eljárásrendek tartalmát – a jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készültsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembevételével.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A prosztatarák felfedezése után a terápia eredményességében különösen fontos a beteg együttműködése, öngondoskodása az aktív gyógykezelés alatt, és a követéses gondozás idején, amelynek szintje a betegségről, az ellátásáról, és legfőképp a saját felelősségéről a kezelőorvosa által nyújtandó ismeretekkel emelhető, az egészségi állapotának javulása érdekében.

1.4. Egyéb feltételek

Az irányelv alkalmazásának feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmás tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készült.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készült.

2.3. Táblázatok

1. táblázat: Legfontosabb étrendi tényezők, amelyeket összefüggésbe hoztak a PCa-val [34-49]

2. táblázat: Az epidemiológiai és etiológiai bizonyítékok összefoglalása [7-71]

3. táblázat: Grade group meghatározás [92-93]

4. táblázat: Szövődmények [199]

5. táblázat: Rizikóbesorolás a biokémiai relapszusra vonatkozóan [202]

6. táblázat: PI-RADS kategóriák [saját szerkesztés]

7. táblázat: A radiológiai progresszió valószínűsége MP-MRI-n a PRECISE kritériumok alapján az aktív követés alatt álló páciensek körében [saját szerkesztés]

8. táblázat: Két hazai munkacsoport publikált eredményeinek összefoglalása [saját szerkesztés

9. táblázat: A célzott és a szisztematikus biopszia abszolút hozzáadott értéke az ISUP ≥2. és ≥3. fokozatú esetek kimutatásában [(saját szerkesztés]

10. táblázat: A távoli áttétek valószínűsége a PSA érték arányában [202]

11. táblázat: A nagy- és kisvolumen, valamint a magas és alacsony kockázat meghatározása a CHAARTED [455, 456, 470] és a LATITUDE [446] vizsgálatokban [202]

12. táblázat: Legfontosabb eredmények – Kemoterápiával kombinált hormonkezelés [202]

13. táblázat: A STAMPEDE vizsgálat G karjának és a LATITUDE vizsgálat eredményei [202]

14. táblázat: Az ENZAMET és a TITAN vizsgálat eredményei [202]

15. táblázat: III. fázisú, randomizált, kontrollált vizsgálatok – nmCRPC [202]

16. táblázat: Randomizált, kontrollált II/III. fázisú – második/harmadik vonalbeli vizsgálatok mCRPC esetén [202]

17. táblázat: A dózis emelésével kapcsolatos randomizált vizsgálatok lokalizált PCa esetén [202]

18. táblázat: A definitív kezelés során alkalmazott mérsékelt hipofrakcionálással kapcsolatos fontosabb III. fázisú randomizált vizsgálatok [202]

19. táblázat: A szervre lokalizált PCa esetén alkalmazott ultra-hipofrakcionálással kapcsolatos vizsgálatok [202]

20. táblázat: Az ADT és az RT kombinált alkalmazásával és időtartamával kapcsolatos vizsgálatok [202]

21. táblázat: Az RT-val kombinált, illetve anélküli ADT-val végzett vizsgálatok (PCa esetén) [202]

22. táblázat: Válogatott vizsgálatok, amelyek a lokális kezelést értékelik (bármilyen cT) cN1 M0 prosztatarákos betegeknél [202]

23. táblázat: A műtéti sebágy RP utáni adjuváns sugárkezelésére vonatkozó négy randomizált vizsgálat áttekintése (ADT nélkül) [202]

24. táblázat: A három randomizált vizsgálat és egy metaanalízis áttekintése, amelyekben a radikális prostatectomiát követően adjuváns és korai salvage RT-ban részesülő betegeket értékeltek [202]

25. táblázat: A prostatectomia utáni salvage sugárterápiával kapcsolatos vizsgálatok, a salvage sugárterápia előtti PSA-szint szerint csoportosítva* (cTxcN0M0, without PET/CT) [202]

26. táblázat: Az SRT-t követő klinikai végpontokról beszámoló legújabb vizsgálatok (cTxcN0M0, PET/CT nélkül) (a bevont betegek többsége nem kapott ADT-t) [202]

27. táblázat: Randomizált, kontrollált vizsgálatok, amelyekben a salvage sugárterápia és az androgén-deprivációs terápia kombinációját hasonlították össze az önmagában adott salvage sugárterápiával [202]

28. táblázat: Az ADT nélküli és PET-CT nélküli SRT dózisemelését értékelő randomizált vizsgálatok [202]

29. táblázat: A kezeléssel összefüggő toxicitás és a BCR-mentes valószínűség a kiválasztott, legalább 100 beteget magában foglaló salvage brachyterápiás vizsgálatokban [202]

30. táblázat: A kezeléssel összefüggő toxicitás és a BCR-mentes túlélés a legalább 50 beteget magában foglaló SABR brachyterápiás vizsgálatok egy részében [202]

31. táblázat: A prosztatadaganatok ellátásának szakaszaihoz kapcsolódó pszichológiai tünetek, jelenségek, illetve az onkopszichoszociális kezelés lehetőségei [saját szerkesztés]

2.4 Algoritmusok

Nem készült.

2.5. Egyéb dokumentum

Nem készült.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Ajánlás4

Adenocarcinoma jelenléte esetén meg kell adni a tumor típusát és altípusát, illetve jelezni a cribriform mintázat jelenlétét vagy hiányát. (erős)

A vizsgált esetek hány százalékában adták meg a tumor típusát és altípusát, illetve jelezték a cribriform mintázat jelenlétét vagy hiányát adenocarcinoma jelenléte esetén?

A szakmai irányelv alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorokat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak – mint a rákprobléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás – lehetséges indikátorai és ezek évenkénti változások nyomon követése országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrővizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) lakossági aránya;
- és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a különböző terápiás modalitásokkal (műtéti, gyógyszeres, sugaras, biológiai válaszmódosító) gyógykezelt betegek számának aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a különböző terápiás modalitások kombinációinak komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- prospektív klinikai vizsgálatba bevont betegek aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) lakossági aránya;
- a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a tercier megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott évben elhalálozott rákbetegek számának (mortalitás) lakossági aránya;
- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

A fejlesztés során felhasznált irányelvek aktuális megújításait nyomon követve, és az ajánlások módosításainak függvényében kell a jelen egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálatát elvégezni. Az egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálatának kezdeményezője és felelőse az Egészségügyi Szakmai Kollégium Onkológia és Sugárterápia

Tagozata és Urológia Tagozata, valamint az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésében résztvevő Társszerző Tagozatok. Fejlesztő munkacsoport feladata: irányelvek megújításainak nyomon követése, szakirodalom kutatása, nyomonkövetése, megbeszélés, konszenzus, felülvizsgálat kezdeményezése. A felülvizsgálat megkezdésének ideje: legkésőbb az érvényesség lejárta előtt félévvel, de a változtatások szükségességének függvényében hamarabb.

IX. IRODALOM

[1.] Culp, M.B., *et al*. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol, 2020. 77: 38. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493960/

[2.] IARC, Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. [Access date March 2022]. https://gco.iarc.fr/today/home

[3.] Haas, G.P., *et al*. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol, 2008. 15: 3866. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18304396/

[4.] Bell, K.J., *et al*. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer, 2015. 137: 1749. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821151/

[5.] Kimura, T., *et al*. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. Cancers (Basel), 2021. 13. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33478075/

[6.] Fleshner, K., *et al*. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. Nat Rev Urol, 2017. 14: 26. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995937/

[7.] Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol, 2012. 30: 143. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22116601/

[8.] Jansson, K.F., *et al*. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. Eur Urol, 2012. 62: 656. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386193/

[9.] Randazzo, M., *et al*. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). BJU Int, 2016. 117: 576. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26332304/

[10.] Beebe-Dimmer, J.L., *et al*. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. J Clin Oncol, 2020. 38: 1807. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208047/

[11.] Bratt, O., *et al*. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst, 2016. 108. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400876/

[12.] Amin Al Olama, A., *et al*. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. Hum Mol Genet, 2015. 24: 5589. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26025378/

[13.] Eeles, R.A., *et al*. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. Nat Genet, 2013. 45: 385. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23535732/

[14.] Schumacher, F.R., *et al*. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. Nat Genet, 2018. 50: 928. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892016/

[15.] Giri, V.N., *et al*. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. Prostate, 2019. 79: 333. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450585/

[16.] Castro, E., *et al*. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2019. 37: 490. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625039/

[17.] Pritchard, C.C., *et al*. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 443. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433846/

[18.] Ewing, C.M., *et al*. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. N Engl J Med, 2012. 366: 141. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236224/

[19.] Lynch, H.T., *et al*. Screening for familial and hereditary prostate cancer. Int J Cancer, 2016. 138: 2579. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26638190/

[20.] Nyberg, T., *et al*. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. Eur Urol, 2020. 77: 24. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31495749/

[21.] James, N.D., *et al*. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med, 2017. 377: 338. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578639/

[22.] Castro, E., *et al*. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 186. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454609/

[23.] Na, R., *et al*. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. Eur Urol, 2017. 71: 740. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27989354/
[24.] Page, E.C., *et al*. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. Eur Urol, 2019. 76: 831. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537406/
[25.] Mano, R., *et al*. Malignant Abnormalities in Male BRCA Mutation Carriers: Results From a Prospectively Screened Cohort. JAMA Oncol, 2018. 4: 872. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710070/
[26.] Leitzmann, M.F., *et al*. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol, 2012. 4: 1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291478/
[27.] Breslow, N., *et al*. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer, 1977. 20: 680. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/924691/
[28.] Esposito, K., *et al*. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. J Endocrinol Invest, 2013. 36: 132. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481613/
[29.] Blanc-Lapierre, A., *et al*. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. BMC Public Health, 2015. 15: 913. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385727/
[30.] Preston, M.A., *et al*. Metformin use and prostate cancer risk. Eur Urol, 2014. 66: 1012. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857538/
[31.] Freedland, S.J., *et al*. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2013. 16: 254. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567655/
[32.] Vidal, A.C., *et al*. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 2936. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261967/
[33.] Davies, N.M., *et al*. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. Cancer Causes Control, 2015. 26: 1603. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26387087/
[34.] Dickerman, B.A., *et al*. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. Cancer Causes Control, 2016. 27: 1049. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351919/
[35.] Zhao, J., *et al*. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 2016. 16: 845. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842506/
[36.] Chen, X., *et al*. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 2021. 11: e038902. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33431520/
[37.] Key, T.J. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. Recent Results Cancer Res, 2014. 202: 39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531775/
[38.] Alexander, D.D., *et al*. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. Nutr Cancer, 2015. 67: 543. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826711/
[39.] Lippi, G., *et al*. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. Int J Food Sci Nutr, 2015. 66: 587. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26114920/
[40.] Chen, P., *et al*. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2015. 94: e1260. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287411/
[41.] Rowles, J.L., 3rd, *et al*. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 319. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29317772/
[42.] Bylsma, L.C., *et al*. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. Nutr J, 2015. 14: 125. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26689289/
[43.] Zhang, M., *et al*. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. Andrology, 2016. 4: 745. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27260185/
[44.] Applegate, C.C., *et al*. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients, 2018. 10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300347/
[45.] Kristal, A.R., *et al*. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 1494. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732629/
[46.] Nyame, Y.A., *et al*. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. J Clin Oncol, 2016. 34: 1345. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903577/

[47.] Cui, Z., *et al*. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2017. 96: e5944. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151881/
[48.] Allen, N.E., *et al*. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. J Natl Cancer Inst, 2016. 108. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27385803/
[49.] Lippman, S.M., *et al*. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA, 2009. 301: 39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066370/
[50.] Hu, X., *et al*. Association of 5-alpha-reductase inhibitor and prostate cancer incidence and mortality: a meta-analysis. Transl Androl Urol, 2020. 9: 2519. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33457226/
[51.] Kramer, B.S., *et al*. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 2009. 27: 1502. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19252137/
[52.] Andriole, G.L., *et al*. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 36: 1192. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20357281/
[53.] Thompson, I.M., *et al*. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 215. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824459/
[54.] Haider, A., *et al*. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. J Urol, 2015. 193: 80. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980615/
[55.] Watts, E.L., *et al*. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. Eur Urol, 2018. 74: 585. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077399/
[56.] Burns, J.A., *et al*. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 75: 846. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528221/
[57.] Zhou, C.K., *et al*. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol, 2016. 183: 210. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764224/
[58.] Lian, W.Q., *et al*. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. Med Sci Monit, 2015. 21: 1902. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126881/
[59.] Rao, D., *et al*. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther, 2015. 8: 2817. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26491356/
[60.] Islami, F., *et al*. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. Eur Urol, 2014. 66: 1054. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242554/
[61.] Brookman-May, S.D., *et al*. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). Eur Urol Focus, 2019. 5: 756. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576530/
[62.] Ju-Kun, S., *et al*. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e2708. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871808/
[63.] Russo, G.I., *et al*. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Aging Male, 2018: 1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571270/
[64.] Multigner, L., *et al*. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. J Clin Oncol, 2010. 28: 3457. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566993/
[65.] Lin, S.W., *et al*. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. Int J Cancer, 2012. 131: E1015. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539073/
[66.] Pabalan, N., *et al*. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. 18: 352. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215783/
[67.] Rider, J.R., *et al*. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur Urol, 2016. 70: 974. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033442/
[68.] Bhindi, B., *et al*. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med, 2017. 177: 1273. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715534/
[69.] Cremers, R.G., *et al*. Self-reported acne is not associated with prostate cancer. Urol Oncol, 2014. 32: 941. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011577/
[70.] Huang, T.B., *et al*. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1715. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687637/

[71.] Bhindi, B., *et al*. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. Urology, 2014. 84: 1073. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443907/
[72.] Iczkowski, K.A., et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. Urology, 2002. 59: 698.
[73.] Van der Kwast, T., et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Virchows Arch, 2013. 463: 367.
[74.] Rogatsch, H., et al. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. Hum Pathol, 2000. 31: 1102.
[75.] Novis, D.A., et al. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. Arch Pathol Lab Med, 1999. 123: 687.
[76.] Sauter, G., et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. Eur Urol, 2016. 69: 592.
[77.] Cole, A.I., et al. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. J Urol, 2016. 196: 405.
[78.] Kweldam, C.F., et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. Mod Pathol, 2016. 29: 630. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26939875/
[79.] Kweldam, C.F., et al. On cribriform prostate cancer. Transl Androl Urol, 2018. 7: 145.
[80.] van der Kwast, T.H., et al. ISUP Consensus Definition of Cribriform Pattern Prostate Cancer. Am J Surg Pathol, 2021. 45: 1118.
[81.] Zhou, M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. Mod Pathol, 2018. 31: S71.
[82.] Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol, 2016. 40: 244.
[83.] van Leenders, G., et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol, 2020. 44: e87.
[84.] Humphrey PA, Walther PJ. Adenocarcinoma of the prostate, I: sampling considerations. Am J Clin Pathol. 1993;99:746–759.
[85.] Trpkov K, Thompson J, Kulaga A, Yilmaz A. How much tissue sampling is required when minimal prostate carcinoma is identified on transurethral resection? Arch Path Lab Med. 2008;132(8):1313–1316.
[86.] Paner GP, Magi-Galluzzi C, Amin MB, Srigley JR: Adenocarcinoma of the prostate. In: Amin MB, Grignon DJ, Srigley JR, Eble JN, eds. Urological Pathology. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins; 2014:559–673.
[87.] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
[88.] Gleason DR, Mellinger GT, the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974;111:58–64.
[89.] Donovan MJ, Khan FM, Bayer-Zubek V, et al. A systems-based modelling approach using transurethral resection of the prostate (TURP) specimens yielded incremental prognostic significance to Gleason when predicting long-term outcome in men with localized prostate cancer. BJU Int. 2012 Jan;109(2):207–13.
[90.] Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad L, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29:1228–1242.
[91.] Shah RB, Zhou M. Recent advances in prostate cancer pathology: Gleason grading and beyond. Pathol Int. 2016 May;66(5):260–72.
[92.] Epstein JI, Amin MB, Fine SW, et al. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) White Paper on Contemporary Grading of Prostate Cancer. Arch Path Lab Med 2021; 145:461–493.
[93.] Ström P, Kartasalo K, Olsson H, et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):222–232.
[94.] Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, et al. Contemporary Gleason grading of prostate carcinoma. An update with discussion on practical issues to implement the International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol. 2017; 41: e1-e7.

[95.] Paner GP, Gandhi J, Choy B, et al. Essential updates in grading, morphotyping, reporting and staging of prostate carcinoma for general surgical pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2019;140:55–564.
[96.] Samaratunga H, Delahunt B, Yaxley J, Srigley JR, Egevad L. From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. Scand J Urol. 2016 Oct;50(5):325–9.
[97.] Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. Diagn Pathol. 2016 Mar 9;11:25.
[98.] Choy B, Pearce SM, Anderson BB, et al. Prognostic significance of percentages and architectural types of contemporary Gleason pattern 4 prostate cancer in radical prostatectomy. Am J Surg Pathol. 2016;40:1400–6.
[99.] Iczkowski KA, Torkko KC, Kotnis GR, et al. Digital quantification of five high-grade prostate cancer patterns, including the cribriform pattern, and their association with adverse outcome. Am J Clin Pathol 2011; 136:98–107.
[100.] Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, et al. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. Mod Pathol 2015; 28:457–464.
[101.] van der Kwast TH, van Leenders GJ, Berney DM, et al. ISUP consensus definition of cribriform prostate cancer. Am J Surg Pathol 2021. Online ahead of print.
[102.] Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU Int. 2013;111:753–760.
[103.] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. Eur Urol. 2016;69:428–435.
[104.] Berney DM, Beltran L, Fisher G, et al. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. Br J Cancer. 2016;114(10):1078–1083.
[105.] Stamey T, McNeal J, Yemoto C, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. JAMA 1999; 281:1395–1400.
[106.] Salomon L, Levrel O, Anastasiadis A, et al. Prognostic significance of tumor volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors. Eur Urol 2003; 43:39–44.
[107.] Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy. J Urol. 2011;187:790–7.
[108.] Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. Mod Pathol. 2004 Mar;17(3):328–48.
[109.] Ito Y, Vertosick EA, Sjoberg DD, et al. In organ-confined prostate cancer, tumor quantitation not found to aid in prediction of biochemical recurrence. Am J Surg Pathol 2019; 43:1061–1065.
[110.] Braunhut BL, Punnen S, Kryvenko ON. Updates on Grading and Staging of Prostate Cancer. Surg Pathol Clin. 2018 Dec;11(4):759–774.
[111.] O'Malley KJ, Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. Urology. 2002;59:85–90.
[112.] Bismar TA, Lewis JS, JR, Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. Am J Surg Pathol. 2003;27:432–440.
[113.] Harnden P, Shelley MD, Clements H, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic carcinoma biopsies: a systematic review. Cancer. 2007;109:13–24.
[114.] Loeb S, Epstein J, Humphreys E, et al. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? BJU Int 2010; 105:1510–1513.
[115.] Samaratunga H, Montironi R, True L, et al; The ISUP prostate consensus group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens: Working group 1: specimen handling. Mod Pathol. 2011;24:6–15.
[116.] Egevad L. Handling of radical prostatectomy specimens. Histopathology. 2012 Jan;60(1):118–24.
[117.] Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. Arch Pathol Lab Med. 2006;30:303–317.
[118.] Paner GP. Microanatomy and zonal variations. Prostate gland and seminal vesicle. In: Amin MB, Tickoo SK, eds. Diagnostic Pathology. Genitourinary 2nd Ed. Salt Lake City, UT: Elsevier; 2016; 544–553.
[119.] Fine SW, Reuter VE. Anatomy of the prostate revisited: implications for prostate biopsy and zonal origins of prostate cancer. Histopathology 2012; 60:142–52.
[120.] Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpapable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. Hum Pathol. 2001;32:494–499.

[121.] Humphrey P, Amin MB, Berney D, et al. Acinar adenocarcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright T, Reuter VE, eds. Pathology and Genetics: Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edition. WHO Classification of Tumors. Zurich, Switzerland: WHO Press; 2015:3–28.
[122.] Matoso A, Epstein JI. Grading of Prostate Cancer: Past, Present, and Future. Curr Urol Rep. 2016 Mar;17(3):25.
[123.] Varma M, Shah RB, Williamson SR, Berney DM. 2019 Gleason grading recommendations from ISUP and GUPS: broadly concordant but with significant differences. Virchows Arch. 2021 Apr;478(4):813–815.
[124.] Kato M, Hirakawa A, Kobayashi Y, et al. Integrating tertiary Gleason pattern 5 into the ISUP grading system improves prediction of biochemical recurrence in radical prostatectomy patients. Mod Pathol. 2019 Jan;32(1):122–127.
[125.] Montironi R, Mazzuccheli R, Scarpelli M, et al. Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. BJU Int. 2005 Jun;95(8):1146–52.
[126.] Kristiansen G, Roth W, Helpap B. Grading von Prostatakarzinomen [Grading of prostate cancer]. Pathologe. 2016 Jul;37(4):352–4. German. doi: 10.1007/s00292–016–0185–5. PMID: 27393141.
[127.] Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. Mod Pathol. 2018 Jan;31(S1):S47–63.
[128.] Gandaglia G, Bravi CA, Dell'Oglio P, et al. The Impact of Implementation of the European Association of Urology Guidelines Panel Recommendations on Reporting and Grading Complications on Perioperative Outcomes after Robot-assisted Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2018 Jul;74(1):4–7.
[129.] Danneman D, Drevin L, Robinson D, Stattin P, Egevad L. Gleason inflation 1998–2011: a registry of 97,168. BJU Int 2015; 115:248–255.
[130.] de Souza MF, de Azevedo Araujo ALC, da Silva MT, Athanazio DA. The Gleason pattern 4 in radical prostatectomy specimens in current practice - Quantification, morphology and concordance with biopsy. Ann Diagn Pathol. 2018 Jun;34:13–17.
[131.] Falzarano SM, Magi-Galluzzi C. Prostate cancer staging and grading at radical prostatectomy over time. Adv Anat Pathol. 2011 Mar;18(2):159–64.
[132.] Tóth E, Salamon F. A prosztatarák prognosztikai patológiai leletének tartalmi követelménye – tûbiopsziás és radikális prosztatektómiás specimen [Prostate cancer reporting: needle biopsy and radical prostatectomy specimen]. Magy Onkol. 2019 Mar 19;63(1):10–15. Hungarian.
[133.] Dong F, Yang P, Wang C, et al. Architectural heterogeneity and cribriform pattern predict adverse clinical outcome for Gleason grade 4 prostatic adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2013; 37:1855–1861.
[134.] Hollemans E, Verhoef EI, Bangma CH, et al. Concordance of cribriform architecture in matched prostate cancer biopsy and radical prostatectomy specimens. Histopathology. 2019 Sep;75(3):338–345.
[135.] Erickson A, Sandeman K, Lahdensuo K, et al. New prostate cancer grade grouping system predicts survival after radical prostatectomy. Hum Pathol. 2018 May;75:159–166.
[136.] Milonas D, Muilwijk T, Venclovas Z, et al. Benefits and harms of the new prostate cancer grade grouping on the prediction of long-term oncological outcomes in patients after radical prostatectomy. Int J Urol. 2021 Apr;28(4):390–395.
[137.] Vau N, Henriques V, Cheng L, et al. Predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: the role of prognostic grade group and index tumor nodule. Hum Pathol. 2019 Nov;93:6–15.
[138.] Yuk HD, Byun SS, Hong SK, Lee H. The tumor volume after radical prostatectomy and its clinical impact on the prognosis of patients with localized prostate cancer. Sci Rep. 2022 Apr 9;12(1):6003.
[139.] Sherwin JC, Mirmilstein G, Pedersen J, et al. Tumor volume in radical prostatectomy specimens assessed by digital image analysis software correlates with other prognostic factors. J Urol. 2010 May;183(5):1808–14.
[140.] Verhoef EI, Kweldam CF, Kümmerlin IP, et al. Comparison of Tumor Volume Parameters on Prostate Cancer Biopsies. Arch Pathol Lab Med. 2020 Jan 6. doi: 10.5858/arpa.2019–0361-OA. Epub ahead of print.
[141.] van der Kwast T, Amin M, Billis A, Epstein J, et al; The ISUP prostate consensus group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling of Radical Prostatectomy Specimens: working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. Mod Pathol. 2011;24:16–25.
[142.] Ng JC, Koch MO, Daggy JK, Cheng L. Perineural invasion in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. J Urol 2004; 172:2249–2251.
[143.] Kozal S, Peyronnet B, Cattarino S, et al. Influence of pathological factors on oncological outcomes after robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer: results of prospective study. Urol Oncol 2014; 33:330e331–330e337.

