



关注公众号



阅读本文

[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.20250085

http://www.lcwkkz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.20250085

Journal of Clinical Surgery, 2025, 33(2):113-117

• 专家笔谈 •

2024 年欧洲泌尿外科学会前列腺癌指南更新荟萃与解读

庄义骏 许南炜 赵劲歌 曾浩

[关键词] 前列腺癌; 欧洲泌尿外科学会指南; 诊断活检; 主动监测; PARP 抑制剂

2024 年 4 月 12 日, 欧洲泌尿外科学会 (EAU) 正式发布了新一版泌尿外科指南。在此次更新中, 前列腺癌 (PCa) 指南针对肿瘤分期系统、诊断评估、治疗策略和病人生活质量等多个领域进行了重大修订。

一、PCa 分类和分期系统指南更新

EAU 指南在 D'Amico 前列腺癌分类系统的基础上制订了 EAU 风险组分类, 将病人分为低危、中危和高危三组。PCa 病人在临床实践中表现出较高的异质性, 单纯三分类体系难以满足对病人进行更精确分层的需求。在 2024 年 EAU 指南中, 新增了对剑桥预后分组 (cambridge prognostic group, CPG) 的讨论。该分组基于 ISUP 分级、前列腺特异性抗原 (PSA) 和临床 T 分期 (cT), 构建了一个新的五层风险分层系统^[1]。已有多项队列研究表明, 与现行 EAU 风险组分类相比, CPG 模型在预测 PCa 特异性死亡率 (PCSM) 方面具有更高的区分性能, 并在不同人群中均得到了验证^[2]。值得注意的是, CPG 与 NCCN 局限性前列腺癌预后分组同为五分类体系, 但在具体的分组方式上有所差异。具体而言, NCCN 主要依据临床 T 分期、Gleason 评分、穿刺阳性针数、每针肿瘤组织含量以及 PSA 密度进行分组。二者在本质上均旨在更精准地评估病人的整体预后。基于以上研究证据, EAU 指南推荐将 CPG 模型视为一种简便易用且更为准确的预后分层工具, 用于指导初诊 PCa 病人的管理和精准治疗。

二、PCa 诊断评估指南更新

在前列腺癌诊断评估方面, 相较于 2023 年 EAU 指南, 2024 年版进行了较大规模的结构重组。首先, 将原“临床诊断”章节中与活检相关的内容进一步拆分, 细分为活检指征、活检策略和活检方法三个小节,

使临床操作要点更加明晰。其次, 新版指南新增了第 5.3.4 节, 重点阐述同源重组修复 (HRR) 检测所需的组织样本管理, 以及第 5.3.5.7 小节中有关手术切缘状态的术中评估内容, 从而为临床实践提供更全面、系统的指导。

1. 用于 HRR 检测的组织样本: 随着对 PCa 分子水平认知的不断深入, 基因检测在 PCa 诊疗中的重要性日益凸显, 尤其对于转移性去势抵抗前列腺癌 (mCRPC), 基于 HRR 突变状态的精准治疗可显著提升病人生存获益。PROfound 研究作为首个在 mCRPC 病人中验证 PARP 抑制剂疗效并获得阳性结果的 III 期研究。结果显示, 奥拉帕利能够明显延长携带 HRR 突变 (特别是 BRCA1/2 或 ATM 基因突变) 的 mCRPC 病人的影像学无进展生存期 (rPFS) 和总生存期 (OS)^[3]。随后开展的 PROpel、MAGNITUDE 及 TALARPO-2 等多项一线联合 PARP 抑制剂与新型抗雄药物的临床试验同样关注了 HRR 突变的状态, 结果发现, 对于未携带 HRR 突变的病人, 联合治疗的获益并不显著^[4-6]。

基于上述研究, 检测 HRR 突变状态对于 mCRPC 病人接受 PARP 抑制剂治疗具有重要的指导价值。为此, 2024 年 EAU 指南在诊疗策略中进一步强调了 HRR 检测的重要性, 并专门增设了针对 HRR 检测所需组织样本的讨论 (第 5.3.4 节)。EAU 指南特别提及了 PROfound 研究所采用的技术路线, 即通过原发或转移性肿瘤留存组织, 或近期活检取得的新鲜组织进行 HRR 基因检测^[3]。已有证据表明, 无论使用留存组织样品还是近期活检组织, HRR 检测结果在大多数情况下均呈现出较高的稳定性^[7-8]。值得注意的是, 由于骨转移组织脱钙处理的影响, 骨转移活检的成功率往往较低^[9]。