[144.] Bandini M, Preisser F. UICC and AJCC 8th edition tumor-nodes-metastasis (TNM) classifications for patients treated with radical prostatectomy: reliable but not infallible prognostic tools. Ann Transl Med. 2019 Mar;7(Suppl 1):S41.

[145.] Lotan, T.L., et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular Biomarkers in Prostate Cancer. Am J Surg Pathol, 2020. 44: e15.

[146.] Dienstmann, R., et al. Standardized decision support in next generation sequencing reports of somatic cancer variants. Mol Oncol, 2014. 8: 859.

[147.] Li, M.M., et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn, 2017.19: 4.

[148.] Boland CR, et al. A NationalCancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familialpredisposition: development of international criteria for the determination of microsatelliteinstability in colorectal cancer. Cancer Res. 1998;58:5248–57.

[149.] Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplexPCR. Gastroenterology 2002; 123:1804–11.

[150.] Tuffaha H, Edmunds K, Fairbairn D, Roberts MJ, Chambers S, Smith DP, Horvath L, Arora S, Scuffham P. Guidelines for genetic testing in prostate cancer: a scoping review. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023 May 18. doi: 10.1038/s41391–023–00676–0. Online ahead of print. PMID: 37202470

[151.] National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 4.2022). 2022. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459. Accessed November 10, 2022.

[152.] Russo A, Incorvaia L, Capoluongo E, Tagliaferri P, Gori S, Cortesi L, et al. Implementation of preventive and predictive BRCA testing in patients with breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer: a position paper of Italian Scientific Societies. ESMO Open. 2022;7:100459.

[153.] Selvarajah S, Schrader K, Kolinsky M, Rendon R, Hallani S, Fleshner N, et al. Recommendations for the implementation of genetic testing for metastatic prostate cancer patients in Canada. Can Urol Assoc J. 2022;16:321–32.

[154.] Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a genetikai tanácsadásról 2020. EüK. 20. szám EMMI szakmai irányelv 2

[155.] Souche E, Beltran S, Brosens E, Belmont JW, Fossum M, Riess O, Gilissen C, Ardeshirdavani A, Houge G, van Gijn M, Clayton-Smith J, Synofzik M, de Leeuw N, Deans ZC, Dincer Y, Eck SH, van der Crabben S, Balasubramanian M, Graessner H, Sturm M, Firth H, Ferlini A, Nabbout R, De Baere E, Liehr T, Macek M, Matthijs G, Scheffer H, Bauer P, Yntema HG, Weiss MM. Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases European Journal of Human Genetics (2022) 30:1017 – 1021

[156.] Arnsrud Godtman, R., *et al*. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol, 2015. 68: 354. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556937/

[157.] Ilic, D., *et al*. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD004720. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440794/

[158.] Hayes, J.H., *et al*. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA, 2014. 311: 1143. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643604/

[159.] Carlsson, S., *et al*. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50–54 Years. A Population-based Cohort Study. Eur Urol, 2017. 71: 46. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084245/

[160.] Albright, F., *et al*. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. Prostate, 2015. 75: 390. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408531/

[161.] Kamangar, F., *et al*. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol, 2006. 24: 2137. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682732/

[162.] Chornokur, G., *et al*. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. Prostate, 2011. 71: 985. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21541975/

[163.] Karami, S., *et al*. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? Cancer Detect Prev, 2007. 31: 29. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303347/

[164.] Sanchez-Ortiz, R.F., *et al*. African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. Cancer, 2006. 107: 75. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736511/
[165.] Bancroft, E.K., *et al*. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. Eur Urol, 2014. 66: 489. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484606/
[166.] Carlsson, S., *et al*. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. BMJ, 2014. 348: g2296. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24682399/
[167.] Oerther, B., *et al*. Cancer detection rates of the PI-RADSv2.1 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34230616/
[168.] Padhani, A.R., *et al*. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. Radiology, 2019: 182946. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184561/
[169.] Haj-Mirzaina et al, Benefit of prostate MRI plus PSA density test in patients suspected of having prostate cancer, Jama Network, The ASCO Post 2024.
[170.] Schoots, I.G., *et al*. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. BJU Int, 2021. 127: 175. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33089586/
[171.] Kretschmer, A., *et al*. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. Crit Rev Oncol Hematol, 2017. 120: 180. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198331/
[172.] Mark, J.R., *et al*. Genetic Testing Guidelines and Education of Health Care Providers Involved in Prostate Cancer Care. Urol Clin North Am, 2021. 48: 311. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34210487/
[173.] John, E.M., *et al*. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. Jama, 2007. 298: 2869. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18159056/
[174.] Richie, J.P., *et al*. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology, 1993. 42: 365. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692657/
[175.] Herrera-Caceres, J.O., *et al*. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. Can Urol Assoc J, 2020. 14: E453. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223879/
[176.] Gosselaar, C., *et al*. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol, 2008. 54: 581. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423977/
[177.] Stamey, T.A., *et al*. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med, 1987. 317: 909. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442609/
[178.] Catalona, W.J., *et al*. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol, 1994. 151: 1283. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7512659/
[179.] Omri, N., *et al*. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. Prostate, 2020. 80: 1444. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970856/
[180.] Carter, H.B., *et al*. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA, 1992. 267: 2215. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1372942/
[181.] Schmid, H.P., *et al*. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. Cancer, 1993. 71: 2031. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7680277/
[182.] Stephan, C., *et al*. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. Cancer, 1997. 79: 104. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8988733/
[183.] Catalona, W.J., *et al*. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA, 1998. 279: 1542. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605898/
[184.] Bryant, R.J., *et al*. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. J Natl Cancer Inst, 2015. 107. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863334/
[185.] Van Neste, L., *et al*. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. Eur Urol, 2016. 70: 740. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108162/

[186.] Olivie Rouviére et al, Detection of ISUP ≥2 prostate cancers using multiparametric MRI: prospective multicentre assessment of the non-inferiority of an artificial intelligence system as compared to the PI-RADS V.2.1 score (CHANGE study), BMJ Open 2022 Feb 9;12(2):e051274. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35140147/

[187.] Georgios Agrotis et al, Prostate cancer – PI-RADS v2.1 https://radiologyassistant.nl/abdomen/prostate/prostate-cancer-pi-rads-v2–1

[188.] Jia-Yan Chen et al, Biomarkers for Prostate Cancer: From Diagnosis to Treatment, *Diagnostics* 2023, *13*(21) https://www.mdpi.com/2075–4418/13/21/3350

[189.] Farrell, C., *et al*. Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Program Implementation and Impact: Initial Clinical Experience in a Community Based Health System. Urology Practice, 2018. 5: 165. https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.urpr.2017.03.009

[190.] Roobol, M.J., *et al*. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. Eur Urol, 2010. 57: 79. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19733959/

[191.] Guo, C.C., *et al*. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. Mod Pathol, 2006. 19: 1528. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16980940/

[192.] Ericson, K.J., *et al*. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. Can J Urol, 2017. 24: 8714. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436357/

[193.] Eichler, K., *et al*. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol, 2006. 175: 1605. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600713/

[194.] Tschirdewahn, S., *et al*. Detection of Significant Prostate Cancer Using Target Saturation in Transperineal Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasonography-fusion Biopsy. Eur Urol Focus, 2021. 7: 1300. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660838

[195.] Stefanova, V., *et al*. Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. J Urol, 2019. 201:1121. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30835607/

[196.] Pradere, B., *et al*. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2021. 205: 653. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026903

[197.] European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2018 EMA/175398/2019. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone_en.pdf

[198.] von Knobloch, R., et al. Bilateral fine-needle ***administered*** local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. Eur Urol, 2002. 59: 698

[199.] Stacy Loeb et al, Systematic review of complications of prostate biopsy, Eur. Urol. 2013 Dec;64(6):876–92.,

[200.] Simon K. B. Spohn et al, Genomic Classifiers in Personalized Prostate Cancer Radiation Therapy Approaches: A Systematic Review and Future Perspectives Based on International Consensus, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics Volume 116, Issue 3, 1 July 2023, Pages 503–520 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301622036914

[201.] Eggener, S.E., et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol, 2019: JCO1902768. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829902/

[202.] EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978–94–92671–19–6

[203.] Nagy B jr., Bhattoa HP, Kappelmayer J. Routine laboratory diagnostics of prostate cancer: Past, present and the future. Magy Onkol 63:16–25, 2019

[204.] Stamey, T.A., et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol, 1989. 141: 1076.

[205.] Ray, M.E., et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 64: 1140.

[206.] Roach, M., 3rd, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 65: 965. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798415/

[207.] Tyloch JF, Wieczorek AP. The standards of an ultrasound examination of the prostate gland. Part 1. J Ultrason. 2016 Dec;16(67):378–390.

[208.] Smeenge, M., *et al*. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. BJU Int, 2012. 110: 942. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462566/

[209.] Rouviere, O., *et al*. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. Lancet Oncol, 2019. 20: 100. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470502/

[210.] Chen FK, de Castro Abreu AL, Palmer SL. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art. J Nucl Med. 2016 Oct; 57(Suppl 3):13S-18S.

[211.] Correas, J.M., *et al*. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. World J Urol, 2021. 39: 661. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306060/

[212.] Lughezzani, G., *et al*. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 329. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200848/

[213.] Cornud, F., *et al*. MRI-directed high-frequency (29MhZ) TRUS-guided biopsies: initial results of a single-center study. Eur Radiol, 2020. 30: 4838. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350662/

[214.] Wysock, J.S., et al. HistoScanning (TM) to Detect and Characterize Prostate Cancer-a Review of Existing Literature. Curr Urol Rep, 2017. 18: 97.

[215.] Dickinson, L., *et al*. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. Eur Urol, 2011. 59: 477. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195536/

[216] Weinreb, J.C., *et al*. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol, 2016. 69: 16. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26427566/

[217.] Turkbey, B., *et al*. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol, 2019. 76: 340. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406/

[218.] Bratan, F., *et al*. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. Eur Radiol, 2013. 23: 2019. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494494/

[219.] Borofsky, S., *et al*. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. Radiology, 2018. 286: 186. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053402/

[220.] Johnson, D.C., *et al*. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. Eur Urol, 2019. 75: 712. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509763/

[221.] Drost, F.H., *et al*. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 4: CD012663. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/

[222.] Xu, L., Zhang, G., Shi, B. *et al.* Comparison of biparametric and multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Imaging* 19, 90 (2019). https://doi.org/10.1186/s40644–019–0274–9

[223.] Scialpi M, D'Andrea A, Martorana E et al. Biparametric MRI of the prostate. Turk J Urol. 2017 Dec;43(4):401–409. doi: 10.5152/tud.2017.06978. Epub 2017 Dec 1. Erratum in: Turk J Urol. 2018 Jan;44(1):91. PMID: 29201499; PMCID: PMC5687199.

[224.] Mitterberger, M., *et al*. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. BJU Int, 2007. 100: 47. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433033/

[225.] Sauvain, J.L., *et al*. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. Eur Urol, 2003. 44: 21. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814671/

[226.] de Rooij, M., *et al*. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 233. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215604/

[227.] Christophe, C., *et al*. Prostate cancer local staging using biparametric MRI: assessment and comparison with multiparametric MRI. Eur J Radiol, 2020. 132: 109350. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080549/

[228.] Soeterik, T.F.W., *et al*. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Should Be Preferred Over Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Local Staging and Disease Risk Classification. Urology, 2021. 147: 205. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129868/

[229.] Barentsz, J.O., *et al*. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol, 2012. 22: 746. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22322308/

[230.] Morlacco, A., *et al*. Nomograms in Urologic Oncology: Lights and Shadows. J Clin Med, 2021. 10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33801184/

[231.] Wang, L., *et al*. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. Radiology, 2004. 232: 133. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166321/

[232.] D'Amico, A.V., *et al*. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2000. 164: 759. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953141/

[233.] Engelbrecht, M.R., *et al*. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. Eur Urol, 2001. 40: 300. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11684846/

[234.] Abuzallouf, S., *et al*. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol, 2004. 171: 2122. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126770/

[235.] Kiss, B., *et al*. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. Urology, 2016. 96: 1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966038/

[236.] Harisinghani, M.G., *et al*. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 348: 2491. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815134/

[237.] Hovels, A.M., *et al*. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol, 2008. 63: 387. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325358/

[238.] Flanigan, R.C., *et al*. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. Urology, 1996. 48: 428. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804497/

[239.] Tiguert, R., *et al*. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. Urology, 1999. 53: 367. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9933056/

[240.] Spevack, L., *et al*. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 34: 543. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8621276/

[241.] Brimo, F., *et al*. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. Histopathology, 2008. 53: 177. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18752501/

[242.] Lebastchi, A.H., *et al*. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. Transl Androl Urol, 2020. 9: 1415. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676426/

[243.] Mukesh G. Harisinghani, M.D., Jelle Barentsz, M.D., Ph.D., Peter F. Hahn, M.D., Ph.D., Willem M. Deserno, M.D., Shahin Tabatabaei, M.D., Christine Hulsbergen van de Kaa, M.D., Ph.D., Jean de la Rosette, M.D., Ph.D., and Ralph Weissleder, M.D., Ph.D, Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer, N Engl J Med 2003;348:2491–9. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society

[244.] Melline G.M. Schilham*1, Patrik Zamecnik*1, Bastiaan M. Prive1 , Bas Isra€el1 , Mark Rijpkema1 , Tom Scheenen1 , Jelle O. Barentsz1 , James Nagarajah†1,2, and Martin Gotthardt†1, Head-to-Head Comparison of 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT and Ferumoxtran-10–Enhanced MRI for the Diagnosis of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients, 1 Department of Medical Imaging, Nuclear Medicine, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; and 2 Department of Nuclear Medicine, Technical University Munich, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany J Nucl Med 2021; 62:1258–1263 DOI: 10.2967/jnumed.120.258541

[245.] Van Nieuwenhove, S., *et al*. Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. J Magn Reson Imaging, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382151/

[246.] Shen, G., *et al*. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol, 2014. 43:1503. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841276/

[247.] Vivek Kumar Sah, Liang Wang, Xiangde Min et al. Multiparametric MR imaging in diagnosis of chronic prostatitis and its differentiation from prostate cancer, Radiology of Infectious Diseases, Volume 1, Issue 2, 2015, Pages 70–77, ISSN 2352–6211, https://doi.org/10.1016/j.jrid.2015.02.004.

[248.] Lee CH, Tan TW, Tan CH. Multiparametric MRI in Active Surveillance of Prostate Cancer: An Overview and a Practical Approach. Korean J Radiol. 2021 Jul;22(7):1087–1099. https://doi.org/10.3348/kjr.2020.1224

[249.] Wegelin, O., et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? Eur Urol, 2017.

[250.] Hamid, S., et al. The SmartTarget Biopsy Trial: A Prospective, Within-person Randomised, Blinded Trial Comparing the Accuracy of Visual-registration and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Image-fusion Targeted Biopsies for Prostate Cancer Risk Stratification. Eur Urol, 2019. 75: 733.

[251.] Simmons, L.A.M., et al. Accuracy of Transperineal Targeted Prostate Biopsies, Visual Estimation and Image Fusion in Men Needing Repeat Biopsy in the PICTURE Trial. J Urol, 2018. 200: 1227.

[252.] Watts, K.L., et al. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. Urol Oncol, 2020. 38: 734.e19.

[253.] Cool DW, Zhang X, Romagnoli C, Izawa JI, Romano WM, Fenster A. Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy. AJR Am J Roentgenol. 2015 Jan;204(1):83–91.

[254.] Hüttl AB, Korda DÁ, Lénárd MZ, Szendrői A, Rudas G, Kalina I, Fejér B, 11. Szabó J, Takács S, Nyirády P. Kezdeti tapasztalataink az mpMR fúziós ultrahangvezérelt prosztatabiopsziával [Our initial experiences with mpMRI-ultrasound fusion-guided prostate biopsy]. Orv Hetil. 2020 Dec 27;161(52):2188–2194. Hungarian.

[255.] Ráfi, Tamás és Volford, Gábor és Zóber, Tamás és Beöthe, Tamás és Buzogány, István és Markó, Róbert és Kardos, Lilla és Papp, Éva és Dombóvári, Péter (2021) MR-fúziós ultrahangvezérelt prosztatabiopszia a Péterfy Kórházban. MAGYAR UROLÓGIA, 33 (3). pp. 97–103.

[256.] van der Leest, M., *et al*. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. Eur Urol, 2019. 75: 570.

[257.] Kasivisvanathan, V., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med, 2018. 378: 1767.

[258.] Wegelin, O., *et al*. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. Eur Urol, 2019. 75: 582.

[259.] Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2020;77:403–17.

[260.] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet 2020;395:1208–16.

[261.] Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021; 48:1626–38.

[262.] van den Bergh RCN, Rouvière O, van der Kwast T, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. Re: Andrew Vickers, Sigrid V. Carlsson, Matthew Cooperberg. Routine Use of Magnetic Resonance Imaging for Early Detection of Prostate Cancer Is Not Justified by the Clinical Trial Evidence. Eur Urol 2020;78:304–6: Prebiopsy MRI: Through the Looking Glass. Eur Urol 2020; 78:310–3.

[263.] Eissa A, Elsherbiny A, Coelho RF, Rassweiler J, Davis JW, Porpiglia F, et al. The role of 68Ga-PSMA PET/CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. Minerva Urol Nefrol 2018;70:462–78.

[264.] Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. J Nucl Med 2018;59:82–8.

[265.] Calais J, Czernin J, Fendler WP, Elashoff D, Nickols NG. Randomized prospective phase III trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning [PSMA-SRT]. BMC Cancer 2019;19:18.

[266.] Morigi, Stricker, Leeuwen. Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are J Nucl Med n.d.

[267.] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:11–20.

[268.] Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, Stadler WM, Pelizzari CA, Vannier MW, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:378–84.

[269.] Linder BJ, Kawashima A, Woodrum DA, Tollefson MK, Karnes J, Davis BJ, et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. Can J Urol 2014;21:7283–9.

[270.] Boreta L, Gadzinski AJ, Wu SY, Xu M, Greene K, Quanstrom K, et al. Location of Recurrence by Gallium-68 PSMA-11 PET Scan in Prostate Cancer Patients Eligible for Salvage Radiotherapy. Urology 2019;129:165–71.

[271.] Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB, Brabander T, van der Poel HG, Donswijk ML, et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. BJU Int 2020;125:206–14.

[272.] Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. Eur Urol 2020;77:508–47.

[273.] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol 2017;71:630–42.

[274.] Cornford, P., *et al*. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol, 2021. 79: 263. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039206/

[275.] Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. Urology 2014;83:664–9.

[276.] Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1766–74.

[277.] Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR, Armstrong WR, Williams J, Calais J. Total-Body 68Ga-PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines. J Nucl Med 2020;61:405–11.

[278.] Djavan B, Moul JW, Zlotta A, Remzi M, Ravery V. PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new Millennium. Eur Urol 2003;43:12–27.

[279.] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol 2016;34:1402–18.

[280.] Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019;46:2536–44.

[281.] Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, Niepsch K, Sayeg M, Leshch Y, et al. PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. J Nucl Med 2016;57:97S – 104S.

[282.] Turner JH. Recent advances in theranostics and challenges for the future. Br J Radiol 2018;91:20170893.

[283.] Kratochwil, C., Fendler, W. P., Eiber, M., Hofman, M. S., Emmett, L., Calais, J., Osborne, J. R., Iravani, A., Koo, P., Lindenberg, L., Baum, R. P., Bozkurt, M. F., Delgado Bolton, R. C., Ezziddin, S., Forrer, F., Hicks, R. J., Hope, T. A., Kabasakal, L., Konijnenberg, M., Kopka, K., … Hermann, K. (2023). Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 50(9), 2830–2845. https://doi.org/10.1007/s00259–023–06255–8

[284.] Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. Mol Imaging 2018;17:1536012118776068.

[285.] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Bronzel M, Apostolidis C, Weichert W, et al. Targeted α-Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. J Nucl Med 2017;58:1624–31.

[286.] Garai I, Nagy G, Bátyi F, Hascsi Z, Scanomed O, Kutató D, et al. Teranosztikumok alkalmazása prosztatarákban n.d. https://huon.hu/2020/64/2/0133/0133a.pdf (accessed May 5, 2023).

[287.] Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet 2021;397:797–804.

[288.] Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2021;385:1091–103.

[289.] De Bari B, Mazzola R, Aiello D, Fersino S, Gregucci F, Alongi P, et al. Could 68-Ga PSMA PET/CT become a new tool in the decision-making strategy of prostate cancer patients with biochemical recurrence of PSA after radical prostatectomy? A preliminary, monocentric series. Radiol Med 2018;123:719–25.

[290.] Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. J Nucl Med 2016;57:1006–13.

[291.] Saad F, Sternberg CN, Efstathiou E, Fizazi K, Modelska K, Lin X, et al. Prostate-specific Antigen Progression in Enzalutamide-treated Men with Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Any Rise in Prostate-specific Antigen May Require Closer Monitoring. Eur Urol 2020;78:847–53.

[292.] Payne H, Cornford P. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. Urol Oncol 2011;29:593–601.

[293.] Pezaro C, Omlin A, Lorente D, Rodrigues DN, Ferraldeschi R, Bianchini D, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2014;65:270–3.

[294.] Ohlmann CH, Engelmann UH, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen (PSA) relapse in men with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) previously treated with docetaxel-based chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:4682–4682.

[295.] Kretschmer, A., et al. Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. World J Urol, 2017. 35: 1205. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093628/

[296.] Gyomber, D., et al. Improving informed consent for patients undergoing radical prostatectomy using multimedia techniques: a prospective randomized crossover study. BJU Int, 2010. 106: 1152. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20346048/

[297.] Huber, J., et al. Multimedia support for improving preoperative patient education: a randomized controlled trial using the example of radical prostatectomy. Ann Surg Oncol, 2013. 20: 15. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851045/

[298.] Wake, N., et al. Patient-specific 3D printed and augmented reality kidney and prostate cancer models: impact on patient education. 3D Print Med, 2019. 5: 4. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783869/

[299.] De Nunzio, C., et al. The EORTC quality of life questionnaire predicts early and long-term incontinence in patients treated with robotic assisted radical prostatectomy: Analysis of a large single center cohort. Urol Oncol, 2019. 37: 1006. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326315/

[300.] Chang, J.I., et al. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 69:460. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610857/

[301.] Bonkat, G., et al. EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam 2022. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/urological-infections/

[302.] Kumar, S., et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD006019. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054269/

[303.] Efstathiou, E., et al. Clinical and Biological Characterisation of Localised High-risk Prostate Cancer: Results of a Randomised Preoperative Study of a Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonist with or Without Abiraterone Acetate plus Prednisone. Eur Urol, 2019. 76: 418. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176622/

[304.] McKay, R.R., et al. Outcomes of Post-Neoadjuvant Intense Hormone Therapy and Surgery for High Risk Localized Prostate Cancer: Results of a Pooled Analysis of Contemporary Clinical Trials. J Urol, 2021. 205: 1689. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502237/

[305.] Eastham, J.A., et al. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2020. 38: 3042. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706639/

[306.] Hatzinger, M., et al. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. Aktuelle Urol, 2012. 43: 228. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035261/

[307.] Walsh, P.C., et al. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol, 1982. 128: 492.

[308.] Schuessler, W.W., et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology, 1997. 50: 854. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9426713/

[309.] Binder, J., et al. [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. Urologe A, 2002. 41: 144. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11993092/

[310.] Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet, 2016. 388: 1057. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474375/

[311.] Coughlin, G.D., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. Lancet Oncol, 2018. 19: 1051. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017351/
[312.] Ilic, D., et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 9: CD009625. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895658/
[313.] Albertsen, P.C., et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. Jama, 1998. 280: 975. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9749479/
[314.] Albertsen, P.C., et al. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. J Urol, 1999. 162: 439. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10411053/
[315.] Iversen, P., et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. J Urol, 2004. 172: 1871. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540741/
[316.] Begg, C.B., et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med, 2002. 346: 1138. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11948274/
[317.] Gershman, B., et al. Redefining and Contextualizing the Hospital Volume-Outcome Relationship for Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Implications for Centralization of Care. J Urol, 2017. 198: 92. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153509/
[318.] Bill-Axelson, A., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2005. 352: 1977. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888698/
[319.] Steineck, G., et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med, 2002. 347: 790. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12226149/
[320.] Wilt, T.J., et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377: 132. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700844/
[321.] Jacobs, B.L., et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. Jama, 2013. 309: 2587. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800935/
[322.] Galfano, A., et al. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. Eur Urol, 2010. 58: 457. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566236/
[323.] Checcucci, E., et al. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy vs the standard approach: a systematic review and analysis of comparative outcomes. BJU Int, 2020. 125: 8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373142/
[324.] Phukan, C., et al. Retzius sparing robotic assisted radical prostatectomy vs. conventional robotic assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2020. 38: 1123. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089802/
[325.] Tai, T.E., et al. Effects of Retzius sparing on robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a systematic review with meta-analysis. Surg Endosc, 2020. 34: 4020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31617093/
[326.] Rosenberg, J.E., et al. Retzius-sparing versus standard robotic-assisted laparoscopic prostatectomy for the treatment of clinically localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 8: CD013641. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32813279/
[327.] Lee, J., et al. Retzius Sparing Robot-Assisted Radical Prostatectomy Conveys Early Regain of Continence over Conventional Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Propensity Score Matched Analysis of 1,863 Patients. J Urol, 2020. 203: 137. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31347951/
[328.] Stonier, T., et al. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy (RS-RARP) vs standard RARP: it's time for critical appraisal. BJU Int, 2019. 123: 5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959814/
[329.] Fossati, N., et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 84. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126351/
[330.] Lestingi, J.F.P., et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. Eur Urol, 2021. 79: 595. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293077/
[331.] Touijer, K.A., et al. Limited versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 532. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865797/
[332.] Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol, 2012. 61: 480. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078338/

[333.] Gandaglia, G., et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 72: 632. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412062/

[334.] Roach, M., 3rd, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28: 33.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7505775/

[335.] Cimino, S., et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Scand J Urol, 2017. 51: 345. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644701/

[336.] Abdollah, F., et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: 624. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099031/

[337.] Dell'Oglio, P., et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol, 2014. 28: 416. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188052/

[338.] Hinev, A.I., et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. Urol Int, 2014. 92: 300. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480972/

[339.] Gandaglia, G., et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. Eur Urol, 2019. 75: 506. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342844/

[340.] Gandaglia, G., et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. Eur Urol, 2020. 78: 138. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268944/

[341.] van der Poel, H.G., et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. BJU Int, 2017. 120: 204. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188689/

[342.] Harke, N.N., et al. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. World J Urol, 2018. 36: 1817. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767326/

[443.] Wit, E.M.K., et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. Eur Urol, 2017. 71: 596. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639533/

[344.] Weng, W.C., et al. Impact of prostatic anterior fat pads with lymph node staging in prostate cancer. J Cancer, 2018. 9: 3361. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30271497/

[345.] Hosny, M., et al. Can Anterior Prostatic Fat Harbor Prostate Cancer Metastasis? A Prospective Cohort Study. Curr Urol, 2017. 10: 182. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29234260/

[346.] Ball, M.W., et al. Pathological analysis of the prostatic anterior fat pad at radical prostatectomy: insights from a prospective series. BJU Int, 2017. 119: 444. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611825/

[347.] Kwon, Y.S., et al. Oncologic outcomes in men with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institution international study. BMC Urol, 2015. 15: 79. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231860/

[348.] Ozkan, B., et al. Role of anterior prostatic fat pad dissection for extended lymphadenectomy in prostate cancer: a non-randomized study of 100 patients. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 959. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899767/

[349.] Kim, I.Y., et al. Detailed analysis of patients with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institutional study. J Urol, 2013. 190: 527. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485503/

[350.] Hansen, J., et al. Assessment of rates of lymph nodes and lymph node metastases in periprostatic fat pads in a consecutive cohort treated with retropubic radical prostatectomy. Urology, 2012.80: 877. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22950996/

[351.] Rainwater, L.M., et al. Technical consideration in radical retropubic prostatectomy: blood loss afterligation of dorsal venous complex. J Urol, 1990. 143:1163. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2342176/

[352.] Woldu, S.L., et al. Outcomes with delayed dorsal vein complex ligation during robotic assisted laparoscopic prostatectomy. Can J Urol, 2013. 20: 7079. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331354/

[353.] Walsh, P.C., et al. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. Br J Urol, 1984. 56: 694. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6534493/

[354.] Walz, J., et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. Eur Urol, 2016. 70: 301. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850969/

[355.] Michl, U., et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 69: 584. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277303/

[356.] Stolzenburg, J.U., et al. A comparison of outcomes for interfascial and intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy. Urology, 2010. 76: 743. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573384/

[357.] Steineck, G., et al. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. Eur Urol, 2015. 67: 559. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457018/

[358.] Shikanov, S., et al. Extrafascial versus interfascial nerve-sparing technique for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: comparison of functional outcomes and positive surgical margins characteristics. Urology, 2009. 74: 611. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616830/

[359.] Tewari, A.K., et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). BJU Int, 2011. 108: 984. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917101/

[360.] Nielsen, M.E., et al. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2008. 180: 2557. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930504/

[361.] Ko, Y.H., et al. Retrograde versus antegrade nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy: which is better for achieving early functional recovery? Eur Urol, 2013. 63: 169. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092543/

[362.] Tewari, A.K., et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. World J Urol, 2013. 31: 471. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23354288/

[363.] Catalona, W.J., et al. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients.J Urol, 1990. 143: 538. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2304166/

[364.] Neill, M.G., et al. Does intrafascial dissection during nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy compromise cancer control? BJU Int, 2009. 104: 1730. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20063449/

[365.] Ward, J.F., et al. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following 604. Engel, J., et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol, 2010. 57: 754. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106588/

[366.] Engel, J., et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol, 2010. 57: 754. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106588/

[367.] Beulens, A.J.W., et al. Linking surgical skills to postoperative outcomes: a Delphi study on the robot-assisted radical prostatectomy. J Robot Surg, 2019. 13: 675. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610535/

[368.] Gilbert, S.M., et al. Functional Outcomes Following Nerve Sparing Prostatectomy Augmented with Seminal Vesicle Sparing Compared to Standard Nerve Sparing Prostatectomy: Results from a Randomized Controlled Trial. J Urol, 2017. 198: 600. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392393/

[369.] Korman, H.J., et al. Radical prostatectomy: is complete resection of the seminal vesicles really necessary? J Urol, 1996. 156: 1081. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8709312/

[370.] Steiner, M.S., et al. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol, 1991. 145: 512. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1997701/

[371.] Li, H., et al. The Use of Unidirectional Barbed Suture for Urethrovesical Anastomosis during Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. PLoS One, 2015. 10: e0131167. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135310/

[372.] Kowalewski, K.F., et al. Interrupted versus Continuous Suturing for Vesicourethral Anastomosis During Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2019. 5: 980. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907547/

[373.] Matsuyama, H., et al. Running suture versus interrupted suture for vesicourethral anastomosis in retropubic radical prostatectomy: a randomized study. Int J Urol, 2015. 22: 271. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400263/

[374.] Wiatr, T., et al. Single Running Suture versus Single-Knot Running Suture for Vesicourethral Anastomosis in Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Prospective Randomised Comparative Study. Urol Int, 2015. 95: 445. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26655169/

[375.] Van Velthoven, R.F., et al. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis:the single knot method. Urology, 2003. 61: 699. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12670546/
[376.] Vest, S.A. Radical penineal prostatectomy. Surg Gynecol Obstet, 1940. 70: 935. [No abstract available].
[377.] Igel, T.C., et al. Comparison of techniques for vesicourethral anastomosis: simple direct versus modified Vest traction sutures. Urology, 1988 31:474. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3287741/
[378.] Berlin, J.W., et al. Voiding cystourethrography after radical prostatectomy: normal findings and correlation between contrast extravasation and anastomotic strictures. AJR Am J Roentgenol, 1994. 162: 87. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8273697
[379.] Levy, J.B., et al. Vesicourethral healing following radical prostatectomy: is it related to surgical approach? Urology, 1994. 44:888. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7985317/
[380.] Novicki, D.E., et al. Comparison of the modified vest and the direct anastomosis for radical retropubic prostatectomy. Urology, 1997. 49: 732. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145979/
[381.] Atherton, L., et al. Radical retropubic prostatectomy for carcinoma. J Urol, 1956. 75: 111. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13286806/
[382.] Schoeppler, G.M., et al. The impact of bladder neck mucosal eversion during open radical prostatectomy on bladder neck stricture and urinary extravasation. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1403. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585294/
[383.] Bellangino, M., et al. Systematic Review of Studies Reporting Positive Surgical Margins After Bladder Neck Sparing Radical Prostatectomy. Curr Urol Rep, 2017. 18: 99. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116405/
[384.] Nyarangi-Dix, J.N., et al. Complete bladder neck preservation promotes long-term post-prostatectomy continence without compromising midterm oncological outcome: analysis of a randomised controlled cohort. World J Urol, 2018. 36: 349. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214353/
[385.] Ma, X., et al. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 2016. 7: 67463. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634899/
[386.] Mungovan, S.F., et al. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2017. 71: 368. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27394644/
[387.] Guru, K.A., et al. Is a cystogram necessary after robot-assisted radical prostatectomy? Urol Oncol, 2007. 25: 465. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18047953/
[388.] Tillier, C., et al. Vesico-urethral anastomosis (VUA) evaluation of short- and long-term outcome after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP): selective cystogram to improve outcome. J Robot Surg, 2017. 11: 441. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078524/
[389.] Yadav, R., et al. Selective indication for check cystogram before catheter removal following robot assisted radical prostatectomy. Indian J Urol, 2016. 32: 120. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27127354/
[390.] Schoeppler, G.M., et al. Detection of urinary leakage after radical retropubic prostatectomy by contrast enhanced ultrasound - do we still need conventional retrograde cystography? BJU Int, 2010. 106: 1632. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20590540/
[391.] Gratzke, C., et al. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). Eur Urol, 2016. 69: 917. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578444/
[392.] James, P., et al. Safe removal of the urethral catheter 2 days following laparoscopic radical prostatectomy. ISRN Oncol, 2012. 2012: 912642. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22957273/
[393.] Lista, G., et al. Early Catheter Removal After Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from a Prospective Single-institutional Randomized Trial (Ripreca Study). Eur Urol Focus, 2020. 6: 259. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413390/
[394.] Brassetti, A., et al. Removing the urinary catheter on post-operative day 2 after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a feasibility study from a single high-volume referral centre. J Robot Surg, 2018. 12: 467. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177945/
[395.] Tilki, D., et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. World J Urol, 2018. 36: 1247. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29582100/
[396.] Berrondo, C., et al. Antibiotic prophylaxis at the time of catheter removal after radical prostatectomy: A prospective randomized clinical trial. Urol Oncol, 2019. 37: 181 e7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558984/

[397.] Martinschek, A., et al. Transurethral versus suprapubic catheter at robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized trial with 1-year follow-up. World J Urol, 2016. 34: 407. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26337521/

[398.] Harke, N., et al. Postoperative patient comfort in suprapubic drainage versus transurethral catheterization following robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized clinical trial. World J Urol, 2017. 35: 389.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334135/

[399.] Krane, L.S., et al. Impact of percutaneous suprapubic tube drainage on patient discomfort after radical prostatectomy. Eur Urol, 2009. 56: 325. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394131/

[400.] Morgan, M.S., et al. An Assessment of Patient Comfort and Morbidity After Robot-Assisted Radical Prostatectomy with Suprapubic Tube Versus Urethral Catheter Drainage. J Endourol, 2016. 30: 300. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472083/

[401.] Galfano, A., et al. Pain and discomfort after Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a comparative study between suprapubic cystostomy and urethral catheter as urinary drainage. Minerva Urol Nefrol, 2019. 71: 381. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144484/

[402.] Prasad, S.M., et al. Early removal of urethral catheter with suprapubic tube drainage versus urethral catheter drainage alone after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Urol, 2014. 192: 89. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440236/

[403.] Afzal, M.Z., et al. Modification of Technique for Suprapubic Catheter Placement After Robot-assisted Radical Prostatectomy Reduces Catheter-associated Complications. Urology, 2015. 86: 401. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26189333/

[404.] Porcaro, A.B., et al. Is a Drain Needed After Robotic Radical Prostatectomy With or Without Pelvic Lymph Node Dissection? Results of a Single-Center Randomized Clinical Trial. J Endourol, 2021. 35: 922. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398382/

[405.] Chenam, A., et al. Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy. BJU Int, 2018. 121: 357. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872774/

[406.] Haglind, E., et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol, 2015. 68: 216. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770484/

[407.] Tikkinen, K.A.O., et al. EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery. Edn. Presented at the 32nd EAU Annual Congress London 2017. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Thromboprophylaxis-In-Urological-Surgery-2022.pdf

[408.] Ploussard, G., et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2019. 76: 493. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391078/

[409.] Ost, P., et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2015. 67: 852. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240974/

[410.] Rischke, H.C., et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. Strahlenther Onkol, 2015. 191: 310. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326142/

[411.] Chade, D.C., et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 961. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280856/

[412.] Pagliarulo, V., *et al*. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Eur Urol, 2012. 61: 11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871711/

[413.] Oefelein, M.G., *et al*. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology, 2000. 56:1021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113751/

[414.] Desmond, A.D., *et al*. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. Br J Urol, 1988. 61: 143. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3349279/

[415.] Scherr, D.S., *et al*. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. J Urol, 2003. 1703. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532759/

[416.] Klotz, L., *et al*. A phase 1–2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. J Urol, 1999. 161: 169. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037391/
[417.] Farrugia, D., *et al*. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. BJU Int, 2000.85:1069. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848697/
[418.] Hedlund, P.O., *et al*. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol, 2008. 42: 220. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18432528
[419.] Klotz, L., *et al*. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int, 2008. 102: 1531. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035858/
[420.] Seidenfeld, J., *et al*. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2000. 132: 566. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744594/
[421.] Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology, 2001. 58: 5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502435/
[422.] Collette, L., *et al*. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. Prostate, 2001. 48: 29. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11391684/
[423.] Krakowsky, Y., *et al*. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. Eur Urol Focus, 2019. 5: 81. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753828/
[424.] Ostergren, P.B., *et al*. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. J Urol, 2017. 197: 1441. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939836/
[425.] Shore, N.D. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. Ther Adv Urol, 2013. 5: 11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23372607/
[426.] Sciarra, A., *et al*. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e3845.
[427.] Cirne, F., *et al*. The cardiovascular effects of GNRH antagonists in men with prostate cancer. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470403/
[428.] Abufaraj, M., *et al*. Differential Impact of Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Versus Agonist on Clinical Safety and Oncologic Outcomes on Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Eur Urol, 2021. 79: 44. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605859/
[429.] Shore, N.D., et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 382: 2187. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469183/
[430.] U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves relugolix for advanced prostate cancer. 2020. [Access date March 2022]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-relugolix-advanced-prostate-cancer
[431.] Moffat, L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. Eur Urol, 1990. 18 Suppl 3: 26. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2151272/
[432.] Schroder, F.H., *et al*. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. Eur Urol, 2004. 45: 457. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041109/
[433.] Smith, M.R., *et al*. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. J Clin Oncol, 2004. 22: 2546. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226323/
[434.] Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. Urology, 2002. 60: 64. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12231053/
[435.] Wadhwa, V.K., *et al*. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. BJU Int, 2009. 104: 800. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338564/
[436.] Montgomery, R.B., et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res, 2008. 68: 4447. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519708/
[437.] U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves abiraterone acetate in combination with prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2018. [Access

date March 2022]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abiraterone-acetate-combination-prednisone-high-risk-metastatic-castration-sensitive

[438.] U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves enzalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2019. [Access date March 2022]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-enzalutamide-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer

[439.] U.S. Food & Drug Adminstration. FDA approves apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2019. [Access date March 2022]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-apalutamide-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer

[440.] European Medicines Agency. Zytiga. 2011. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga

[441.] European Medicines Agency. Erleada (apalutamide). 2019. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada

[442.] European Medicines Agency. Nubeqa (darolutamide). 2020. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa

[443.] European Medicines Agency. Xtandi (enzalutamide). 2013. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi

[444.] Chi, K.N., *et al*. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 13. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574/

[445.] Armstrong, A.J., *et al*. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2019. 37: 2974. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516/

[446.] Fizazi, K., *et al*. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377: 352. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/

[447.] Moilanen, A.M., et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. Sci Rep, 2015. 5: 12007. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26137992/

[448.] Zurth, C., *et al*. Blood-brain barrier penetration of [14C] darolutamide compared with [14C] enzalutamide in rats using whole body autoradiography. J Clin Oncol, 2018. 36: 345. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.345#

[449.] Attard, G., *et al*. Abiraterone-based therapy for high-risk nonmetastatic prostate cancer. Lancet 2021. in press. [No abstract availaible].

[450.] Jegadeesh, N., et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. Cancer, 2017. 123: 512. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859018/

[451.] Rusthoven, C.G., et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 88: 1064. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24661660/

[452.] Preisser, F., et al. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. Eur Urol, 2019. 76: 106. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772034/

[453.] Wiegel, T., et al. Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96–02 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. 91: 288. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445556/

[454.] Boorjian, S.A., et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. Eur Urol, 2011. 59: 893. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388736/

[455.] Sweeney, C.J., *et al*. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 737. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244877/

[456.] Kyriakopoulos, C.E., *et al*. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol, 2018. 36: 1080. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384722/

[457.] Harshman, L.C., et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. J Clin Oncol, 2018. 36: 376. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261442/

[458.] Gravis, G., *et al*. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 149. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306100/

[459.] Clarke, N.W., *et al*. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol, 2019. 30: 1992. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068/

[460.] de Wit, R., *et al*. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 2506. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566937/

[461.] Tannock, I.F., *et al*. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med, 2004. 351: 1502. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213/

[462.] Lord, C.J., et al. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. Science, 2017. 355: 1152. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302823/

[463.] Darvin, P., et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. Exp Molecular Med, 2018. 50: 1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546008/

[464.] Hargadon, K.M., et al. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. Int Immunopharmacol, 2018. 62: 29. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29990692/

[465.] European Medicines Agency. Pembrolizumab (KEYTRUDA). 2016. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda

[466.] de Bono, J.S., et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. Clin Cancer Res, 2019. 25: 928. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037818/

[467.] Sarker, D., et al. Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. Clin Cancer Res, 2009. 15: 4799. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638457/

[468.] Sgouros, G., et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. Nat Rev Drug Discov, 2020. 19: 589. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728208/

[469.] James, N.D., *et al*. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol, 2015. 67: 1028. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301760/

[470.] Gravis, G., *et al*. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. Eur Urol, 2018. 73: 847. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475737/

[471.] Francini, E., *et al*. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate, 2018. 78: 889. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707790/

[472.] Davey, P., et al. Cardiovascular risk profiles of GnRH agonists and antagonists: real-world analysis from UK general practice. World J Urol, 2021. 39: 307. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979057/

[473.] Boland, J., et al. Cardiovascular Toxicity of Androgen Deprivation Therapy. Curr Cardiol Rep, 2021.23: 109. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34216282/

[474.] Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 6: CD009266. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979481/

[475.] Niraula, S., et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. J Clin Oncol, 2013. 31: 2029. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23630216/

[476.] Botrel, T.E., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol, 2014. 14: 9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460605/

[477.] Tsai, H.T., et al. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. Urology, 2013. 82: 327. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896094/

[478.] Brungs, D., et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014. 17: 105. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686773/

[479.] Magnan, S., et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol, 2015. 1: 1261. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378418/
[480.] Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368: 1314. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23550669/
[481.] Hussain, M., et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. J Clin Oncol, 2016. 34: 280. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552421/
[482.] Verhagen, P.C., et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. World J Urol, 2014. 32: 1287. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24258313/
[483.] Calais da Silva, F., et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Uroncological Group. Eur Urol, 2014. 66: 232. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582949/
[484.] Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol, 1997. 79: 235. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9052476/
[485.] Walsh, P.C. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. J Urol, 1997. 158: 1623. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302187
[486.] Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 1998. 339: 1036. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9761805/
[487.] Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 2000. 355: 1491. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10801170/
[488.] Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD001526. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796804/
[489.] Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer, 2009. 115: 3437. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536889/
[490.] Davis, I.D., et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 121. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157964/
[491.] James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387: 1163. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719232
[492.] Smith, T.J., et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2015. 33: 3199. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169616/
[493.] Sathianathen, N.J., et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10: CD012816. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320443
[494.] Rydzewska, L.H.M., et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer, 2017. 84: 88. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800492/
[495.] Hoyle, A.P., et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 76: 719. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447077/
[496.] Fizazi, K., et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. J Clin Oncol, 2021. 15 Suppl: 5000. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5000
[497.] Fizazi, K., *et al*. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. Lancet, 2022. 399: 1695. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405085
[498.] Smith, M.R., *et al*. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2022. 386: 1132. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179323/
[499.] Sydes, M.R., et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Ann Oncol, 2018. 29: 1235. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29529169/
[500.] Rush, H.L., et al. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. J Clin Oncol, 2021: Jco2100728. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757812/

[501.] Wallis, C.J.D., et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol, 2018. 73: 834. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037513/

[502.] Vale, C.L., et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. Ann Oncol, 2018. 29: 1249. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788164/

[503.] Marchioni, M., et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. J Urol, 2020. 203: 751. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689158/

[504.] Sathianathen, N.J., et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol, 2020. 77: 365. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679970/

[505.] Saad, F., et al. Testosterone Breakthrough Rates during Androgen Deprivation Therapy for Castration Sensitive Prostate Cancer. J Urol, 2020. 204: 416. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096678/