然而, 在临床实践中, 部分 mCRPC 病人难以获得充足或合格的肿瘤组织用于基因检测。即使获取了组

织样本,操作过程中的多重干扰因素也可能导致检测失败。为解决这一问题,新版 EAU 指南提出,当无法获取肿瘤组织时,可考虑使用循环肿瘤 DNA(ctDNA)替代。既往研究同样支持 ctDNA 的可行性,其检测阳性一致率达 81%,阴性一致率达 92%,与组织检测结果具有较高的符合度^[10]。这种灵活的检测策略可在一定程度上缓解组织获取困难的问题,为更多病人提供精准诊疗的机会。

2. 手术切缘状态的术中评估新技术:手术切缘阳性(PSM)是导致 PCa 生化复发(BCR)的独立危险因素。为降低根治性前列腺切除术(RP)中出现 PSM 的风险,有学者提出利用术中冰冻切片技术评估切缘状态。该技术在实际应用中不仅耗时,而且敏感度相对较低,其临床价值始终存在争议。基于此,新版 EAU 指南重点介绍了一项名为“NeuroSAFE”的新兴技术,通过对前列腺边缘的神经血管束进行术中冰冻切片评估,可实现实时切缘判断。关于 NeuroSAFE 技术的初步研究最早发表于 2012 年的《European Urology》杂志^[11]。在该研究中,接受 NeuroSAFE 术中评估的病人共有 1 368 例(约 25%)发现 PSM,这些病人随后接受了同侧神经血管束的二次切除,最终使其中 1 180 例(86%)病人的手术切缘转为阴性。进一步的多项研究也表明,NeuroSAFE 所提供的术中及时反馈不仅能够有效确保肿瘤切除的安全性和完整性,还显著提高了病人的神经保留手术率^[12-14]。目前,尚缺乏足够的长期随访数据,且针对 NeuroSAFE 的随机临床试验结果尚未正式公布,EAU 指南暂未将其纳入常规术中冰冻切片分析的推荐方案。尽管 NeuroSAFE 在降低切缘阳性率、保留神经血管功能方面具有潜在优势,但其广泛应用仍需更多高质量研究的支持与验证。

3. 肿瘤病灶周围活检:2024 年 EAU 指南在前列腺穿刺活检策略方面进行了重要更新,重点讨论了在系统穿刺与 mpMRI 靶向穿刺基础上增加肿瘤病灶周围活检的可行性与价值。当前的穿刺活检方式可分为系统穿刺和(或)与靶向穿刺,且可选择经会阴或经直肠两种入路。与传统的系统穿刺相比,基于多参数磁共振成像(mpMRI)的靶向穿刺能够更精确地定位可疑病灶,提升穿刺准确度并显著提高临床显著性前列腺癌(csPCa)的检出率。然而,有研究指出,MRI 对可疑病变的定位往往会低估肿瘤实际体积^[15]。有研究证实,在病灶区周围进行穿刺活检同样能够检出 csPCa^[16-17]。因此,部分学者提出在系统穿刺及 mpMRI 靶向穿刺基础上增加对肿瘤病灶周围区域的穿刺活检,2024 年 EAU 指南亦对该策略进行了新增说明。在两项回顾性研究中,靶向穿刺联合系统穿刺的分析

结果显示,若在 MRI 病灶外延 10mm 半径范围内进行穿刺活检,可检出 90%~92% 的 csPCa;当范围扩大至 15mm 半径时,检出率可升至 94%~97%^[18-19]。同时,一项 Meta 分析发现,与单纯 MRI 靶向活检相比,将病灶周围活检纳入 MRI 引导下的靶向活检策略可显著提升 ISUP 分级 ≥ 2 级肿瘤的检出率^[20]。此外,与传统的系统活检和靶向活检联合方案相比,MRI 靶向活检结合病灶周围活检不仅能减少无临床意义肿瘤的检出,还可降低穿刺总针数,从而在提高 csPCa 检出率的同时最大程度地减少过度诊断与侵袭性操作^[18-19,21]。