[506.] Rouleau, M., et al. Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. Endocr Connect, 2019. 8: 132. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673630

[507.] Morote, J., et al. Serum Testosterone Levels in Prostate Cancer Patients Undergoing Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Therapy. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e491. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198640/

[508.] Long, M.E., et al. Decreased testosterone recovery after androgen deprivation therapy for prostate cancer. Can J Urol, 2021. 28: 10738. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378507/

[509.] Nascimento, B., et al. Testosterone Recovery Profiles After Cessation of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. J Sex Med, 2019. 16: 872. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31080102/

[510.] Beer, T.M., et al. Hepatic effects assessed by review of safety data in enzalutamide castration-resistant prostate cancer (CRPC) trials. J Clin Oncol, 2018. 36: 199. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.199

[511.] Yanagisawa, T., et al. Abiraterone acetate versus nonsteroidal antiandrogen with androgen deprivation therapy for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Prostate, 2022. 82: 3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559410/

[512.] Beer, T.M., et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. Cancer, 2006. 107: 489. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16804926/

[513.] Ebbinge, M., et al. Clinical and prognostic significance of changes in haemoglobin concentration during 1 year of androgen-deprivation therapy for hormone-naïve bone-metastatic prostate cancer. BJU Int, 2018. 122: 583. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611275

[514.] Iacovelli, R., et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e645. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339044/

[515.] Rizzo, A., et al. Risk of cardiovascular toxicities and hypertension in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with novel hormonal agents: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021. 17: 1237. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407702/

[516.] Gong, J., et al. Reduced Cardiorespiratory Fitness and Increased Cardiovascular Mortality After Prolonged Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. JACC CardioOncol, 2020. 2: 553. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396266/

[517.] Lopes, R.D., et al. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. Circulation, 2021. 144: 1295. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459214/

[518.] Ng, H.S., et al. Development of comorbidities in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: an Australian population-based cohort study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 403. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720722

[519.] Conde, F.A., et al. Risk factors for male osteoporosis. Urol Oncol, 2003. 21: 380. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670549/

[520.] Hamdy, R.C., et al. Algorithm for the management of osteoporosis. South Med J, 2010. 103: 1009. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818296/

[521.] Higano, C.S. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. Urol Oncol, 2003. 21: 392. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14670551/

[522.] Sharma, A., et al. A prospective longitudinal study to evaluate bone health, implication of FRAX tool and impact on quality of life (FACT-P) in advanced prostate cancer patients. Am J Clin Exp Urol, 2021. 9: 211. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34327260/
[523.] Edmunds, K., et al. Incidence of the adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic literature review. Support Care Cancer, 2020. 28: 2079. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912360/
[524.] Daniell, H.W. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology, 2001. 58: 101. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502461/
[525.] Edmunds, K., et al. The role of exercise in the management of adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a rapid review. Support Care Cancer, 2020. 28: 5661. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32699997/
[526.] Thomas, H.R., et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 313. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866496/
[527.] Hoogland, A.I., et al. Systemic inflammation and symptomatology in patients with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: Preliminary findings. Cancer, 2021. 127: 1476. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378113
[528.] Gonzalez, B.D., et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. J Clin Oncol, 2015. 33: 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964245
[529.] Hussain, M., et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol, 2006. 24: 3984. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921051/
[530.] Gillessen, S., *et al*. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. Eur Urol, 2020. 77: 508. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001144/
[531.] Bryce, A.H., et al. Patterns of Cancer Progression of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in the ECOG3805 CHAARTED Trial. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 717. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807727/
[532.] Padhani, A.R., et al. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol Focus, 2017. 3: 223. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753774/
[533.] Lecouvet, F.E., et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. Eur J Cancer, 2014. 50: 2519. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139492/
[534.] Ulmert, D., et al. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. Eur Urol, 2012. 62: 78. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22306323/
[535.] Padhani, A.R., et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 81. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317091/
[536.] Trabulsi, E.J., et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol, 2020. 38: 1963. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940221
[537.] Gillessen, S., *et al*. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. Ann Oncol, 2015. 26: 1589. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041764/
[538.] Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 2918. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860850/
[539.] Smith, M.R., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer, 2011. 117: 2077. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523719/
[540.] Fendler, W.P., et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clin Cancer Res, 2019. 25: 7448. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31511295/
[541.] Hussain, M., et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2018. 378: 2465. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/

[542.] Smith, M.R., et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med, 2018. 378: 1408. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420164/
[543.] Fizazi, K., et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 380: 1235. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/
[544.] Fizazi, K., et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. N Engl J Med, 2020. 383: 1040. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905676/
[545.] Sternberg, C.N., et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 382: 2197. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469184/
[546.] Smith, M.R., et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol, 2021. 79: 150. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907777/
[547.] de Bono, J., *et al*. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 382: 2091. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/
[548.] Le, D.T., *et al*. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med, 2015.372: 2509. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028255/
[549.] Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med, 2013. 368: 138. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172/
[550.] Ryan, C.J., *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. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601341/
[551.] Roviello, G., *et al*. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e4636. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787354/
[552.] Beer, T.M., *et al*. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med, 2014. 371: 424. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/
[553.] Graff, J.N., *et al*. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. Ann Oncol, 2016. 27: 286. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578735/
[554.] Evans, C.P., *et al*. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2016. 70: 675. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006332/
[555.] Italiano, A., *et al*. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2009. 55: 1368. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706755/
[556.] Noel W.C. et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2022. 1:9
[557.] Kim N.Chi. et al . Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2023
[558.] de Bono, J.S., *et al*. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet, 2010. 1147. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/
[559.] Scher, H.I., *et al*. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. J Natl Cancer Inst, 1996. 88: 1623. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931606/
[560.] Sartor, A., *et al*. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). J Clin Oncol 2016. 34: Abstract 5006. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006
[561.] Eisenberger, M., *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. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/
[562.] Di Lorenzo, G., *et al*. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. Anticancer Drugs, 2013. 24: 84. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044721/
[563.] de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med,2011. 364: 1995. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21612468/

[564.] Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2012. 13: 983. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995653/

[565.] Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 1187. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/

[566.] Hussain, M., et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2020. 383: 2345. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/

[567.] de Bono, J.S., et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Ann Oncol 2020. 31: S507. https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/final-overall-survival-os-analysis-of-profound-olaparib-vs-physician-s-choice-of-enzalutamide-or-abiraterone-in-patients-pts-with-metastatic-c

[568.] European Medicines Agency. Lynparza (olaparib). 2014. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza

[569.] Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 369: 213. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/

[570.] Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 1397. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439694/

[571.] European Medicines Agency. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo

[572.] Smith, M., et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 408. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/

[573.] Sartor, O., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2021. 385: 1091. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161051/

[574.] Antonarakis, E.S., et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. J Clin Oncol, 2020. 38: 395. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774688/

[575.] Corn, P.G., et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1–2 trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1432. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515154/

[576.] Aparicio, A.M., et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res, 2013. 19: 3621. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649003/

[577.] Mota, J.M., et al. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. JCO Precis Oncol, 2020. 4: 355. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856010/

[578.] Bahl, A., et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol, 2013. 24: 2402. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723295/

[579.] Khalaf, D.J., et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1730. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727538/

[580.] Miyake, H., et al. Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e591. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063845/

[581.] Terada, N., et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. Int J Urol, 2017. 24: 441. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455853/

[582.] Azad, A.A., et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Eur Urol, 2015. 67: 23. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018038/

[583.] Kobayashi, T. et al. Sequential Use of Androgen Receptor Axis-targeted Agents in Chemotherapy-naive Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis With 3-Year Follow-up. Clin Genitourin Cancer, 2020. 18: e46. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759831/

[584.] Komura, K., et al. Comparison of Radiographic Progression-Free Survival and PSA Response on Sequential Treatment Using Abiraterone and Enzalutamide for Newly Diagnosed Castration-Resistant Prostate Cancer: A Propensity Score Matched Analysis from Multicenter Cohort. J Clin Med, 2019. 8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31430900/

[585.] Matsubara, N., et al. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naive Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 142. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042308/

[586.] Maughan, B.L., et al. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. Prostate, 2017. 77: 33. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527643/

[587]. Lavaud, P., et al. Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. Eur Urol, 2018. 73: 696. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074061/

[588.] Saad, F., 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. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359855/

[589.] Fizazi, K., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet, 2011. 377: 813. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353695/

[590.] Stopeck, A.T., et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. Support Care Cancer, 2016. 24: 447. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26335402/

[591.] Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol, 2008. 19: 420. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906299/

[592.] European Medicines Agency. Xgeva. 2019. [Access date March 2022]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva

[593.] Body, J.J., et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. Eur J Cancer, 2015. 51: 1812. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26093811/

[594.] Viani, G.A., et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. Cancer, 2016. 122: 2004. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028170/

[595.] Yu, T., et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. PLoS One, 2016. 11: e0154499. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27171271/

[596.] Wortel, R.C., et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 95: 680. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055398/

[597.] Zapatero, A., et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. Clin Transl Oncol, 2017. 19: 1161. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374321/

[598.] de Crevoisier, R., et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. 102: 1420. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071296/

[599.] Murray, J., et al. A randomised assessment of image guided radiotherapy within a phase 3 trial of conventional or hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. Radiother Oncol, 2020. 142: 62. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31767473/

[600.] Kishan, A. U., et al. Local Failure and Survival After Definitive Radiotherapy for Aggressive Prostate Cancer: An Individual Patient-level Meta-analysis of Six Randomized Trials. Eur Urol, 2020. 77: 201. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718822/

[601.] Michalski, J.M., et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2018. 4: e180039. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543933/

[602.] Zietman, A.L., et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95–09. J Clin Oncol, 2010. 28: 1106. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124169/

[603.] Viani, G.A., et al. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 74: 1405. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616743/

[604.] Peeters, S.T., et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol, 2006. 24: 1990. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648499/

[605.] Beckendorf, V., et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80: 1056. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147514/

[606.] Heemsbergen, W.D., et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol, 2014. 110: 1 0 4 . https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246414/

[607.] Dearnaley, D.P., et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 464. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24581940/

[608.] Pasalic, D., et al. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 104: 790. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836166/

[609.] Kalbasi, A., et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2015. 1: 897. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181727/

[610.] Kerkmeijer, L.G.W., et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol, 2021. 39: 787. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471548/

[611.] Zietman, A.L., et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA, 2005. 294: 1233. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160131/

[612.] Peeters, S.T., et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61: 1019. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15752881/

[613.] Dearnaley, D.P., et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). Radiother Oncol, 2007. 83: 31. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17391791/

[614.] Kuban, D.A., et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 70: 67. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765406/

[615.] Matzinger, O., et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. Eur J Cancer, 2009. 45: 2825. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19682889/

[616.] Zapatero, A., et al. Risk-Adapted Androgen Deprivation and Escalated Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Does Radiation Dose Influence Outcome of Patients Treated With Adjuvant Androgen Deprivation? A GICOR Study. J Clin Oncol, 2005. 23: 6561. https://www.researchgate.net/publication/7593937

[617.] Zelefsky, M.J., et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2006. 176: 1415. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952647/

[618.] Vora, S.A., et al. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68: 1053. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398023/

[619.] Kupelian, P.A., et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68: 1424. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17544601/

[620.] Gomez-Iturriaga Pina, A., et al. Median 5 year follow-up of 125iodine brachytherapy as monotherapy in men aged<or=55 years with favorable prostate cancer. Urology, 2010. 75: 1412. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20035986/

[621.] Ishiyama, H., et al. Genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with Hypofractionated External beam radiotherapy for localized prostate cancer: an analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR brachytherapy and severity of toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 75: 23. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243900/

[622.] Gelblum, D.Y., et al. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48: 119. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924980/
[623.] Lee, W.R., et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy. Cancer, 2007. 109: 1506. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17340591/
[624.] Zelefsky, M.J., et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 47: 1261. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889379/
[625.] Fowler, J.F. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. Acta Oncol, 2005. 44: 265. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16076699/
[626.] Dasu, A., et al. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. Acta Oncol, 2012. 51: 963. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966812/
[627.] Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2012. 13: 43. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169269/
[628.] Kuban, D.A., et al. Preliminary Report of a Randomized Dose Escalation Trial for Prostate Cancer using Hypofractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 78: S58. https://www.redjournal.org/article/S0360–3016(10)01144–2/fulltext
[629.] Pollack, A., et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2013. 31: 3860. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101042/
[630.] Aluwini, S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 274. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25656287/
[631.] Lee, W.R., et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 2325. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044935/
[632.] Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 1047. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339115/
[633.] Aluwini, S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 464. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968359/
[634.] Incrocci, L., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 1061. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339116/
[635.] Catton, C.N., et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: 1884. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296582/
[636.] Koontz, B.F., et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. Eur Urol, 2015. 68: 683. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171903/
[637.] Hocht, S., et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. Strahlenther Onkol, 2017. 193: 1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27628966/
[638.] Hickey, B.E., et al. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 9: CD011462. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/
[639.] de Vries, K.C., et al. Hyprofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Patients with Intermediate- or High-Risk, Localized, Prostate Cancer: 7-Year Outcomes From the Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 HYPRO Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 106: 108. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593756/
[640.] Maffezzini, M., et al. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. Urology, 2003. 61: 982. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736020/
[641.] Aluwini, S., et al. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. Radiat Oncol, 2013. 8: 84. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570391/

[642.] Katz, A., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer: Disease Control and Quality of Life at 6 Years. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: S24. https://www.redjournal.org/article/S0360–3016(13)00738–4/pdf

[643.] Widmark, A., et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet, 2019. 394: 385. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227373/

[644.] Jackson, W.C., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 104: 778. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959121/

[645.] Cushman, T.R., et al. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of prospective trials. Oncotarget, 2019. 10: 5660. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608141/

[646.] Brand, D.H., et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1531. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540791/

[647.] Rasmusson, E., et al. Erectile Dysfunction and Absorbed Dose to Penile Base Structures in a Randomized Trial Comparing Ultrahypofractionated and Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 107: 143. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004582/

[648.] Greco, C., et al. Safety and Efficacy of Virtual Prostatectomy With Single-Dose Radiotherapy in Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results From the PROSINT Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2021. 7: 700. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704378/

[649.] Stolzenburg, J.U., et al. Influence of bladder neck suspension stitches on early continence after radical prostatectomy: a prospective randomized study of 180 patients. Asian J Androl, 2011. 13: 806. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21909121/

[650.] Noguchi, M., et al. A randomized clinical trial of suspension technique for improving early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. BJU Int, 2008. 102: 958. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485031/

[651.] Bolla, M., et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol, 2010. 11: 1066. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933466/

[652.] Pilepich, M.V., et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85–31. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61: 1285. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817329/

[653.] Roach, M., 3rd, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J Clin Oncol, 2008. 26: 585. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172188/

[654.] D'Amico, A.V., et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA, 2008. 299: 289. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212313/

[655.] Denham, J.W., et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol, 2011. 12: 451. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440505/

[656.] Preisser, F., et al. Intermediate-risk Prostate Cancer: Stratification and Management. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 270. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303478/

[657.] Spratt, D.E., et al. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. J Clin Oncol, 2021. 39: 136. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275486/

[658.] Lawton, C.A., et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94–13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69: 646. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17531401/

[659.] Horwitz, E.M., et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92–02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol, 2008. 26: 2497. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413638/

[660.] Bolla, M., et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med, 2009. 360: 2516. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516032/

[661.] Pisansky, T.M., et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. J Clin Oncol, 2015. 33: 332. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534388/

[662.] Fossa, S.D., et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. Eur Urol, 2016. 70: 684. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025586/

[663.] Warde, P., et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet, 2011. 378: 2104. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056152/

[664.] Mason, M.D., et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 2143. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691677/

[665.] Sargos, P., et al. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. BJU Int, 2020. 125: 810. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946523/

[666.] Zelefsky, M.J., et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Eur Urol, 2011. 60: 1133. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889832/

[667.] Zapatero, A., et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 320. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25702876/

[668.] Bolla, M., et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. J Clin Oncol, 2016. 34: 1748. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976418/

[669.] Nabid, A., et al. Androgen deprivation therapy and radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer: A randomised phase III trial. Eur J Cancer, 2021. 143: 64. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279855/

[670.] Malone, S., et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol, 2020. 38: 593. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829912/

[671.] Gray, P.J., et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer, 2013. 119: 1729. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436283/

[672.] Sheets, N.C., et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. JAMA, 2012. 307: 1611. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511689/

[673.] NICE. Biodegradable spacer insertion to reduce rectal toxicity during radiotherapy for prostate cancer. Interventional procedures guidance [IPG590]. 2017. [Access date March 2022]. https://www.nice.org.uk/guidance/ipg590

[674.] Miller, L.E., et al. Association of the Placement of a Perirectal Hydrogel Spacer With the Clinical Outcomes of Men Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open, 2020. 3: e208221. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585020/

[675.] Hamstra, D.A., et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 97: 976. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209443/

[676.] Aminsharifi, A., et al. Major Complications and Adverse Events Related to the Injection of the SpaceOAR Hydrogel System Before Radiotherapy for Prostate Cancer: Review of the Manufacturer and User Facility Device Experience Database. J Endourol, 2019. 33: 868. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31452385/

[677.] Pinkawa, M., et al. Learning curve in the application of a hydrogel spacer to protect the rectal wall during radiotherapy of localized prostate cancer. Urology, 2013. 82: 963. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074991/

[678.] Ash, D., et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol, 2000. 57: 315. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104892/

[679.] Martens, C., et al. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. Brachytherapy, 2006. 5: 9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16563992/

[680.] Le, H., et al. The influence of prostate volume on outcome after high-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: 270. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849693/
[681.] Salembier, C., et al. A history of transurethral resection of the prostate should not be a contra-indication for low-dose-rate (125)I prostate brachytherapy: results of a prospective Uro-GEC phase-II trial. J Contemp Brachytherapy, 2020. 12: 1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190063/
[682.] Salembier, C., et al. Prospective multi-center dosimetry study of low-dose Iodine-125 prostate brachytherapy performed after transurethral resection. J Contemp Brachytherapy, 2013. 5: 63. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23878549/
[683.] Stone, N.N., et al. Prostate brachytherapy in men with gland volume of 100cc or greater: Technique, cancer control, and morbidity. Brachytherapy, 2013. 12: 217. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384439/
[684.] Crook, J.M., et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. J Clin Oncol, 2011. 29: 362. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149658/
[685.] Machtens, S., et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. World J Urol, 2006. 24: 289. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16645877/
[686.] Grimm, P., et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU Int, 2012. 109 Suppl 1: 22. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22239226/
[687.] Potters, L., et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. Radiother Oncol, 2004. 71: 29. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15066293/
[688.] Sylvester, J.E., et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81: 376. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20864269/
[689.] Potters, L., et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2005. 173: 1562. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821486/
[690]. Stone, N.N., et al. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. J Urol, 2005. 173: 803. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711273/
[691.] Zelefsky, M.J., et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67: 327. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084558/
[692.] Lawton, C.A., et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiation therapy oncology group 98–05). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67: 39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084551/
[693.] Stock, R.G., et al. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. Eur Urol, 2002. 41: 434. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074816/
[694.] Keyes, M., et al. American Brachytherapy Society Task Group Report: Use of androgen deprivation therapy with prostate brachytherapy-A systematic literature review. Brachytherapy, 2017. 16: 245. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110898/
[695.] Morris, W.J., et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98: 275. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262473/
[696.] Rodda, S., et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98: 286. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433432/
[697.] Wilt, T.J., et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). Eur Urol, 2020. 77: 713. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089359/
[698.] Hamdy, F.C., et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1415. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626136/
[699.] Krauss, D., et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80: 1064. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584576/

[700.] Kupelian, P.A., et al. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 71: 16. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17996382/
[701.] Viani, G.A., et al. HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. Brachytherapy, 2021. 20: 307. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461894/
[702.] Parry, M.G., et al. Impact of High-Dose-Rate and Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost on Toxicity, Functional and Cancer Outcomes in Patients Receiving External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer: A National Population-Based Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021. 109: 1219. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279595/
[703.] Leibel, S.A., et al. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28: 7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8270461/
[704.] Pommier, P., et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol, 2007. 25: 5366. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18048817/
[705.] Asbell, S.O., et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77–06. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. 15: 1307. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3058656/
[706.] Roach, M., et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2018. 19: 1504. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316827/
[707.] Murthy, V., et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol, 2021. 39: 1234. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497252/
[708.] Murthy, V., et al. Late toxicity and quality of life with prostate only or whole pelvic radiation therapy in high risk prostate cancer (POP-RT): A randomised trial. Radiother Oncol, 2020. 145: 71. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923712/
[709.] Moris, L., et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. Eur Urol, 2020. 77: 614. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146018/
[710.] Tward, J.D., et al. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. Pract Radiat Oncol, 2013. 3: 234. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674370/
[711.] Lin, C.C., et al. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2015. 107. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957435/
[712.] Seisen, T., et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. Eur Urol, 2017. 73: 452. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890245/
[713.] James, N.D., et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. JAMA Oncol, 2016. 2: 348. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606329/
[714.] Moschini, M., et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 69: 193. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26264160/
[715.] Fischer-Valuck, B.W., et al. Overall survival comparison between androgen deprivation therapy (ADT) plus external beam radiation therapy (EBRT) vs ADT plus EBRT with brachytherapy boost in clinically node-positive prostate cancer. Brachytherapy, 2020. 19: 557. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624405/
[716.] Fizazi, K., et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 787. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028518/
[717.] Vale, C.L., et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol, 2016. 17: 243. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718929/
[718.] Bryant, A.K., et al. Definitive Radiation Therapy and Survival in Clinically Node-Positive Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. 101: 1188. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891203/
[719.] Sarkar, R.R., et al. Association between Radical Prostatectomy and Survival in Men with Clinically Node-positive Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 584. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411995/
[720.] Würnschimmel, C., et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. Urol Oncol, 2021. 39: 830.e17. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092484/

[721.] Bader, P., et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? J Urol, 2002. 168: 514. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131300/
[722.] Briganti, A., et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol, 2009. 55: 261. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838212/
[723.] Schumacher, M.C., et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol, 2008. 54: 344. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511183/
[724.] Abdollah, F., et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol, 2015. 67: 212. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882672/
[725.] Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 1999. 281: 1591. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235151/
[726.] Aus, G., et al. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. Eur Urol, 2003. 43: 627. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767363/
[727.] Cheng, L., et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer, 2001. 91: 66. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148561/
[728.] Seiler, R., et al. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. J Urol, 2014. 191: 1280. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262495/
[729.] Passoni, N.M., et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. BJU Int, 2014. 114: 503. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053552/
[730.] Daneshmand, S., et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol. 172: 2252. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538242/
[731.] Touijer, K.A., et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. Eur Urol, 2014. 65: 20. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619390/
[732.] Spratt, D.E., et al. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. J Clin Oncol, 2017. 35: 1991. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358655/
[733.] Jairath, N.K., et al. A Systematic Review of the Evidence for the Decipher Genomic Classifier in Prostate Cancer. Eur Urol, 2021. 79: 374. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293078/
[734.] Thompson, I.M., et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol, 2009. 181: 956. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19167731/
[735.] Bolla, M., et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet, 2012. 380: 2018. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084481/
[736.] Wiegel, T., et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96–02/AUO AP 09/95 Trial. Eur Urol, 2014. 66: 243. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680359/
[737.] Hackman, G., et al. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. Eur Urol, 2019. 76: 586. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375279/
[738.] Fossati, N., et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. Eur Urol, 2017. 71: 886. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27484843/
[739.] Buscariollo, D.L., et al. Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation: A large single-institutional experience. Pract Radiat Oncol, 2017. 7: e125. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274403/
[740.] Hwang, W.L., et al. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. JAMA Oncol, 2018. 4: e175230. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372236/
[741.] Parker, C.C., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet, 2020. 396: 1413. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002429/

[742.] Kneebone, A., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 1331. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002437/

[743.] Sargos, P., et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2020. 21: 1341. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002438/

[744.] Vale, C.L., et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet, 2020. 396: 1422. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002431/

[745.] Tilki, D., et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy. Lancet, 2020. 396: 1374. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002430/

[746.] Ghadjar, P., et al. Postoperative radiotherapy in prostate cancer. Lancet, 2021. 397: 1623. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933203/

[747.] Tilki, D., et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. J Clin Oncol, 2021. 39: 2284. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34086480/

[748.] Iversen, P., et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. BJU Int, 2010. 105: 1074. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22129214/

[749.] Ahlgren, G.M., et al. Docetaxel Versus Surveillance After Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: Results from the Prospective Randomised, Open-label Phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 Trial. Eur Urol, 2018. 73: 870. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395502/

[750.] Schweizer, M.T., et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. Cancer, 2013. 119: 3610. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23943299/

[751.] Ghavamian, R., et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. J Urol, 1999. 161: 1223. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10081874/

[752.] Messing, E.M., et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol, 2006. 7: 472. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750497/

[753.] Abdollah, F., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol, 2014. 32: 3939. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245445/

[754.] Tilki, D., et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. BJU Int, 2017. 119: 717. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743493/

[755.] Abdollah, F., et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. Eur Urol, 2018. 74: 253. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720348/

[756.] Gupta, M., et al. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. BJU Int, 2019. 123: 252. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626845/

[757.] Jegadeesh, N., et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. Cancer, 2017. 123: 512. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859018/

[758.] Briganti, A., et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2–4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. Eur Urol, 2011. 59: 832. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354694/

[759.] Moghanaki, D., et al. Elective irradiation of pelvic lymph nodes during postprostatectomy salvage radiotherapy. Cancer, 2013. 119: 52. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22736478/

[760.] Marra, G., et al. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 565. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32933887/

[761.] Stephenson, A.J., et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2007. 25: 2035. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513807/

[762.] Mandel, P., et al. Long-term oncological outcomes in patients with limited nodal disease undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection without adjuvant treatment. World J Urol, 2017. 35: 1833.

[763.] Bartkowiak, D., et al. The impact of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy on the efficacy of salvage radiotherapy in patients with primary N0 prostate cancer. BJU Int, 2019. 124: 785. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220400/

[764.] Choo, R., et al. Prospective study evaluating postoperative radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with pathologic T3 disease and/or positive surgical margins. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 75: 407. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211197/

[765.] Gandaglia, G., et al. Impact of Postoperative Radiotherapy in Men with Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Long-term Survival Analysis. Eur Urol, 2017. 72: 910. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622831/

[766.] Garcia-Barreras, S., et al. Predictive factors and the important role of detectable prostate-specific antigen for detection of clinical recurrence and cancer-specific mortality following robot-assisted radical prostatectomy. Clin Transl Oncol, 2018. 20: 1004. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243074/

[767.] Lohm, G., et al. Salvage radiotherapy in patients with persistently detectable PSA or PSA rising from an undetectable range after radical prostatectomy gives comparable results. World J Urol, 2013. 31: 423. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22460203/

[768.] Ploussard, G., et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. World J Urol, 2014. 32: 1331. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24270970/

[769.] Fossati, N., et al. Impact of Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Persistently Elevated or Rising Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2018. 73: 436. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779974/

[770.] Guerif, S.G., et al. The acute toxicity results of the GETUG-AFU 22 study: A multicenter randomized phase II trial comparing the efficacy of a short hormone therapy in combination with radiotherapy to radiotherapy alone as a salvage treatment for patients with detectable PSA after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2017. 35: 16. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.16

[771.] Kimura, S., et al. Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel), 2021. 13. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668270/

[772.] Ploussard, G., et al. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 150. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574012/

[773.] Kneebone, A., et al. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and ANZUP "RAVES" Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 105: S37. https://www.redjournal.org/article/S0360–3016(19)31291-X/fulltext

[774.] Boorjian, S.A., et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. J Urol, 2009. 182: 2708. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19836762/

[775.] Stish, B.J., et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 3864. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480153/

[776.] Pfister, D., et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. Eur Urol, 2014. 65: 1034. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972524/

[777.] Siegmann, A., et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? Radiother Oncol, 2012. 103: 239. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119375/

[778.] Ohri, N., et al. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. Eur J Cancer, 2012. 48: 837. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21945099/

[779.] Wiegel, T., et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 73: 1009. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18963539/

[780.] Trock, B.J., et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. Jama, 2008. 299: 2760. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18560003/

[781.] Tilki, D., et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. Eur Urol, 2019. 75: 896. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955970/

[782.] Van den Broeck, T., et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2019. 75: 967. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843/
[783.] Sweeney, C., et al. The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). J Natl Cancer Inst, 2015. 107: djv261. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26409187/
[784.] Xie, W., et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: 3097. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796587/
[785.] Bartkowiak, D., et al. Prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence predicts long-term outcome including overall survival. Acta Oncol, 2018. 57: 362. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816074/
[786.] Soto, D.E., et al. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1227. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549519/
[787.] Tendulkar, R.D., et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. J Clin Oncol, 2016. 34: 3648. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528718/
[788.] Jackson, W.C., et al. Combining prostate-specific antigen nadir and time to nadir allows for early identification of patients at highest risk for development of metastasis and death following salvage radiation therapy. Pract Radiat Oncol, 2014. 4: 99. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24890350/
[789.] Shipley, W., et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Eng J Med, 2017. 376: 417. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146658/
[790.] Carrie, C., et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1740. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629656/
[791.] Dess, R.T., et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2020. 6:735. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215583/
[792.] Spratt, D.E., et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. Eur Urol, 2018. 73: 156. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716370/
[793.] Gandaglia, G., et al. Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. Eur Urol, 2018. 73: 512. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229176/
[794.] Fossati, N., et al. Assessing the Role and Optimal Duration of Hormonal Treatment in Association with Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Results from a Multi-Institutional Study. Eur Urol, 2019. 76: 443. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799187/
[795.] Michalski, J.M., et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76: 361. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394158/
[796.] Poortmans, P., et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. Radiother Oncol, 2007. 84: 121. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17706307/
[797.] Wiltshire, K.L., et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69: 1090. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17967303/
[798.] Sassowsky, M., et al. Use of EORTC target definition guidelines for dose-intensified salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer: results of the quality assurance program of the randomized trial SAKK 09/10. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: 534. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972722/
[799.] Gay, H.A., et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: e353. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483697/
[800.] Ramey, S.J., et al. Multi-institutional Evaluation of Elective Nodal Irradiation and/or Androgen Deprivation Therapy with Postprostatectomy Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer. Eur Urol, 2018. 74: 99. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128208/
[801.] Pfister, D., et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. Eur Urol, 2014. 65: 1034. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23972524/

[802.] Pisansky, T.M., et al. Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96: 1046. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27745980/

[803.] King, C.R. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol, 2016. 121: 199. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863963/

[804.] Fossati, N., et al. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific Antigen Rise After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 69: 728. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497924/

[805.] Abugharib, A., et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. J Urol, 2017. 197: 662. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614333/

[806.] Fiorino, C., et al. Predicting the 5-Year Risk of Biochemical Relapse After Postprostatectomy Radiation Therapy in >/=PT2, pN0 Patients With a Comprehensive Tumor Control Probability Model. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96: 333. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497691/

[807.] Qi, X., et al. Toxicity and Biochemical Outcomes of Dose-Intensified Postoperative Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 106: 282. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669564/

[808.] Ghadjar, P., et al. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. J Clin Oncol, 2015. 33: 4158. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527774/

[809.] Ghadjar, P., et al. Impact of dose intensified salvage radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy: Results of the randomized trial SAKK 09/10. Radiother Oncol, 2018. 126: 257. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103826/

[810.] Goenka, A., et al. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. Eur Urol, 2011. 60: 1142. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855208/

[811.] Ost, P., et al. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. Eur Urol, 2011. 60: 842. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514039/

[812.] Roach, P.J., et al. The Impact of (68) Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. J Nucl Med, 2018. 59: 82. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646014/

[813.] Farolfi, A., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. 46: 11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905907/

[814.] Rauscher, I., et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68) Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2018. 73: 656. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358059/

[815.] Emmett, L., et al. Treatment Outcomes from (68) Ga-PSMA PET/CT-Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET. J Nucl Med, 2017. 58: 1972. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747524/

[816.] Jani, A.B., et al. (18)F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single centre, open-label, phase 2/3 randomised controlled trial. Lancet, 2021. 397: 1895. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33971152/

[817.] Perera, M., et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 926. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363387/

[818.] Steuber, T., et al. Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study. Eur Urol Focus, 2019. 5: 1007. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530632/

[819.] De Bleser, E., et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. Eur Urol, 2019. 76: 732. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331782/

[820.] Glicksman, R.M., et al. Curative-intent Metastasis-directed Therapies for Molecularly-defined Oligorecurrent Prostate Cancer: A Prospective Phase II Trial Testing the Oligometastasis Hypothesis. Eur Urol, 2021. 80: 374. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685838/

[821.] Phillips, R., et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2020. 6: 650. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215577/

[822.] Farolfi, A., et al. Positron Emission Tomography and Whole-body Magnetic Resonance Imaging for Metastasis-directed Therapy in Hormone-sensitive Oligometastatic Prostate Cancer After Primary Radical Treatment: A Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2021. 4: 714. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750684/

[823.] Valle, L.F., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). Eur Urol, 2021. 80: 280. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309278/

[824.] Henríquez López, I., et al. Salvage brachytherapy for locally-recurrent prostate cancer after radiation therapy: A comparison of efficacy and toxicity outcomes with high-dose rate and low-dose rate brachytherapy. Radiother Oncol, 2019. 141: 156. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570236/

[825.] Crook, J.M., et al. A Prospective Phase 2 Trial of Transperineal Ultrasound-Guided Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiation Therapy (NRG Oncology/ RTOG-0526). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 103: 335. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312717/

[826.] Smith, W.H., et al. Salvage low dose rate brachytherapy for prostate cancer recurrence following definitive external beam radiation therapy. Radiother Oncol, 2021. 155: 42. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075391/

[827.] Łyczek, J., et al. HDR brachytherapy as a solution in recurrences of locally advanced prostate cancer. J Contemp Brachytherapy, 2009. 1: 105. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27795720/

[828.] Pasquier, D., et al. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 105: 727. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344433/

[829.] Fuller, D., et al. Retreatment for Local Recurrence of Prostatic Carcinoma After Prior Therapeutic Irradiation: Efficacy and Toxicity of HDR-Like SBRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020. 106: 291. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629838/

[830.] Nanni, C., et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18) F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11) C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 1601. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26960562/

[831.] Boeve, L.M.S., et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol, 2019. 75: 410. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266309/

[832.] Metser, U., et al. The Contribution of Multiparametric Pelvic and Whole-Body MRI to Interpretation of (18) F-Fluoromethylcholine or (68) Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Patients with Biochemical Failure After Radical Prostatectomy. J Nucl Med, 2019. 60: 1253. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902875/

[833.] Burdett, S., et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2019. 76: 115. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826218/

[834.] Ost, P., et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol, 2018. 36: 446. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29240541/

[835.] Battaglia, A., et al. Novel Insights into the Management of Oligometastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 174. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017094/

[836.] Connor, M.J., et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. Eur Urol Oncol, 2020. 3: 582. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891600/

[837.] https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1

[838.] Finlayson EV, Goodney PP, Birkmeyer JD. Hospital volume and operative mortality in cancer surgery: a national study. Arch Surg. 2003;138(7):721–5; discussion 726.

[839.] Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649–56.

[840.] Cihoric M, Tengberg LT, Foss NB, Gögenur I, Tolstrup M-B, Bay-Nielsen M. Functional performance and 30-day postoperative mortality after emergency laparotomy—a retrospective, multicenter, observational cohort study of 1084 patients. Perioper Med. 2020;9(1):13.

[841.] Chou W-C, Liu K-H, Lu C-H, Hung Y-S, Chen M-F, Cheng Y-F, et al. To operate or not:prediction of 3-month postoperative mortality in geriatric cancer patients. J Cancer. 2016;7(1):14–21.

[842.] Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. Circulation. 2014;130(24):e278–333.

[843.] Wijeysundera DN, Beattie WS, Hillis GS, Abbott TEF, Shulman MA, Ackland GL, et al. Integration of the Duke Activity Status Index into preoperative risk evaluation: a multicentreprospective cohort study. Br J Anaesth. 2020;124(3):261–70.

[844.] Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. Clin Chest Med. 1994;15(2):421–45.

[845.] Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA, Smetana GW, et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2006;144(8):575–80.

[846.] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111–7.

[847.] Chen T-Y, Anderson DJ, Chopra T, Choi Y, Schmader KE, Kaye KS. Poor functional status is an independent predictor of surgical site infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in older adults. J Am Geriatr Soc. 2010;58(3):527–32.

[848.] Fuso L, Cisternino L, Di Napoli A, Di Cosmo V, Tramaglino LM, Basso S, et al. Role of spirometric and arterial gas data in predicting pulmonary complications after abdominal surgery. Respir Med. 2000;94(12):1171–

[849.] Michele Gallamini[1,2], Giorgio Piastra[3], Simonetta Lucarini[4], Debora Porzio[2], Matteo Ronchi[2], Alessio Pirino[5], Fabio Scoppa[6,7], Stefano Masiero[8,9] and Lucrezia Tognolo[8,*] Revisiting the Instrumented Romberg Test: Can Today's Technology Offer a Risk-of-Fall Screening Device for Senior Citizens? An Experience-Based Approach *Life 2021, 11(2), 161;* https://doi.org/10.3390/life11020161 Received: 23 January 2021 / Revised: 9 February 2021 / Accepted: 12 February 2021 / Published: 20 February 2021

[850.] Agrawal Y [1] , Carey JP , Hoffman HJ , Sklare DA , Schubert MC. The modified Romberg Balance Test: normative data in U.S. adultOtology & Neurotology : Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 01 Oct 2011, 32(8):1309–1311.

[851.] Adapted from Berg, K., Wood-Dauphine, S.L. and Williams, J.L. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. Can. J. Public BERG FUNCTIONAL BALANCE SCALE Health, 83(S2): S7-S11, 1992.

[852.] Sharma A, Sinha RJ, Singh V, Garg G, Agarwal S, Pandey S. Implications of the Fracture Risk Assessment Algorithm for the assessment and improvement of bone health in patients with prostate cancer: A comprehensive review. Turk J Urol 2019; 45(4): 245–53.

[853.] Paterson C, et al. Prostate cancer Prehabilitation and the importance of multimodal interventions for person-centred care and recovery. Semin Oncol Nurs. 2020;36(4):151048.

[854.] Tienza A, Robles JE, Hevia M, Algarra R, Diez-Caballero F, Pascual JI. Prevalence analysis of urinary incontinence after radical prostatectomy and influential preoperative factors in a single institution. Aging Male. 2018;21:24–30.

[855.] Veshnavei HA , Urinary incontinency after radical prostatectomy and effects of 1 month pre-operative biofeedback training, Am J Clin Exp Urol. 2021; 9(6): 489–496.

[856.] Perez FSB, Rosa NC, da Rocha AF, Peixoto LRT, Miosso CJ. Effects of biofeedback in preventing urinary incontinence and erectile dysfunction after radical prostatectomy. Front Oncol. 2018;8:20.

[857.] Goonewardene SS, Gillatt D, Persad R. A systematic review of PFE pre-prostatectomy. Journal of robotic surgery. 2018 Sep 1;12(3):397–400.

[858.] Papadopoulos E, et al. Effects of six months of aerobic and resistance training on metabolicmarkers and bone mineral density in older men on androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Geriatr Oncol. 2020;11(7):1074–7.

[859.] Reeve J, Anderson L, Raslan Y, Grieve C, Ford J, Wilson L. The physiotherapy management of patients undergoing abdominal surgery: a survey of current practice. N Zealand J Physiotherapy. 2019; 47 (2):88. doi: 10.15619/NZJP/47.2.02

[860.] Boden I, Skinner EH, Browning L, et al. Preoperative physiotherapy for the prevention of respiratory complications after upper abdominal surgery: pragmatic, double blinded, multicentre randomised controlled trial. BMJ. 2018;360.

[861.] Boden I, Robertson IK, Neil A, et al. Preoperative physiotherapy is cost-effective for preventing pulmonary complications after major abdominal surgery: a health economic analysis of a multicentre randomised trial. J Physiother. 2020; 66 (3):180–187. doi: 10.1016/j.jphys.2020.06.005

[862.] Boden I, Peng C, Lockstone J, et al. Validity and utility testing of a criteria-led discharge checklist to determine post-operative recovery after abdominal surgery: an international multicentre prospective cohort trial. World J Surg. 2021; 45 (3):719–729. doi: 10.1007/s00268–020–05873–9

[863.] Lockstone J, Parry SM, Denehy L, et al. Physiotherapist administered, non-invasive ventilation to reduce postoperative pulmonary complications in high-risk patients following elective upper abdominal surgery; a before-and-after cohort implementation study. Physiotherapy. 2020;106:77–86. doi: 10.1016/j.physio.2018.12.003

[864.] Kokotovic D, Berkfors A, Gögenur I, Ekeloef S, Burcharth J. The effect of postoperative respiratory and mobilization interventions on postoperative complications following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur J Trauma Emergency Surgery. 2020;2:1–6.

[865.] O'Farrell, S., et al. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 1243. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732167/

[866.] Keating, N.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19996060/

[867.] Nguyen, P.L., et al. Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1411. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21708431/

[868.] Levine, G.N., et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. Circulation, 2010. 121: 833.

[869.] Ussing, A., et al. Supervised exercise therapy compared with no exercise therapy to reverse debilitating effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021.

[870.] Yunfeng, Weiyang, Xueyang, Yilong, Xin, Implications of the Fracture Risk Assessment Algorithm for the assessment and improvement of bone health in patients with prostate cancer: A comprehensive review King George Medicine (Baltimore). 2017 Jul; 96(27): e7368Medical University

[871.] Schumacher, O., et al. Effects of Exercise During Radiation Therapy on Physical Function and Treatment-Related Side Effects in Men With Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta- Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021. 111: 716. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34246737/

[872.] Haglind, E., et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol, 2015. 68: 216. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770484/

[873.] Yang J, Ye H, Wang M, et all, Effect of pelvic floor muscle training on urinary incontinence after radical prostatectomy: An umbrella review of meta-analysis and systematic review, Clinical Rehabilitation, 2022; 37, 4: 494 – 515

[874.] Urvaylıoğlu A, Kutlutürkan S, Kılıç D. Effect of Kegel exercises on the prevention of urinary and fecal incontinence in patients with prostate cancer undergoing radiotherapy. Eur J Oncol Nurs. 2021;51:101913

[875.] Anderson, C.A., et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev, 2015. 1: CD001843. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602133/

[876.] Lu J, Zhang H, Liu L, Jin W, Gao J, Min M, Fan Y. Meta-analysis of Perinatal Pelvic Floor Muscle Training on Urinary Incontinence. West J Nurs Res. 2021 Jun;43(6):597–605.

[877.] Glazener C, Boachie C, Buckley B, Cochran C, Dorey G, Grant A, Hagen S, Kilonzo M, McDonald A, McPherson G, Moore K, Norrie J, Ramsay C, Vale L, N'Dow J. Urinary incontinence in men after formal one-to-one pelvic-floor muscle training following radical prostatectomy or transurethral resection of the prostate (MAPS): two parallel randomised controlled trials. Lancet. 2011 Jul 23;378(9788):328- 37. Urinary Incontinence. West J Nurs Res. 2021 Jun;43(6):597–605.

[878.] Wu ML, Wang CS, Xiao Q, Peng CH, Zeng TY. The therapeutic effect of pelvic floor muscle exercise on urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis. Asian J Androl. 2019 MarApr; 21(2):170–176.
[879.] Egészségügyi szakmai irányelv A stressz inkontinencia fizioterápiás kezeléséről; Azonosítószám: 002198, Egészségügyi Közlöny 2022.02.28.
[880.] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2. 2021-Distress Management; 2022 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1431. Accessed April 20., 2022.
[881.] Caplan G. Principles of preventive psychiatry. New York: Basic Books; 1964.
[882.] Kovács P, Konz Zs, Peti J, et al. Az onkopszichológiai rehabilitáció területei és kihívásai. Magy Onkol 1017; 61:284–291.
[883.] Wasserman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. Eur Psychiatry. 2012;27:129–41.
[884.] Rihmer Z, Németh A, Kurimay T, et al. A felnőttkori öngyilkos magatartás felismerése, ellátása és megelőzése. Psychiat Hung 2017; 32:4–44
[885.] Kalmár S, Németh A, Rihmer Z. Az öngyilkosság orvosi szemmel. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2012.
[886.] Stenager E, Stenager E. Somatic diseases and suicidal behaviour. In: Wasserman D, Wasserman C. Oxford textbook of suicidology and suicide prevention: a global perspective. Oxford: Oxford University Press; 2009. p. 293–299.
[887.] Sokero P, Eerola M, Rytsala H, et al. Decline in suicidal ideation among patients with MDD is preceded by decline in depression and hopelessness. J Affect Disord 2006; 95:95–102.
[888.] Henson KE, Brock R, Charcock J, Wickramasinghe B, Will O, Pitma A. Risk of Suicide After Cancer Diagnosis in England. Jama Psychiatry; 2018 doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3181
[889.] Chan MKY, Bhatti H, Meader N, et al. Predicting suicide following self-harm: Systematic review of risk factors and scales. Br J Psychiatry 2016; 209:277–283.
[890.] Vizin G, Farkas K. A kognitív viselkedésterápia lehetőségei az onkológiai ellátásban. Magy Onkol 2020; 64:62–69.
[891.] Finlay L. Relational Integrative Psychotherapy: Process and Theory in Practice, Chichester, Sussex: Wiley; 2015.
[892.] Moorey S, Greer S. Oxford guide to CBT for people with cancer. New York: Oxford University Press; 2011.
[893.] Gődény A, Horváth D. A pszichoedukáció jelentősége sugárterápiában részesülő betegek ellátásában. In: Gerlinger L, Kovács P. Egy hajóban. Budapest: Medicina Kiadó; 2018. p. 123–136
[894.] D.M. Kimberly, R. Siegel, C.C. Lin, A.B. Mariotto, J. Kramer, J.H. Rowland, K.D. Stein, R. Alteri, A. Jemal, Cancer Treatment and Survivorship Statistics. CA Cancer J. Clinicians 66, 271–289 (2016)
[895.] R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, Cancer Statistics. CA Cancer J. Clinicians 66, 7–30 (2016)
[896.] Baki, M.:Urológiai daganatos betegségek In: Horti, J., Riskó, Á. (szerk.) (2006) : Onkopszichológia a gyakorlatban, Medicina könyvkiadó Rt, Budapest p.152–158
[897.] Carlson, L. E; Speca, M.; (2003): Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. Psychosomatic Medicine. 65.(4.) p. 571–581.
[898.] Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Clinical Guideline (Full Guideline) 2013.National Institute for Health and Care Excellence
[899.] Living with hormone therapy: A guide for men with prostate cancer (Booklet) Prostate Cancer UK, 2019. https://prostatecanceruk.org/media/2498795/living-with-hormone-therapy-ifm.pdf
[900.] Sex and prostate cancer (Fact Sheet) Prostate Cancer UK, 2017. https://prostatecanceruk.org/media/2498793/sex-and-prostate-cancer.pdf
[901.] M. Sun, A. P. Cole, N. Hanna, L. A. Mucci, D. L. Berry, S. Basaria, D. K. Ahern, A. S. Kibel, T. K. Choueiri and Q. Trinh -The Cognitive Impairment in Men with Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Urology, 2018, Vol. 199,1417–1425 DOI:10.1016/j.juro.2017.11.136
[902.] Perczel F. D., Kiss Zs., Ajtai Gy. (Szerk.) (2005) Kérdívek, becslőskálák a klinikai pszichológiában. Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest.
[903.] Kovács P, Esperger Z, Horváth D, Lacsán K, Patyi D, Stefanovits N, Zsoldos L, Horváth O. Pszichológiai jelenségek és tünetek, illetve az onkopszichológiai intervenciók lehetőségei a komprehenzív onkológiai ellátás során. Magy Onkol 2021;65:78–88.
[904.] European Association of Urology; Guidelines Office Development Handbook Version March 2022; *5.2.5.1. Levels of evidence and grades of recommendation*] https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/media/Guidelines_Office_Development_Handbook_website.pdf

[905.] 60/2003. (X. 20.) ESzCsM rendelet az egészségügyi szolgáltatások nyújtásához szükséges szakmai minimumfeltételekről https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0300060.esc
[906.] Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. BJU Int 101:809–816, 2008
[907.] Rencz F, Brodszky V, Varga P, et al. A prosztatarák gazdasági terhe nagy betegregiszterek alapján. Orv Hetil 155:509–520, 2014

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése az Egészségügyi Szakmai Kollégium Onkológia és Sugárterápia Tagozata és az Urológia Tagozat, valamint a daganat-lokalizáció ellátásában együttműködő társszakmák kollégiumi Tagozatai részéről tett javaslatok alapján felkért multidiszciplináris Fejlesztő munkacsoport közreműködésével készült. A Fejlesztőcsoport munkáját a kapcsolattartó Szakértők koordinálták. Az egészségügyi szakmai irányelvfejlesztés a Szakértők szakmai tapasztalatainak felhasználásával és a releváns nemzetközi szakirodalomban publikált közlemények, irányelvek és evidenciák feldolgozásával történt, a vizsgálati és terápiás eljárási rendek kidolgozásának, szerkesztésének, valamint az ezeket érintő szakmai egyeztetések lefolytatásának egységes szabályairól szóló 18/2013. (III. 5.) EMMI rendelet által meghatározott szerkezeti formában.