三、局限性前列腺癌治疗指南更新

1. 主动监测指南更新:2024 年 EAU 指南在针对临床低危型及部分预后良好的中危型前列腺癌时,进一步强调了主动监测(AS)在降低过度治疗和保持生活质量方面的重要性。AS 指在不立即进行局部治疗的前提下,通过严密的随访监测病人病情,旨在避免因积极治疗所带来的副作用及对生活质量的影响。然而,文献报道约 30% 的病人在 AS 随访期间出现肿瘤进展,且有不足 3% 的病人因错过最佳治疗时机而导致死亡^[22-24]。因此,在认同 AS 所具备的优势的同时,也需充分评估其潜在风险。基于最新研究证据,2024 年 EAU 指南对 AS 的管理策略进行了更新和细化,建议接受 AS 的病人遵循更为严格的随访方案,包括:PSA 检测:每 6 个月至少 1 次;直肠指诊:每年至少 1 次;重复活检:每 2 至 3 年进行 1 次;一旦随访过程中发现 PSA 水平异常升高(PSA 倍增时间 < 3 年),则应及时进行 MRI 检查并考虑重复活检;如果 MRI 或活检结果提示肿瘤进展,则应根据病人具体情况迅速转为积极治疗。

此外,2024 年 EAU 指南还对 AS 可能产生的不良反应及生活质量影响进行了补充说明。一项针对长期健康相关生活质量的系统综述表明^[25],与根治性前列腺切除术(RP)或放疗相比,AS 病人在总体健康相关生活质量和心理健康方面表现更佳,尤其在尿控功能上表现出显著优势。尽管 AS 病人在初期可能存在中度肿瘤相关焦虑,但其焦虑水平会随时间推移而逐渐降低^[26]。总体而言,2024 年 EAU 指南的新证据为 AS 在前列腺癌病人中的应用提供了更充分的依据与实践指导,使临床医生能在降低过度治疗的同时,更好地保障病人的生活质量与远期预后。

2. 局限性 PCA 治疗策略更新:2024 年 EAU 指南对前列腺癌的根治性放射治疗提出了更多精准化的治疗策略,尤其适用于局限性或局部进展性前列腺癌。根治性放射治疗主要包括外放射治疗(EBRT)和近距离放射治疗。已有研究显示,高剂量放疗与低剂量放

疗(≤ 70 Gy)相比,可显著改善 10 年无生化复发生存率、无转移生存率以及疾病特异性生存率^[27-28]。基于此,2024 版指南进一步建议,当 MRI 已明确标识出前列腺内的主要病灶时,可在不超过剂量限制的前提下对该区域实施局部剂量增强,以实现更加精准的肿瘤控制。除了常规分割的放疗模式外,越来越多的随机对照研究证实了大分割(短疗程)放疗的安全性和有效性。2024 年 EAU 指南在原有推荐的基础上,新增了对中危局限性 PCa 病人采用超大分割 IMRT/IGRT 或立体定向放射治疗(SBRT)的支持意见,以在保证疗效的同时缩短总体治疗周期,从而惠及更多病人并提高治疗依从性。

3. 治疗后临床相关 PSA 复发病人的定义:2024 年 EAU 指南对前列腺癌治疗后 PSA 水平的定义及其在监测随访中的应用进行了更加详细的阐述,强调了不同治疗方式对 PSA 水平的影响存在显著差异,即便同一种治疗方式,不同的 PSA 阈值也会对临床预后和后续干预的决策产生影响。针对 RP 后 PSA 复发的定义,2024 版 EAU 指南认为,目前最能预测进一步转移风险的 PSA 阈值是 0.4 ng/ml,同时要求 PSA 呈持续上升趋势^[29-31]。与此不同,AUA 指南则提出,当病人连续两次随访 PSA 值回升至 0.1 ng/ml 以上并呈上升趋势时,即可定义为 PSA 复发。近些年超敏 PSA 检测技术的广泛使用,如果设定的阈值过高,即使 PSA 水平尚远低于此值但持续上升,仍可能会引发病人及医务人员的关注和担忧。因此,2024 版 EAU 指南指出,究竟选择哪个 PSA 阈值更适合临床应用,尚有待进一步的研究证据。

与此相对应,对于初次接受放射治疗的病人,RTOG-ASTRO 凤凰城共识认为,当 PSA 较放疗后的最低值(nadir)增加超过 2 ng/ml(无论放疗后 nadir 是多少,也无论是否联合其他治疗措施),即可认定为 PSA 复发^[32]。至于高强度聚焦超声(HIFU)或冷冻治疗等替代性局部治疗方式,由于缺乏终点研究来明确 PSA 水平与临床结局(疾病进展或生存)的关联性,目前尚无法为该类病人制订明确的 PSA 复发阈值^[33]。总体而言,对于不同根治性治疗后 PSA 上升的病人,其后续出现症状性转移性疾病的风险并不相同,临床医生在解读 BCR 终点并比较不同治疗方法时,应保持谨慎。