Az onkológiai tárgyú irányelvek fejlesztése speciális, mivel az Országos Onkológiai Intézet feladata: *„…az onkológiai ellátás szakmai irányelveinek és követelményrendszereinek multidiszciplináris kidolgozása során az Egészségügyi Szakmai Kollégium tagozatai közötti, a szakmai irányelvek kidolgozására vonatkozó jogszabályoknak megfelelő koordináció biztosítása.”* [906]

A jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésében közreműködő Tagozatok társszerzőként és véleményezőként delegált szakértőit az Egészségügyi Szakmai Kollégium elnöke kérte fel az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozására alakult Fejlesztőcsoport munkájában való aktív részvételre. A Fejlesztő munkacsoport munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a jelen egészségügyi szakmai irányelv témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a kiadáshoz szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társszakmák Szakmai Tagozatai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum a Belügyminisztérium Hivatalos Lapjában, az Egészségügyi Közlönyben kap széleskörű szakmai nyilvánosságot.

A Fejlesztőcsoport tagjai elfogadták a kapcsolattartó személyére tett javaslatot és megállapodtak abban, hogy a fejlesztés során elsősorban elektronikus úton fogják tartani a kapcsolatot. Ennek megfelelően a fejlesztés dokumentációját is elsősorban az elektronikusan archivált és/vagy kinyomtatott dokumentumok képezik.

Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Fejlesztőcsoport tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), meta analysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata, feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegközi jelölésével.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A prosztatarák kezelési és kivizsgálási irányelvek konszenzuson alapuló megállapítások, az adaptálásra felhasznált dokumentumok a szakterületen általánosan elfogadottak. Az általuk felhasznált eredeti tanulmányokat kritikusan értékelték, így a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelveket kiadó nemzetközi szervezetek feldolgozásának eredményét, a szakértők véleményét. Ezeket a bizonyítékokat a fejlesztőcsoport tagjai az Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence módszertanának adaptált rendszerével sorolták be, a bizonyíték szintjeinek meghatározására és az ajánlások rangsorolására az irányelvfejlesztő csoport tagjainak véleménye alapján került sor. A fejlesztőcsoport ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti adaptálhatóságát. Amennyiben a bizonyíték nem magyarországi viszonyoknak megfelelő adatokra támaszkodott, akkor a feljesztőcsoport konszenzusa volt a mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport a releváns nemzetközi szervezetek irányelveinek ajánlásait alapvetően iránymutatónak tartja a hazai ellátási gyakorlatra. Az adaptálásra felhasznált dokumentumok az ajánlások besorolását nem alkalmazták. Az előzőekben bemutatott bizonyíték-besorolásra alapozva, az Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence által alkalmazott módszer alapján került kialakításra az egészségügyi szakmai irányelvben használt ajánlás rangsorolási rendszer. Az ajánlások gyakorlati megvalósításának kötelezettségi szintjét az ajánlások szóhasználata fejezi ki. A fejlesztőcsoport a felhasznált irodalom áttekintését követően az ajánlásokat egyesével értékelve, konszenzussal, online és személyes egyeztetéssel, számottevő véleménykülönbség nélkül rangsorolta az irányelv ajánlásait.

5. Véleményezés módszere

A minél szélesebb körű elfogadottság érdekében a Belügyminisztérium Minőségfejlesztési és Módszertani Főosztálya a tervezetet eljuttatta az ellátásban érintett Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozatoknak (I. Fejezet) jóváhagyásra. A visszaérkező javaslatokat és véleményeket a koordinátorok összesítették, majd a Fejlesztőcsoport tagjainak ismételten elküldték, és a Fejlesztőcsoport által elfogadott módosítások így kerültek beépítésre.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

1.2. tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: Legfontosabb étrendi tényezők, amelyeket összefüggésbe hoztak a PCa-val [34–49]

Alkohol	A magas alkoholfogyasztás, de az alkoholtól való teljes tartózkodás is összefüggésbe hozható a PCa és a PCa-specifikus halálozás magasabb kockázatával [34]. Egy metaanalízis dózis-válasz összefüggést mutatott ki az alkohol és a PCa között [35].
Kávé	A kávéfogyasztás a PCa alacsony kockázatával függhet össze; a legnagyobb mennyiséget fogyasztó csoportban az összevont RR 0,91 volt [36].
Tejtermékek	A tejtermékekből származó magas fehérjebevitel és a PCa kockázata között gyenge korrelációt találtak [37].
Zsírok	Nem találtak összefüggést a hosszú láncú többszörösen telítetlen omega-3 zsírsavak bevitele és a PCa között [38]. A sült ételek fogyasztása és a PCa kockázata között kapcsolat állhat fenn [39].
Paradicsom (likopinok/ karotének)	A metaanalízisek szerint a paradicsom (főleg a főtt paradicsom) és a likopinok fogyasztása kedvező hatással lehet a PCa előfordulására [40, 41]. A likopint placebóval összehasonlító randomizált, kontrollált vizsgálatok nem mutatták ki a PCa előfordulási gyakoriságának jelentős csökkenését [41].
Hús	Egy metaanalízis nem mutatott ki összefüggést a vörös vagy feldolgozott húsok fogyasztása és a PCa között [42].
Szója (fitoösztrogének [izoflavonok/ kumesztánok])	Egy metaanalízisben a fitoösztrogénbevitel szignifikáns összefüggést mutatott a PCa alacsonyabb kockázatával [43]. A teljes szójafogyasztás összefüggésbe hozható a PCa alacsonyabb kockázatával, de az előrehaladott betegség fokozott kockázatával is [44, 45].

D-vitamin	U-alakú összefüggést figyeltek meg, amelyben mind az alacsony, mind a magas D-vitamin-koncentráció együtt járt a PCa fokozott kockázatával; ez az összefüggés még erősebb volt a magas fokozatú betegség esetében [45, 46].
E-vitamin/szelén	Fordított összefüggését találtak a vér, de főleg a köröm (hosszú távú expozíciót tükröző) szelén-szintje és az agresszív PCa kialakulása között [47, 48]. A szelén- és E-vitamin-pótlás azonban nem befolyásolta a PCa incidenciáját [49].

2. táblázat: Az epidemiológiai és etiológiai bizonyítékok összefoglalása [7–71]

A bizonyítékok összefoglalása	Szint
A prosztatarák komoly egészségügyi problémát jelent a férfiak körében, amelynek incidenciája elsősorban az életkorral függ össze.	**3**
A genetikai tényezők összefüggnek a(z agresszív) PCa kockázatával.	**3**
Számos étrendi/exogén/környezeti tényezőt hoztak összefüggésbe a PCa előfordulási gyakoriságával és prognózisával.	**3**
A szelén- vagy E-vitamin-pótló készítményeknek nincs kedvező hatásuk a PCa megelőzésében.	**2a**
A tesztoszteronpótló készítmények nem növelik a PCa kockázatát hypogonadalis férfiaknál.	**2**
Nem léteznek egyértelmű adatok, amelyek alátámasztanák a PCa kockázatának csökkentésére alkalmas specifikus megelőző vagy étrendi intézkedéseket.	**1a**

3. táblázat: Grade group meghatározás [91–92]

Grade group	Gleason mintázat	Gleason mintázat összesen (score)
1	3 + 3	6
2	3 + 4	7
3	4 + 3	7
4	4 + 4, 3 + 5, 5 + 3	8
5	4 + 5, 5 + 4, 5 + 5	9, 10

4. táblázat: Szövődmények [199]

Szövődmények	Az érintett betegek százalékos aránya
Hematospermia	37,4
Hematuria >1 nap	14,5
Rectalis vérzés <2 nap	2,2
Prostatitis	1,0
38,5°C feletti láz	0,8
Epididymitis	0,7
Rectalis vérzés >2 nap +/– sebészeti beavatkozás	0,7
Vizeletretenció	0,2
Hospitalizációt igénylő egyéb szövődmények	0,3

5. táblázat: Rizikóbesorolás a biokémiai relapszusra vonatkozóan [202]

Alacsony rizikó	Közepes rizikó	Magas rizikó	
PSA <10 ng/mL és GS <7 (ISUP grade 1) és cT1–2a*	PSA 10–20 ng/mL vagy GS 7 (ISUP grade 2/3) vagy cT2b*	PSA >20 ng/mL vagy GS >7 (ISUP grade 4/5) vagy cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade)* cT3–4* or cN+**

GS = Gleason érték; ISUP = International Society of Urological Pathology; PSA = prosztataspecifikus antigen; * Rectalis digitalis vizsgálat alapján; ** CT/csont scan.

6. táblázat: PI-RADS kategóriák [saját szerkesztés]

STÁDIUM	csPC jelenlétének valószínűsége	
PI-RADS 1	Nagyon alacsony	csPC jelenléte nagy valószínűséggel kizárható
PI-RADS 2	Alacsony	csPC jelenléte valószínűleg kizárható
PI-RADS 3	Közepes	csPC jelenléte nem egyértelmű
PI-RADS 4	Magas	valószínűleg jelen van csPC
PI-RADS 5	Nagyon magas	nagy valószínűséggel jelen van csPC

7. táblázat: A radiológiai progresszió valószínűsége mpMRI-n a PRECISE kritériumok alapján az aktív követés alatt álló páciensek körében [saját szerkesztés]

PRECISE SCORE	mpMRI megjelenés	Radiológiai progresszió valószínűsége
1	A laesio nem azonosítható	Nagyon alacsony
2	A laesio mérete csökkent A laesio a DWI mérésen kevésbé elkülöníthető	Alacsony
3	Változatlan	Közepes
4	A laesio mérete nőtt A laesio diffúziógátlása fokozódott	Magas
5	Új laesio jelent meg (PI-RADS 3–5) Extraprostaticus terjedés	Nagyon magas

8. táblázat: Két hazai munkacsoport publikált eredményeinek összefoglalása [saját szerkesztés]

PI-RADS kategória	Találati arány	
	Hüttl, Korda és munkatársai (2020)	Ráfi és munkatársai (2021)
PI-RADS 5	20/22 (91%)	17/30 (57%)
PI-RADS 4	17/20 (85%)	5/19 (26%)
PI-RADS 3	2/10 (20%)	-

9. táblázat: A célzott és a szisztematikus biopszia abszolút hozzáadott értéke az ISUP ≥2. és ≥3. fokozatú esetek kimutatásában [(saját szerkesztés]

		ISUP ≥2			ISUP ≥3		
ISUP fokozat		**Cochrane-metaanalízis***	**MRI-FIRST vizsgálat***	**4M vizsgálat***	**Cochrane-metaanalízis***	**MRI-FIRST vizsgálat***	**4M vizsgálat***
Biopszia-naiv	A MRI-TBx hozzáadott értéke	6,3% (4,8–8,2)	7,6% (4,6–11,6)	7,0% (ND)	4,7% (3,5–6,3)	6,0% (3,4–9,7)	3,2% (ND)
	A szisztémás biopszia hozzáadott értéke	4,3% (2,6–6,9)	5,2% (2,8–8,7)	5,0% (ND)	2,8% (1,7–4,8)	1,2% (0,2–3,5)	4,1% (ND)
	Általános prevalencia	27,7% (23,7–32,6)	37,5% (31,4–43,8)	30% (ND)	15,5% (12,6–19,5)	21,1% (16,2–26,7)	15% (ND)
Előző negatív biopszia	A MRI-TBx hozzáadott értéke	9,6% (7,7–11,8)	-	-	6,3% (5,2–7,7)	-	-
	A szisztémás biopszia hozzáadott értéke	2,3% (1,2–4,5)	-	-	1,1% (0,5–2,6)	-	-
	Általános prevalencia	22,8% (20,0–26,2)	-	-	12,6% (10,5–15,6)	-	-

* A zárójelben megadott intervallumok a 95%-os KI-t mutatják.

Egy adott biopsziás módszer abszolút hozzáadott értékét a teljes kohorszban kizárólag a szóban forgó biopsziás módszerrel diagnosztizált betegek százalékos aránya határozza meg. ISUP = Nemzetközi Urológiai Patológiai Társaság (fokozat); MRI-TBx = mágneses rezonancia vizsgálattal végzett célzott biopszia; ND = nem meghatározott

10. táblázat: A távoli áttétek valószínűsége a PSA érték arányában [202]

PSA (ng/ml)	68Ga-PMSA PET pozitivitás
<0,2	33%-os (KI: 16–51)
02–0,49	45%-os (KI: 39–52)
0,5–0,99	59%-os (KI: 50–68)
1,0–1,99	75%-os (KI: 66–84)
2,0+	95%-os (KI: 92–97)

A prosztata-specifikus membrán antigén-alapú PET/CT lényegesen érzékenyebbnek tűnik, mint a kolin PET/CT, különösen <1 ng/ml PSA-szint esetén [~~265, 266~~ 266, 267]

11. táblázat: A nagy- és kis volumen, valamint a magas és alacsony kockázat meghatározása a CHAARTED [455, 456, 470] és a LATITUDE [446] vizsgálatokban [202]

	Nagy volumen / magas kockázat	**Kis volumen / alacsony kockázat**
CHAARTED (volumen)	≥4 csontáttét, beleértve ≥1 a csigolyaoszlopon vagy a medencén kívüli csontáttétet is VAGY Viszcerális áttét	Nem magas
LATITUDE (kockázat)	A következők ≥2 magas kockázatú jellemzője: – ≥3 csontáttét – Viszcerális áttét – ≥ISUP 4. fokozat	Nem magas

**A nyirokcsomók nem tekinthetők viszcerális áttéteknek.*

12. táblázat: Legfontosabb eredmények - Kemoterápiával kombinált hormonkezelés [202]

	STAMPEDE [459, 491]		**GETUG [458]**		**CHAARTED [455, 456]**	
	ADT	ADT + Docetaxel + P	ADT	ADT + Docetaxel	ADT	ADT + Docetaxel
n	1184	592	193	192	393	397
Újonnan diagnosztizált M+	58%	59%	75%	67%	73%	73%
Legfontosabb bevonási kritériumok	Betegek, akiknél hosszú távú ADT-t terveznek – újonnan diagnosztizált M1 vagy N+ esetek – lokálisan előrehaladott (legalább két cT3 cT4, ISUP ≥4. fokozat, PSA ≥40 ng/ml) – relabáló, lokálisan kezelt betegség, PSA >4 ng/ml és PSA-DT <6 hó. vagy PSA >20 ng/ml, vagy nodalis vagy metasztatikus relapszus		Metasztatikus betegség Karnofsky-pontszám ≥70%		Metasztatikus betegség ECOG PS 0, 1 vagy 2	
Elsődleges célkitűzés	OS		OS		OS	
Medián utánkövetés (hó.)	43; 78,2 (frissített M1)		50		54 (frissített)	
HR (95%-os KI)	0,78 (0,66–0,93)		1,01 (0,75–1,36)		0,72 (0,59–0,89)	
Csak M1						
n	1086		-		-	
HR (95%-os KI)	0,81 (0,69–0,95)		-		-	

ADT = androgén-deprivációs terápia; KI = konfidencia-intervallum; ECOG PS = Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport teljesítmény státusz; HR = relatív hazárd; ISUP = International Society for Urological Pathology (Nemzetközi Urológiai Patológiai Társaság); hó. = hónap; n = a betegek száma; OS = teljes túlélés; P = prednizon; PSA-DT = prosztata-specifikus antigén - duplázódási idő.

13. táblázat: A STAMPEDE vizsgálat G karjának és a LATITUDE vizsgálat eredményei [202]

	STAMPEDE [21]		**LATITUDE [446]**	
	ADT	ADT + AA + P	ADT + placebo	ADT + AA + P
n	957	960	597	602
Újonnan diagnosztizált N+	20%	19%	0	0
Újonnan diagnosztizált M+	50%	48%	100%	100%
Legfontosabb bevonási kritériumok	Betegek, akiknél hosszú távú ADT-t terveznek – újonnan diagnosztizált M1 vagy N+ esetek – lokálisan előrehaladott (legalább két cT3 cT4, ISUP ≥4. fokozat, PSA ≥40 ng/ml) – relabáló, lokálisan kezelt betegség, PSA >4 ng/ml és PSA-DT <6 hó. vagy PSA >20 ng/ml vagy nodalis vagy metasztatikus relapszus		Újonnan diagnosztizált M1 betegség és 2 a 3 kockázati tényezőből: ISUP ≥4. fokozat, > 3 csontlézió, mérhető visceralis áttét	
Elsődleges célkitűzés	OS		OS Radiológiai PFS	
Medián utánkövetés (hó.)	40		30,4	
3 éves OS	83% (ADT + AA + P) 76% (ADT)		66% (ADT + AA + P) 49% (ADT + placebo)	
HR (95%-os KI)	0,63 (0,52–0,76)		0,62 (0,51–0,76)	
Csak M1				
n	1002		1199	
3 éves OS	NA		66% (ADT + AA + P) 49% (ADT + placebo)	
HR (95%-os KI)	0,61 (0,49–0,75)		0,62 (0,51–0,76)	
HR	FFS (biológiai, radiológiai, klinikai vagy halál): 0,29 (0,25–0,34)		Radiológiai PFS: 0,49 (0,39–0,53)	

AA = abirateron-acetát; ADT = androgén-deprivációs terápia; KI = konfidencia-intervallum; FFS = recidívamentes túlélés; HR = relatív hazárd; ISUP = International Society of Urological Pathology; hó = hónap; n = a betegek száma; NA = nem áll rendelkezésre; OS = teljes túlélés; P = prednizon; PFS = progressziómentes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén

14. táblázat: Az ENZAMET és a TITAN vizsgálat eredményei [202]

	ENZAMET [490]		**TITAN [444]**	
	ADT+ korábbi antagonista +/-docetaxel (SOC)	ADT + enzalutamid +/-docetaxel	ADT + placebo	ADT + apalutamid
n	562	563	527	525
Újonnan diagnosztizált M+	72,1%	72,5%	83,7%	78,3%
Alacsony volumen	47%	48%	36%	38%
Elsődleges célkitűzés	OS		OS Radiológiai PFS	
Medián utánkövetés (hó.)	34		30,4	
3 éves OS	3 éves túlélés: 80% (ADT + enzalutamid) 72% (SOC)		2 éves túlélés: 84% (ADT + apalutamid) 74% (ADT + placebo)	
HR (95%-os KI) az OS esetében	0,67 (0,52–0,86)		0,67 (0,51–0,89)	

ADT = androgén-deprivációs terápia; CI = konfidencia-intervallum; HR = relatív hazárd; hó = hónap; n = a betegek száma; OS = teljes túlélés; SOC = standard ellátás; PFS = progressziómentes túlélés.

15. táblázat: III. fázisú, randomizált, kontrollált vizsgálatok – nmCRPC [202]

Vizsgálat	**Beavatkozás**	**Összehasonlítás**	**Kiválasztási kritériumok**	**Legfontosabb kimenetelek**
ARAMIS 2019, 2020 [543, 544]	ADT + darolutamid	ADT + placebo	nmCRPC; kiindulási PSA ≥2 ng/ml PSA-DT ≤10 hó.	**A távoli progresszió vagy halálozás 49%-os csökkenése** **Medián MFS: darolutamid: 40,4 illetve placebo: 18,4 hónap; a halálozás kockázatának 31%-os csökkenése** HR = 0,69 (95%-os KI: 0,53–0,88) p = 0,003
PROSPER 2018, 2020 [541, 545]	ADT + enzalutamid	ADT + placebo	nmCRPC; kiindulási PSA ≥ 2ng/ml PSA-DT ≤10 hó.	**A távoli progresszió vagy halálozás 71%-os csökkenése** **Medián MFS: enzalutamid: 36,6 illetve placebo: 14,7 hónap; a halálozás kockázatának 27%-os csökkenése** HR = 0,73 (95%-os KI: 0,61–0,89) p = 0,001
SPARTAN 2018, 2021 [542, 546]	ADT + apalutamid	ADT + placebo	nmCRPC; kiindulási PSA ≥2 ng/ml PSA-DT ≤10 hó.	**A távoli progresszió vagy halálozás 72%-os csökkenése** **Medián MFS: apalutamid: 40,5 illetve placebo: 16,2 hónap; a halálozás kockázatának 22%-os csökkenése** HR = 0,78 (95%-os KI: 0,64–0,96) p = 0,0161

ADT = androgén-deprivációs terápia; KI = konfidencia-intervallum; HR = relatív hazárd; MFS = metasztázismentes túlélés; nmCRPC = nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák; PSA-DT = prosztata-specifikus antigén - duplázódási idő.

16. táblázat: Randomizált, kontrollált II/III. fázisú - második/harmadik vonalbeli vizsgálatok mCRPC esetén [202]

Vizsgálat	Aktív kar	Komparátor	Beválasztási kritériumok	Legfontosabb kimenetelek
ABIRATERON				
COU-AA-301 2012 [564]	abirateron + prednizon	placebo + prednizon	Korábbi docetaxel. ECOG 0–2. PSA vagy radiológiai progresszió.	**OS: 15,8, illetve 11,2 hó.** (p<0,0001, HR: 0,74, 95%-os KI: 0,64–0,86; p <0,0001). FU: 20,2 hó. **rPFS: nincs változás**
COU-AA-301 2011 [563]				**OS: 14,8, illetve 10,9 hó.** (p <0,001 HR: 0,65; 95%-os KI: 0,54–0,77). FU: 12,8 hó. **rPFS: 5,6, illetve 3,6 hó.**
Rádium-223				
ALSYMPCA 2013 [569]	rádium-223	placebo	Korábbi docetaxel vagy korábbi docetaxel nélkül. ECOG 0–2. Két vagy több szimptomatikus csontáttét. Nincs visceralis áttét.	**OS: 14,9, illetve 11,3 hó.** (p= 0,002, HR: 0,61; 95%-os KI: 0,46–0,81). Valamennyi másodlagos végpont előnyösnek bizonyult a legjobb standard ellátással szemben.
KABAZITAXEL				
TROPIC 2013 [578]	kabazitaxel + prednizon	mitoxantron + prednizon	Korábbi docetaxel. ECOG 0–2.	**OS: 318/378, illetve 346/377 esemény** (OR: 2,11; 95%-os KI: 1,33–3,33). FU: 25,5 hónap OS ≥2 év, 27% illetve 16% PFS: -
TROPIC 2010 [558]				**OS: 15,1, illetve 12,7 hó.** (p<0,0001, HR: 0,70; 95%-os KI: 0,59–0,83). FU: 12,8 hó. PFS: 2,8, illetve 1,4 hó. (p<0,0001, HR: 0,74, 95%-os KI: 0,64- 0,86)
ENZALUTAMID				
AFFIRM 2012 [565]	enzalutamid	placebo	Korábbi docetaxel. ECOG PS 0–2.	**OS: 18,4, illetve 13,6 hó.** (p<0,001, HR: 0,63; 95%-os KI: 0,53–0,75). FU: 14,4 hó. **rPFS: 8,3, illetve 2,9 hó.** (HR: 0,40; 95%-os KI: 0,35–0,47, p <0,0001).

Vizsgálat	Aktív kar	Komparátor	Beválasztási kritériumok	Legfontosabb kimenetelek
PARP-inhibitor				
PROfound 2020 [547, 566, 567]	olaparib	abirateron + prednizolon vagy enzalutamid	Előző ARTA, a HRR-mutált gének változása	**rPFS: 7,39, illetve 3,55 hó.** (p<0,0001, HR: 0,34; 95%-os KI: 0,25–0,47), konf. ORR 33,3% vs. 2,3% (OR: 20,86, 95%-os CI: 4,18–379,18). **OS: 19,1 hó. vs. 14,7 hó.** (*a BRCA1/2, ATM* mutációkkal rendelkező betegeknél) (p=0,0175; HR: 0,69, 95%-os KI: 0,5–0,97).

Radioligand terápia

VISION 2021 [573]	^{177}Lu-PSMA-617	^{177}Lu-PSMA-617 + SOC vagy SOC önmagában	Legalább egy korábbi ARTA és egy vagy két taxán kezelés; Kötelező: PSMA-pozitív gallium-68 (^{68}Ga)-val jelölt PSMA-PET	**Képalkotó vizsgálattal igazolt PFS: 8,7, illetve 3,4 hó.** (p< 0,001; HR; 0,40, 99,2%-os KI: 0,29–0,57) **OS: 15,3, illetve 11,3 hó.** (p< 0,001; HR; 0,62, 95%-os KI: 0,5–0,74)
TheraP 2021 [287]	^{177}Lu-PSMA-617 (8,5 GBq i.v.q 6 hetente, csökkenő 0,5 GBq/ciklus; 6 ciklusig)	^{177}Lu-PSMA-617 1:1 randomizáció kabazitaxel (20 mg/m^2 i.v.q 3 hetente, 10 ciklusig)	mCRPC docetaxel után, kabaziaxelre alkalmas	**A PSA >50%-os csökkenése:** 66%, illetve 37% ITT szerint; különbség: 29% (95%-os KI: 16–42; p <0,0001; és 66% vs. 44% a kapott kezelés szerint; különbség: 23% [9–37]; p = 0,0016).

**Kizárólag azokat a vizsgálatokat foglalja magába, amelyekben az elsődleges végpont a túlélés.*
ARTA = androgénreceptor-targetáló szerek; KI = konfidencia-intervallum; ECOG PS = Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport teljesítmény státusz; FU = utánkövetés; GBq = gigabecquerel; HR = relatív hazárd; Lu = lutécium; hó. = hónap OS = teljes túlélés; OR = esélyhányados; ORR = objektív válaszarány; PSA = prosztata-specifikus antigén; PSMA = prosztata-specifikus membrán antigén; (r)PFS = radiológiai progressziómentes túlélés; SOC = standard kezelés; HRR = homológ rekombinációs repair.

17. táblázat: A dózis emelésével kapcsolatos randomizált vizsgálatok lokalizált PCa esetén. [202]

Vizsgálat	n	PCa stádium	Sugárterápiás dózis	Utánkövetés (medián)	Kimenetel	Eredmények
MD Anderson 2011-es vizsgálat [608]	301	T1-T3, N0, M0, PSA ≤10 ng/ml PSA 10–20 ng/ml illetve PSA >20 ng/ml	70 vs.78 Gy	15 év	DM, DSM, FFF	Minden beteg: 18,9% FFF 70 Gy-nél 12% FFF 78 Gy-nél (p = 0,042) 3,4% DM 70 Gy-nél 1,1% DM 78 Gy-nél (p = 0,018) 6,2% DSM 70 Gy-nél 3,2% DSM 78 Gy-nél (p = 0,043) Nincs különbség az OS-ben (p >0,05)
PROG 95–09 2010 [602]	393	T1b-T2b PSA 15 ng/ml 75% alacsony kockázatú betegek, Alacsony kockázat: T1–2a, PSA <10 ng/ml, GS≤6 Közepes kockázat: PSA 10–15 ng/ml vagy GS 7 vagy T2b Magas kockázat: GS 8–10	70,2, illetve 79,2 Gy, ideértve a proton boost-ot is 19,8, illetve 28,8 Gy	8,9 év	10 éves ASTRO BCF	Minden beteg: 32% BF 70,2 Gy-nél 17% BF 79,2 Gy-nél (p <0,0001) Alacsony kockázatú betegek: 28% BF 70,2 Gy-nél 7% BF 79,2 Gy-nél (p <0,0001)
MRC RT01 2014 [607]	843	T1b-T3a, N0, M0 PSA <50 ng/ml neoadjuváns HT	64 vs. 74 Gy	10 év	BFS, OS	43% BFS 64 Gy-nél 55% BFS 74 Gy-nél (p = 0,0003) 71% OS mindkét csoportban (p = 0,96)
Holland III. fázisú randomizált vizsgálat, 2014 [606]	664	T1b-T4 143 pont, (neo)adjuváns HT nélkül	68, illetve 78 Gy	110 hó.	Freedom biokémiai (Phoenix) és/ vagy klinikai hatásvesztés 10 év után	43% FFF 68 Gy-nél 49% FFF 78 Gy-nél (p = 0,045)
GETUG 06 2011 [605]	306	T1b-T3a, N0, M0 PSA <50 ng/ml	70 vs. 80 Gy	61 hó.	BCF (ASTRO)	39% BF 70 Gy-nél 28% BF 80 Gy-nél

Vizsgálat	n	PCa stádium	Sugárterápiás dózis	Utánkövetés (medián)	Kimenetel	Eredmények
RTOG 0126 2018 [601]	1 532	T1b-T2b ISUP 1. fokozat + PSA 10–20 ng/ml vagy ISUP 2/3. fokozat + PSA <15 ng/ml	70,2 vs. 79,2 Gy	100 hó.	OS, DM, BCF (ASTRO)	75% OS 70,2 Gy-nél 76% OS 79,2 Gy-nél 6% DM 70,2 Gy-nél 4% DM 79,2 Gy-nél (p = 0,05) 47% BCF 70,2 Gy-nél 31% BCF 79,2 Gy-nél (p <0,001; Phoenix, p <0,001)
FLAME vizsgálat [610]	571	EAU kockázat osztályozás: Közepes kockázat (15%) Magas kockázat (84%)	77 Gy (35 fx. 2,2 Gy) illetve 77 Gy (35 fx.) + fokális boost (legfeljebb 18 Gy) ADT (65% mindkét kar – ismeretlen időtartam)	72 hó. (medián)	BFS (5 év) DSM (5 év)	BFS: 92% 77 Gy-nél + boost 85% 77 Gy-nél (p <0.001, HR> 0.45) DSM: p = 0,49

BF = biokémiai hatásvesztés; BFS = biokémiai progressziótól mentes túlélés; DM = távoli metasztázis; DSM = betegség-specifikus mortalitás; FFF = biokémiai vagy klinikai hatásvesztéstől mentesség; HT = hormonterápia; hó = hónap; n = betegek száma; OS = teljes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén

18. táblázat: A definitív kezelés során alkalmazott mérsékelt hipofrakcionálással kapcsolatos fontosabb III. fázisú randomizált vizsgálatok. [202]

Vizsgálat/ szerző	n	Kockázat, ISUP-fokozat vagy NCCN	ADT	RT kezelés	BED, Gy	Medián FU, hó	Kimenetel
Lee és munkatársai 2016 [631]	550 542	alacsony kockázat	Nincs	70 Gy/28 fx 73,8 Gy/41 fx	80 69,6	70	5 év, DFS 86,3% (n.s.) 5 év, DFS 85,3%
Dearnaley és munkatársai CHHiP 2012 [627] és 2016 [632]	1077/19 fx 1074/20 fx 1065/37 fx	15% alacsony 73% közepes 12% magas	3–6 hó. az EBRT előtt és közben	57 Gy/19 fx 60 Gy/20 fx 74 Gy/37 fx	73,3 77,1 74	62	5 év, BCDF 85,9% (19 fx) 90,6% (20 fx) 88,3% (37 fx)
De Vries és munkatársai 2020 [633, 639]	403 392	30% ISUP 1. fokozat 45% ISUP 2–3. fokozat, 25% ISUP 4–5. fokozat	Nincs	64,6 Gy/19 fx 78 Gy/39 fx	90,4 78	89	8 év, OS 80,8% illetve 77,6% (p = 0,17) 8 év, TF 24,4% illetve 26,3%
Catton és munkatársai 2017 [640]	608	közepes kockázat 53% T1c 46% T2a-c	Nincs	60 Gy/20 fx	77,1	72	5 év, BCDF mindkét kar, 85% HR: 0,96 (n.s)

Vizsgálat/ szerző	n	Kockázat, ISUP-fokozat vagy NCCN	ADT	RT kezelés	BED, Gy	Medián FU, hó	Kimenetel
	598	9% ISUP 1. fokozat 63% ISUP 2. fokozat 28% ISUP 3. fokozat		78 Gy/39 fx	78		

ADT = androgén-deprivációs terápia; BCDF = biokémiai vagy klinikai relapszus; BED = biológiailag egyenértékű dózis, amelynek számítása 2 Gy frakciókban történt 1,5 /ß értékkel; DFS = betegségmentes túlélés; EBRT = külső sugárterápia; FU = utánkövetés; fx = frakciók; HR = relatív hazárd; *ISUP = International Society of Urological Pathology; hó. = hónap; n = a betegek száma; NCCN = Nemzeti Rákkutató Hálózat (National Comprehensive Cancer Network); n.s.: = nem szignifikáns; TF = kezelés hatástalansága.*

19. táblázat: A szervre lokalizált PCa esetén alkalmazott ultra-hipofrakcionálással kapcsolatos vizsgálatok. [202]

Hivatkozások	n	med FU (hó)	Kockázati csoport	Kezelés (TD/fx)	Kimenetel
Widmark és munkatársai 2019 HYPO-RT-PC [643]	1200	60	89% közepes 11% magas	78 Gy / 39 fx, 8 w 42,7 Gy / 7 fx, 2,5 w Nincs SBRT	FFS 5 év után 84% mindkét karban
Brand és munkatársai 2019 PACE-B [646]	847	változó	8% alacsony 92% közepes	78 Gy / 39 fx, 8 w 36,25 Gy / 5 fx, 1–2 w SBRT	≥2. fokozatú akut GI 12%, illetve 10%, p = 0.38 ≥2. fokozatú akut GU 27%, illetve 23%, p = 0.16
Greco és munkatársai 2021 PROSINT Randomizált, II. fázisú [648]	30	48	100% közepes	24 Gy (egy dózis) 45 Gy, 5 fx, naponta SBRT Nincs ADT	Elsődleges végpont: „toxicitás” 1. fokozatú késői GU: HR: 0,41 (SBRT előnye) ≥2. fokozatú késői GU: HR: 1,07 1. fokozatú késői GU: HR: 0,37 (SBRT előnye)

FFS = relapszusmentes túlélés; FU = utánkövetés; fx = frakciók száma; GI = gastrointestinalis toxicitás; GU = genito-urinális toxicitás; HR = relatív hazárd; hó. = hónap; n = a betegek száma; TD = teljes dózis; SBRT = sztereotaxiás sugárterápia.

20. táblázat: Az ADT és az RT kombinált alkalmazásával és időtartamával kapcsolatos vizsgálatok. [202]

Vizsgálat	TNM stádium	n	Vizsgálat	ADT	RT	Hatása az OS-ra
RTOG 85–31 2005 [652]	T3 vagy N1 M0	977	EBRT ± ADT	Orchiectomia vagy LHRH agonista 15% RP	65–70 Gy	A kombinált kezelés jelentős előnye (p = 0,002), amit főként az ISUP 2–5. fokozatú betegségben szenvedő betegeknek tulajdonítható
RTOG 94–13 2007 [658]	T1c-4 N0–1 M0	1292	ADT időzítésének össze-hasonlítása	2 hó. neoadjuváns és az egyidejű, illetve 4 hó. adjuváns szuppressziós	Teljes medence RT illetve csak prosztata; 70,2 Gy	Nincs jelentős különbség a neoadjuváns egyidejű, illetve adjuváns androgén szuppressziós terápiában részesülő csoportok között (interakció gyanúja)
RTOG 86–10 2008 [653]	T2–4 N0–1	456	EBRT ± ADT	Goszerelin és flutamid 2 hó. előtt, plusz egyidejű terápia	65–70 Gy RT	Nincs jelentős különbség 10 év után
D'Amico AV, és munkatársai 2008 [654]	T2 N0 M0 (lokalizált kedvezőtlen kockázat)	206	EBRT ± ADT	LHRH agonista plusz flutamid 6 hónapig	70 Gy 3D-CRT	Jelentős előny (HR: 0·55, 95%-os KI: 0,34–0,90, p = 0,01), amely olyan férfiakhoz kötődik, akiknél nincs vagy minimális társbetegség van jelen
RTOG 92–02 2008 [659]	T2c-4 N0–1 M0	1554	Rövid, illetve tartós ADT	LHRH agonista 2 éven keresztül, mint adjuváns 4 hó. után, mint neoadjuváns	65–70 Gy	p = 0,73, p = 0,36 általános; jelentős előny (p = 0,044) (p = 0,0061) az ISUP 4–5. fokozatú betegségben szenvedő csoportban
EORTC 22961 2009 [660]	T1c-2ab N1 M0, T2c-4 N0–1 M0	970	Rövid, illetve tartós ADT	LHRH agonista 6 hónapig, illetve 3 év után	70 Gy 3D-CRT	Jobb eredmények a 3 éves kezeléssel, mint a 6 hónapossal (az 5 éves túlélés 3,8%-os javulása)
EORTC 22863 2010 [651]	T1–2 nem megfelelően differenciált és M0, vagy T3–4 N0–1 M0	415	EBRT ± ADT	LHRH agonista 3 éven keresztül (adjuváns)	70 Gy RT	Jelentős előny 10 év után a kombinált kezeléssel (HR: 0,60, 95%-os KI: 0,45–0,80, p = 0,0004).

TROG 96–01 2011 [655]	T2b-4 N0 M0	802	Neoadjuváns ADT Időtartam	Goszerelin plusz flutamid 3 vagy. 6 hónappal előtt, plusz egyidejű szuppresszió	66 Gy 3D-CRT	Nincs jelentős különbség az OS tekintetében; a PCa-specifikus túlélés javulása (HR: 0,56, 95%-os KI: 0,32–0,98, p = 0,04) (10 év: HR: 0,84, 0,65–1,08, p = 0,18)
RTOG 99–10 2015 [661]	közepes kockázat 94% T1-T2, 6% T3–4	1579	Rövid, illetve tartós ADT	LHRH agonista 8 + 8, illetve 8 + 28 hétig	70,2 Gy 2D/3D	67, illetve 68%, p = 0.62, igazolja a 8 + 8 hétig alkalmazott LHRH, mint standard

ADT = androgén-deprivációs terápia; KI = konfidencia-intervallum; EBRT = külső sugárterápia standard frakcionálással; HR = relatív hazárd; LHRH = luteinizáló hormon-felszabadító hormon; hó. = hónap; n = a betegek száma; OS = teljes túlélés; RP = radikális prostatectomia; RT = sugárterápia.

21. táblázat: Az RT-val kombinált, illetve anélküli ADT-val végzett vizsgálatok (PCa esetén) [202]

Vizsgálat	TNM stádium	n	Vizsgálati elrendezés	ADT	RT	Hatása az OS-ra
SPCG-7/ SFUO-3 2016 [662]	T1b-2 WHO 1–3. fokozat, T3 N0 M0	875	ADT ± EBRT	LHRH agonista 3 hónapig plusz folyamatos flutamid	70 Gy 3D-CRT illetve nincs RT	34% (95%-os KI: 29–39%) illetve 17% (95%-os KI: 13–22% CSM 12 (15) év után, ami a kombinált kezelés előnyét mutatja (p <,0001 a 15 éves eredményekre) NCIC CTG PR.3/MRC
PRO7/NCIC 2011 [663] és 2015 [664]	T3–4 (88%), PSA >20 ng/ml (64%), ISUP 4–5. fokozatú (36%) N0 M0	1205	ADT ± EBRT	Folyamatos LHRH agonista	65–70 Gy 3D-CRT illetve nincs RT	10 éves OS = 49%, illetve 55% a kombinált kezelés előnye, HR: 0,7, p <0,001)
Sargos és munkatársai 2020 [665]	T3–4 N0 M0	273	ADT ± EBRT	LHRH agonista 3 évig	70 Gy 3D-CRT illetve nincs RT	A klinikai progresszió jelentős csökkenése; 5 éves OS: 71,4%, illetve 71,5%.

ADT = androgén-deprivációs terápia; CSM = rák-specifikus halálozás; EBRT = külső sugárterápia; HR = relatív hazárd; LHRH = luteinizáló hormon-felszabadító hormon; hó. = hónap; n = a betegek száma; OS = teljes túlélés; RT = sugárterápia; 3D-CRT = háromdimenziós konformális sugárterápia.

22. táblázat: Válogatott vizsgálatok, amelyek a lokális kezelést értékelik (bármilyen cT) cN1 M0 prosztatarákos betegeknél. [202]

Vizsgálat	n	Elrendezés	Vizsgálati időszak/ utánkövetés	Kezelési csoportok	Túlélésre gyakorolt hatás
Bryant és munkatársai 2018 [718]	648	Retrospektív (National Veterans Affairs)	2000–2015 61 hó.	ADT ± EBRT	A kombinált kezelés csak kombinált kezelés ha a PSA szint kisebb, mint a medián (26 ng/ml) Minden okból bekövetkező halálozás HR: 0,50 CSS, HR: 0,38
Sarkar és munkatársai 2019 [719]	741	Retrospektív (National Veterans Affairs)	2000–2015 51 hó.	ADT ± lokális kezelés (műtét vagy RT)	Az RP jelentős előnye Minden okból bekövetkező halálozás HR: 0,36 CSS, HR: 0,32 Nincs statisztikai különbség az RP és az RT között (p≥0,1) Minden okból bekövetkező halálozás HR: 0,47 CSS, HR: 0,88
Lin és munkatársai 2015 [711]	983 a hajlandósági pontszám szerinti párosítás előtt	Retrospektív (NCDB)	2004–2006 48 hó.	ADT ± EBRT	A kombinált kezelés jelentős előnye 5 éves OS: 73%, illetve 52% HR: 0,5
Tward és munkatársai 2013 [710]	1100	Retrospektív (SEER)	1988–2006 64 hó.	EBRT (n = 397) illetve nincs EBRT (n=703) Nincs adat az ADT-ra vonatkozóan)	Az EBRT jelentős előnye 5 éves CSS 78%, illetve 71% HR: 0,66 5 éves OS: 68%, illetve 56%, HR: 0,70
Rusthoven és munkatársai 2014 [451]	796	Retrospektív (SEER)	1995–2005 61 hó.	EBRT, illetve anélkül (nincsenek adatok az ADT-ra vonatkozóan)	Az EBRT jelentős előnye 10 éves OS: 45%, illetve 29% HR: 0,58
Seisen és munkatársai 2018 [712]	1987	Retrospektív (NCDB)	2003–2011 50 hó.	ADT ± lokális kezelés (műtét vagy RT)	A kombinált kezelés jelentős előnye 5 éves OS: 78,8%, illetve 49,2% HR: 0,31 Nincs különbség az RP és RT között

Vizsgálat	n	Elrendezés	Vizsgálati időszak/ utánkövetés	Kezelési csoportok	Túlélésre gyakorolt hatás
James és munkatársai 2016 [713]	177	Nem tervezett alcsoport elemzés RCT	2005–2014 17 hó.	ADT ± EBRT	A kombinált kezelés jelentős előnye 5 éves OS: 93%, illetve 71% 2 éves FFS: 81%, illetve 53% FFS, HR: 0,48

ADT = androgén-deprivációs terápia; CSS = rák-specifikus túlélés; EBRT = külső sugárterápia; FFS = recidívamentes túlélés; HR = relatív hazárd; hó. = hónap; n = a betegek száma; OS = teljes túlélés. RP = radicalis prostatectomia; RT = sugárterápia.

23. táblázat: A műtéti sebágy RP utáni adjuváns sugárkezelésére vonatkozó négy randomizált vizsgálat áttekintése (ADT nélkül) [202]

Vizsgálat	n	Bevonási kritériumok	Randomizáció	BCR PSA meghatározása (ng/ml)	Medián utánkövetés (hó)	Biokémiai progresszió-mentes túlélés	Általános túlélés
SWOG 8794 2009 [734]	431	pT3 cN0 ± érintett SM	60–64 Gy illetve megfigyelés	>0,4	152	10 év: 53%, illetve 30% (p <0,05)	**10 év: 74%, illetve 66%** Medián idő: 15,2 év, illetve 13,3 év, p = 0,023
EORTC 22911 2012 [735]	1005	pT3 ± érintett SM pN0 pT2 érintett SM pN0	60 Gy, illetve megfigyelés	>0,2	127	10 év: 60,6% illetve 41% (p <0,001)	**81%, illetve 77% n.s.**
ARO 96–02 2014 [736]	388	pT3 (± érintett SM) pN0 PSA RP után nem kimutatható	60 Gy, illetve megfigyelés	>0,05 + igazolás	112	10 év: 56%, illetve 35% (p = 0,0001)	**10 év: 82%, illetve 86% n.s.**
FinnProstate Group 2019 [737]	250	pT2, R1/ pT3a	66,6 Gy, illetve megfigyelés (+SRT)	>0,4 (2 egymást követő mérés esetén)	112, illetve 103 (életben lévő betegek)	10 év: 82%, illetve 61% p <0,001	**10 év: 92%, illetve 87% n.s.**

BCR = biokémiai relapszus; FU = utánkövetés; hó = hónap; n = betegek száma; n.s. = nem szignifikáns; OS = teljes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén; RP = radikális prostatectomia; SM = sebészi szél; SRT = salvage sugárkezelés.

24. táblázat: A három randomizált vizsgálat és egy metaanalízis áttekintése, amelyekben a radikális prostatectomiát követően adjuváns és korai salvage RT-ban részesülő betegeket értékeltek [202]

Vizsgálat	n	Bevonási kritériumok	Randomizáció	BCR PSA meg-határozása (ng/ml)	Medián FU (év)	BPFS	OS vagy MFS	Mellékhatások
RAVES TROG 08.03/ ANZUP 2020 [742]	333 cél 470 korán befe-jezett volt	pT3a/pT3b bármilyen T - SM+ RP utáni PSA: RP:<0,1 ng/ml	64 Gy ART PSA: [<0,1 ng/ml], illetve 64 Gy korai SRT <0,2 ng/ml med. pre-SRT: n.r.	>0,4 post RT	6,1	**5 év: 86%, illetve 87%** (p >0,05)	n.r.	LT fokozat ≥ GU: 70%, illetve 54% (p = 0,002)
RADICALS-RT 2020 [741]	1396	pT3a/ pT3b/pT4 PSA >10 ng/ml pre-RP bármilyen T, SM+ Gleason 7–10 RP utáni PSA: <0,2 ng/ml	52,5 Gy (20 fx) vagy 66 Gy (33 fx) ART korai SRT azonos >0,1 PSA-szinten med. SRT előtt: 0,2 ng/ml	>0,4 vagy 2 bármikor	4,9	**5 év: 85%, illetve 88%** (p = 0,56)	n.r.	SR inkontinencia (%) 1 év: 4,8, illetve 4 (p = 0,023) urethralis szűkület 3/4. fokozat 2 év: 6%, illetve 4% (p = 0,02)
GETUG-AFU 17 2020 [743]	424 cél 718 korán befe-jezett volt	pT3a/pT3b/ pT4a és SM+ PSA RP után: <0,1 ng/ml	66 Gy (ART) illetve 66 Gy korai SRT 0,1 PSA-szinten mindkét csoport: 6 hó. LHRH-A med. SRT előtt 0,24	>0,4	6,25	**5 év: 92%, illetve 90%** (p = 0,42)	n.r.	LT fokozat ≥ 2 GU 27%, illetve 7% (p <0,001) ED: 28%, illetve 8% (p <0,001)
ARTISTIC-Metaanalízis 2020 [744]	2153	lásd fentebb	lásd fentebb	lásd fentebb	4,5	**5 év: 89%, illetve 88%** p = 0,7	n.r.	n.r.

ART = adjuváns sugárterápia; BCR = biokémiai relapszus; BPFS = biokémiai progressziótól mentes túlélés; ED = erekciós diszfunkció; FU = utánkövetés; Fx = frakció; GU = genito-urinalis; LHRH = luteinizáló hormon-felszabadító hormon; LT = késői toxicitás; hó. = hónap; med = medián; MFS = metasztázismentes túlélés; n.r. = nem jelentett; OS = teljes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén; RP = radikális prostatectomia; RT = sugárkezelés; SR = beteg által jelentett; SRT = salvage sugárterápia; + = pozitív.

25. táblázat: A prostatectomia utáni salvage sugárterápiával kapcsolatos vizsgálatok, a salvage sugárterápia előtti PSA-szint szerint csoportosítva* (cTxcN0M0, without PET/CT) [202]

Vizsgálat	n	Medián FU (hó)	pre-SRT PSA (ng/ml) medián	RT dózis ADT	bNED/PFS (év)	5 éves eredmények
Bartkowiak és munkatársai 2018 [785]	464	71	0,31	66,6 Gy	54% (5,9)	73%, illetve 56%, PSA <0,2, illetve ≥0,2 ng/ml p <0,0001
Soto és munkatársai 2012 [786]	441	36	<1 (58%)	68 Gy 24% ADT	63/55% (3) ADT/nincs ADT	44/40% ADT/nincs ADT p <0,16
Stish és munkatársai 2016 [775]	1106	107	0,6	68 Gy 16% ADT	50% (5) 36% (10)	44%, illetve 58%, PSA ≤0,5 illetve >0,5 ng/ml p <0,001
Tendulkar és munkatársai 2016 [787]	2460	60	0,5	66 Gy 16% ADT	56% (5)	Pre-SRT PSA 71% 0,01–0,2 ng/ml 63% 0,21–0,5 ng/ml 54% 0,51–1,0 ng/ml 43% 1,01–2,0 ng/ml 37% >2,0 ng/ml p <0,001

**Az androgén-deprivációs terápia befolyásolhatja a „betegségre utaló biokémiai bizonyítékok hiánya (biochemically no evidence of disease, bNED)" vagy a „progressziómentes túlélés" kimenetelét. Az összehasonlítások megkönnyítése érdekében a Kaplan-Meier-diagramokból leolvasott 5 éves bNED/PFS-értékeket vették figyelembe.*

ADT = androgén-deprivációs terápia; bNED = a betegségre utaló biokémiai bizonyítékok hiánya; FU = utánkövetés; hó. = hónap; n = a betegek száma; PFS = progressziómentes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén; SRT = salvage sugárterápia.

26. táblázat: Az SRT-t követő klinikai végpontokról beszámoló legújabb vizsgálatok (cTxcN0M0, PET/CT nélkül) (a bevont betegek többsége nem kapott ADT-t) [202]

Vizsgálat	n	Medián FU (hó)	Kezelés	Kimenetel
Bartkowiak és munkatársai 2018 [785]	464	71	66,6 (59,4–72) Gy nincs ADT	5,9 év, OS SRT utáni PSA <0,1 ng/ml 98% SRT utáni PSA ≥0,1 ng/ml 92% p = 0,005
Jackson és munkatársai 2014 [788]	448	64	68,4 Gy nincs ADT	5 év, DM SRT utáni PSA <0,1 ng/ml 5% SRT utáni PSA ≥0,1 ng/ml 29% p <0,0001 5 év, DSM SRT utáni PSA <0,1 ng/ml 2% SRT utáni PSA ≥0,1 ng/ml 7% p <0,0001 OS SRT utáni PSA <0,1 ng/ml 97% SRT utáni PSA ≥0,1 ng/ml 90% p <0,0001

Vizsgálat	n	Medián FU (hó)	Kezelés	Kimenetel
Stish és munkatársai 2016 [775]	1106	107	68 (64,8–70,2) Gy 39% 2D kezelés tervezve beleértve 16% ADT	5 és 8,9 év, DM SRT: PSA <0,5 ng/ml 7% és 12% SRT: PSA >0,5 ng/ml 14% és 23% p <0,001 5 és 8,9 év, DSM SRT: PSA <0,5 ng/ml < 1% és 6% SRT: PSA >0,5 ng/ml 5% és 10% p = 0,02 5 és 8,9 év, OS SRT: PSA<0,5 ng/ml 94% és 86% SRT: PSA >0,5 ng/ml 91% és 78% p = 0,14
Tendulkar és munkatársai 2016 [787]	2460	60	66 (64,8–68,4) Gy beleértve 16% ADT	10 éves DM (19% minden betegnél) Pre-SRT PSA 9% 0,01–0,2 ng/ml 15% 0,21–0,5 ng/ml 19% 0,51–1,0 ng/ml 20% 1,01–2,0 ng/ml 37% >2,0 ng/ml p <0,001

AADT = androgén-deprivációs terápia; DM = távoli metasztázis; DSM = betegségspecifikus mortalitás; FU = utánkövetés; hó. = hónap; n = betegek száma; OS = teljes túlélés; PSA = prosztata-specifikus antigén; SRT = salvage sugárterápia.

27. táblázat: Randomizált, kontrollált vizsgálatok, amelyekben a salvage sugárterápia és az androgén-deprivációs terápia kombinációját hasonlították össze az önmagában adott salvage sugárterápiával [202]

Vizsgálat	n	Kockázati csoportok	Medián FU (hó)	Kezelés	Kimenetel
GETUG-AFU 16 2019 [790]	369 RT + ADT 374 RT	ISUP fokozat <2/3 89% ISUP fokozat ≥4 11% cN0	112	66 Gy + 6 hó. GnRH analóg 6 hó. 66 Gy	**10 év** **PFS: RT + ADT, 64%** **PFS: RT, 49%** p <0,0001 **MFS: RT + ADT, 75%** **MFS: RT, 69%** p = 0,034
RTOG 9601 2017 [789]	384 RT + ADT 376 RT	pT2 R1, pT3 cN0	156	64,8 Gy + bikalutamid 24 hó. 64,8 Gy+ placebo	**12 év** **kumulatív DM** **RT + ADT: 14%** **RT + placebo: 23%** p = 0,005 **OS** **RT + ADT: 76%** **RT + placebo: 71%** p = 0,04 **DSM** **RT + ADT: 5,8%** **RT + placebo: 13,4%** p <0,001

AADT = androgén-deprivációs terápia; DM = távoli metasztázis; DSM = betegségspecifikus mortalitás; PFS = progressziómentes túlélés; FU = utánkövetés; GnRH = gonadotropin felszabadító hormon; MFS = metasztázismentes túlélés; OS = teljes túlélés; PFS = progressziómentes túlélés; hó. = hónap; n = a betegek száma; RT = sugárterápia.

28. táblázat: Az ADT nélküli és PET-CT nélküli SRT dózisemelését értékelő randomizált vizsgálatok [202]

Vizsgálat	n	PCa állapota	Sugárterápia dózis	FU (medián)	Kimenetel	Eredmények
SAKK 09/10 vizsgálat, 2021 [746]	350	pT2a-3b R0–R1 pN0 vagy cN0 Post-op PSA: nem kimutatható (<0,1 ng/ml) vagy perzisztens (>0,1 ng/ml <0,4 ng/ml)	64 Gy vs.70 Gy ADT nem megengedett VMAT + IGRT: 57% 3-D tervezés: 43%	6,2 év	Elsődleges végpont: FFBP	**6 év, FFBP: 62%, illetve 61%** **OS: nincs különbség** **Késői mellékhatások: GI 2. fokozat: 7,3%, illetve 20%** **GI 3. fokozat: 4,2%, illetve 2,3%** p-érték a ≥2/3. fokozatra: 0,009
III. fázisú vizsgálat Qi X és munkatársai 2020 [807]	144 ART: 33% SRT: 67%	pT2–4 R0-R1 pN0 vagy cN0 Med. PSA pre-RT: 0,2 ng/ml	66 Gy, illetve 72 Gy Minden beteg VMAT + IGRT ADT nem megengedett Magas kockázat (pT3–4 , GS: 8–10, PSA >20 ng/ml): egész medence RT: 126 (87,5%)	49 hó.	Elsődleges végpont: FFBP	**4 év, FFBP: 75,9%, illetve 82,6%** (p >0,05) **Magas kockázat (GS: 8–10): 55,7%, illetve 79,7%** p <0,049) **Késői mellékhatások: GI + GU 2. fokozat p >0,05** **Nincs 3. fokozat**

ADT = androgén-deprivációs terápia; ART = adjuváns sugárkezelés; FFBP = biokémiai progressziótól való mentesség; GI = gastrointestinalis; GU = genito-urinális; Gy: Gray; IGRT = képvezérelt sugárterápia; hó = hónap; n = a betegek száma; PSA = prosztata-specifikus antigén; RT = sugárterápia; SRT = salvage sugárterápia; vs. = versus; VMAT = volumetrikus modulált ívterápia.

29. táblázat: A kezeléssel összefüggő toxicitás és a BCR-mentes valószínűség a kiválasztott, legalább 100 beteget magában foglaló salvage brachyterápiás vizsgálatokban [203]

Vizsgálat	Vizsgálati elrendezés	n és BT típus		Medián FU (hó)	Kezelés okozta toxicitás	BCR-mentes valószínűség
Lopez és munkatársai 2019 [824]	multicentrikus retrospektív	75 HDR 44 LDR		52	23,5% késői +3. fokozatú GU	5 év, 71% (95%-os KI: 65,9–75,9%)
Crook és munkatársai 2019 [825]	multicentrikus	100	LDR	54	14% késői G3	n.r.
	prospektív				kombinált GI/GU	
Smith és munkatársai 2020 [826]	egy központban végzett retrospektív	108	LDR	76	15,7%/2,8% késői G3 GU/GI	5 év, 63,1% 10 év, 52%
Lyczek és munkatársai 2009 [827]	egy központban végzett retrospektív	115	HDR	n.r.	12,2%/0,9% késői +3. fokozatú GU/GI	60% 40 hó. után

BT = brachyterápia; KI = konfidencia-intervalum; G = fokozat; GI = gastrointestinalis; GU = genito-urinális; HDR = nagy dózisteljesítményű brachyterápia; LDR = kis dózisteljesítményű brachyterápia; hó. = hónapok; n = a betegek száma; n.r. = nem jelentett.

30. táblázat: A kezeléssel összefüggő toxicitás és a BCR-mentes túlélés a legalább 50 beteget magában foglaló SABR brachyterápiás vizsgálatok egy részében [202]

Szerző	Vizsgálati elrendezés	n és RT-típus	Medián FU (hó)	Frakcionáció (SD/TD)	ADT	Kezelési toxicitás	BCR-mentes túlélés
Fuller és munkatársai 2020 [829]	egy központban végzett retrospektív	50 CyberKnife®	44	SD 6,8 Gy TD 34 Gy	7/50	5 év: 8% késői G3+ GU	5 év, 60%
Pasquier és munkatársai 2020 [828]	multicentrikus retrospektív	100 CyberKnife®	30	SD 6 Gy TD 36 Gy	34/100 medián 12 hó.	3 év 2.+ GU 20,8% GI 1%	3 év, 55%

BCR = biokémiai relapszusmentes; FU = utánkövetés; hó. = hónap; n = a betegek száma; RT-típus = a sugárterápia típusa; SD = napi dózis; TD = teljes dózis.

31. táblázat: A prosztatadaganatok ellátásának szakaszaihoz kapcsolódó pszichológiai tünetek, jelenségek, illetve az onkopszichoszociális kezelés lehetőségei [saját szerkesztés]

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Szűrővizsgálat, onkológiai tünetek/ betegségjelzők megjelenése, kivizsgálás	önerőből leküzdhetetlennek érzett distressz növekedése (egyéni/családi)	Barátságos légkör, és bizalomteljes kommunikáció megteremtése a vizsgálatok körül. A pszichológus legyen elérhető már ebben a fázisban, a vizsgálatot végző szakemberek kapjanak segítséget az esetleges szélsőséges reakciók körültekintő és tapintatos kezeléséhez, a pszichiátriai zavarok meglétének felismeréséhez. Rövid skálák használata, (például Hamilton becslőskálák). Pszichológiai szűrés és krízisintervenció a korai szakaszban is, hozzátartozók segítése.
	szorongás a bizonytalanságtól, a kivizsgálás kapcsán megélt fájdalomtól (vérvétel, DRE, TRUS)	
	depresszív tünetek,	
	tagadás,	
	kognitív torzítások,	
	súlyos szégyenérzet, amely megnehezíti a kommunikációt és együttműködést a gyógyító, vizsgáló szakemberrel.	
	a betegség belátásának hiánya (különösen, ha komorbid pszichiátriai zavar áll fenn) a további segítség/vizsgálat elutasításával is járhat	
	szexuális diszfunkció, inkontinencia	
Szövettani vizsgálat / biopsia/	distressz erősödése,	Szupportáció, kommunikációs problémák segítése, kríziskezelés, relaxációs technikák alkalmazása.
	szorongás a testi integritás „áttörésétől",	
	félelem a fájdalomtól,	
	felfokozott érzelmi reakciók a maradandó testi elváltozások, és szexuális zavarok lehetőségére	

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Diagnózis közlés, informatív, mindenre kiterjedő kezelés- megbeszélés	fokozott szorongás,	Akut stressz kezelése, onkopszichológus elérhetőségének biztosítása mind a beteg, mind hozzátartozói számára. Önkéntes, komplex pszichoszociális szűrővizsgálat elvégzése (szociodemográfiai adatok, esetleges pszichológiai/pszichiátriai kísérőbetegségek adatai, depresszió, szorongás és társas támogatottság mértékének felmérése például Beck Depresszió Kérdőív, STAI szorongás kérdőívek használatával). A vizsgálat alapján a megfelelő onkopszichológiai intervenciók egyénre alakítása.
	depresszív tünetek,	
	halálfélelem,	
	érzelmi hullámzás,	
	szenzitivitás fokozódása,	
	tagadás,	
	lelki disszociáció,	
	beszűkült tudatállapot,	
	impulzivitás, szuggesztibilitás,	
	döntésképtelenség,	
	kognitív és kommunikációs zavarok,	
	poszttraumás stresszbetegség (PTSD),	
	megváltozott viselkedés,	
	pszichofiziológiai tünetek,	
	kapcsolati problémák.	
	Az esetleges pszichiátriai komorbiditás további komplikációkat generálhat. (Az énkép és a jövőkép összeomlása, a kapcsolatokba vetett bizalom elvesztése, reménytelenség érzése, melyek együttes és tartós fennállása suicidumhoz vezethet.)	
Onkoterápia - Műtét (radikális prostatectomia, orchidectomia)	A beteg szövetek műtéti úton való részleges vagy teljes elvesztése fizikai és lélektani traumával jár. Az operáció a nemzőképesség elvesztésével jár, megelőzően lehetőség van ondóbankolásra, így a fiatal páciensek nem kell lemondania a későbbi gyermekvállalásról. A beavatkozások következményeként a fájdalom, illetve az időlegesen megváltozó mozgásminta miatt minden esetben átmeneti testképzavar alakul ki. A beavatkozás következtében részleges, esetleg teljes impotencia léphet fel. A gerinc melletti hasi nyirokcsomók eltávolítása ondóürítési zavarokkal járhat. A nyirokcsomó eltávolítás lymphoedemát hozhat magával, amit permanens lymphoterápiával lehet karban tartani.	A megváltozott testkép megfelelő kezelése érdekében a mozgásterápia mellett a párkapcsolat kezelése, és a szexualitást új aspektusokba helyező intervenciók ajánlottak (pszichoedukáció, párkonzultáció-és terápia). A család együttműködése nagymértékben könnyíti a beteg alkalmazkodását az új helyzethez (családterápia, rendszer szemléletű egyéni tanácsadás).

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Onkoterápia – kemoterápia	Kemoterápia, gyógyszeres terápiák mellékhatásai – ismert daganatellenes gyógyszermelléhatások – idegrendszeri és mozgásszervi tünetek	Aktív kemoterápia alatt szupportív követés javasolt. Ha a beteg fizikai állapota lehetővé teszi, akkor nagyon hatékony és ajánlott stresszcsökkentési mód az éber figyelmen alapuló Mindfulness based technikák megtanítása. (Csoportos, illetve egyéni formában.)
	Fáradékonyság tünetegyüttes, posztkemoterápiás tünetegyüttes, fájdalom szindróma	
	Alvászavarok, pszichiátriai zavarok (például depresszió)	
	Általános lehangoltság, jövőkép elvesztése, magára maradottság érzés	
	Önértékelési zavarok	
	PTSD	
	Megváltozott munkaképesség	
		A betegség bizonyos eseteiben az "active surveillance"/"watchful waiting" technika javasolt, mely a fokozott, folyamatos obszervációt írja elő (adott esetben ez a betegekben fokozhatja a szorongást, beszűkíti a figyelmet a testi érzetekre, panaszokra).
Onkoterápia – Sugárterápia	Sugárkezelés megkezdése előtt normatív jelenség a szorongás fokozódása, hasonlóan a hosszabb időtartamú kezelés végén megjelenő lehangoltsághoz, depresszióhoz és kimerültség érzéshez.	Pszichoedukációs csoportfoglalkozás/felkészítés a várható mellékhatásokról, azok menedzseléséről (átkeretezés, figyelemelterelési technikák elsajátítása). Személyre szabott relaxációs technikák elsajátítása.
	Brachyterápia: hólyag- és vizeletürítési zavarok; erektilis diszfunkció kapcsán szexuális zavarok, kapcsolati problémák merülhetnek fel.	
	Külső besugárzás - rektális és emésztési problémák	
		Palliatív besugárzás esetén csalódás és kudarcélmény, amennyiben az elvárt fájdalomcsillapító hatás elmarad.

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Onkoterápia – Hormonterápia	érzelmi instabilitás,	Pszichoedukatív csoportfoglalkozások tartása, egyéni konzultáció keretében pszichoedukáció biztosítása a fizikális mellékhatások menedzselésének megkönnyítésére. A szexuális problémák kapcsán párkonzultáció/terápia, rendszerszemléletű egyéni tanácsadás javasolt. Kognitív teljesítményromlás veszélye a hormonterápia 6. hónapjától kezdődően emelkedik meg, önmegfigyelés, hozzátartozó jelzése esetén neuropszichológiai kivizsgálás javasolt.
	hőhullámok, súlygyarapodás, erő-és izomtömeg vesztés, 'fatigue'- krónikus fáradtság	
	átmeneti affektív zavar (mélyülő hangulat, szorongás, depresszív tünetek)	
	döntési nehézségek, fokozódó szorongás	
	szexuális zavarok, kapcsolati problémák (libidó zavarok, erekciós-és orgazmus zavarok)	
	kognitív zavarok	
Tartós tünetmentesség	alkalmazkodási nehézségek,	Ambuláns pszichoterápiás gondozás javasolt a betegség feldolgozására, a megküzdési stratégiák tudatos alkalmazásának megerősítéséhez, önismereti munkához. Egyéni, csoportos, család és párterápiák. Relaxációs technikák, edukáció a mellékhatások menedzselése kapcsán. Mindfulness based módszerek alkalmazása, amely lehetővé teszi egy új életmód kialakítását és begyakorlását.
	kondicionálódott pszichogén mellékhatások fennmaradása,	
	kognitív zavar,	
	krónikus fáradtság,	
	Damoklész kardja szindróma,	
	PTSD,	
	szenvedélybetegség kialakulása/felerősödése,	
	pszichofiziológiai tünetek jelentkezése, fennmaradása	
	hipochondria	
Korrekciós plasztika	műtét előtti szorongásos állapot	Stresszcsökkentés, szupportáció.
	testképzavar	
	a protézis elfogadásának nehézsége,	
	döntési nehézségek	
Visszaesés	érzelmi krízis,	Stresszcsökkentés, szupportáció, életminőség javítását célzó intervenciók, krízisintervenció. Szükség esetén neuropszichológiai vizsgálatok és intervenciók.
	düh,	
	szorongás, depresszió,	
	halálfélelem,	
	alkalmazkodási/megküzdési nehézségek	
	agyi metastasis esetében neurológiai tünetek, viselkedésváltozás, organikus személyiségzavar	

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Palliatív ellátás	érzelmi krízis,	Stresszcsökkentés, szupportáció, életminőség javítását célzó intervenciók, pasztorálterápia, spirituális kísérés, telefon/ skype útján történő speciális segítségnyújtás.
	düh,	
	szorongás, depresszió,	
	halálfélelem,	
		alkalmazkodási/megküzdési nehézségek
Terminális állapot	Bio-pszicho-szocio-spirituális válság szakaszai:	Stresszcsökkentés, szupportáció a családtagok számára is, életminőség javítását célzó intervenciók, spirituális kísérés.
	elutasítás,	
	alkudozás,	
	szorongás,	
	depresszió,	
	halálfélelem,	
	megbékélés.	

1.4. Algoritmusok

Nem készült.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készült.