四、CRPC 治疗指南更新

2024 年 EAU 指南针对一线 mCRPC 病人联合应用 PARP 抑制剂与雄激素受体抑制剂(ARPI)的治疗策略进行了大幅更新,主要基于 2022~2023 年间多项 RCT 研究所公布的最终生存数据。这些研究分别探

讨了不同 PARP 抑制剂联合 ARPI 的疗效与安全性,虽然在试验设计、纳入人群及治疗获益等方面存在差异,但均表明部分病人可从联合治疗中获得显著获益。

PROpel 研究显示,在一线 mCRPC 全人群中,奥拉帕利联合阿比特龙与安慰剂联合阿比特龙相比,可明显延长 rPFS,并将 OS 从 34.7 个月延长至 42.1 个月,增加了 7.4 个月^[5]。对于携带 HRR 突变和 BRCA 突变的病人,奥拉帕利联合阿比特龙在 rPFS 和 OS 方面的获益更为显著。MAGNITUDE 研究则比较了尼拉帕利联合阿比特龙与安慰剂联合阿比特龙在一线 mCRPC 病人中的疗效^[4]。该研究在无 HRR 突变人群中入组 200 例后,因缺乏明显临床获益而提前终止;而在携带 HRR 突变的队列中,尼拉帕利联合阿比特龙较安慰剂联合阿比特龙能够显著改善 rPFS。进一步地亚组分析显示,这种获益主要来源于携带 BRCA 突变的病人;在非 BRCA 的 HRR 突变亚组中,rPFS 并无显著提高^[34]。TALARPO-2 研究将 PARP 抑制剂他拉唑帕利(TALA)联合恩杂鲁胺(ENZA)与安慰剂联合恩杂鲁胺进行比较,结果显示,在 mCRPC 一线全人群中,TALA + ENZA 能显著改善 rPFS^[6]。对于携带 HRR 突变和 BRCA 突变的病人,TALA + ENZA 相比安慰剂 + ENZA 的 rPFS 获益更为明显,在非 BRCA 的 HRR 突变亚组中亦可观察到一定程度的获益。不过,目前 OS 数据尚不成熟,仍需综合考虑各亚组的长期获益与潜在不良反应。

基于上述临床试验证据,2024 年 EAU 指南对不同 PARP 抑制剂联合 ARPI 的治疗方案提出了分层推荐:(1)携带 HRR 突变或 BRCA 突变,且既往未接受过治疗的 mCRPC 病人,可使用阿比特龙联合奥拉帕利(推荐程度:强烈)。(2)携带 BRCA 突变,且既往未接受过治疗的 mCRPC 病人,可使用阿比特龙联合尼拉帕利(推荐程度:强烈)。(3)携带 HRR 突变,且既往未接受过治疗的 mCRPC 病人,可使用恩杂鲁胺联合他拉唑帕利(推荐程度:强烈)。这些全新的指南建议为临床医生在面对不同分子类型的 mCRPC 病人时,提供了更加精准化的治疗选择。

五、病人生活质量的治疗指南更新

1. 使用双膦酸盐或地舒单抗指南更新:2024 年 EAU 指南对骨保护剂在 mCRPC 病人中的应用进行了更新,尤其强调了双膦酸盐和地舒单抗在预防骨不良相关事件(SREs)和减轻骨痛方面的作用及潜在风险。当 PCa 进展至 mCRPC 阶段时,超过 90% 的病人会出现骨转移,常导致骨痛并易发生 SREs。因此,临床上常规使用双膦酸盐或地舒单抗以缓解相关症状并延缓 SREs 的出现。双膦酸盐可有效治疗骨质破坏、缓解骨

痛并预防或推迟 SREs 的发生,但尚无证据表明其可延长病人生存时间。地舒单抗作为一种特异性靶向 RANKL 的单克隆抗体,可有效抑制破骨细胞活性,减少骨吸收,并在 PCa 病人接受雄激素剥夺治疗 (ADT) 期间显著增加骨密度并降低骨折发生率^[35-37]。

2024 年 EAU 指南重点强调,这两种药物均与颌骨坏死 (ONJ) 的发生密切相关,且 ONJ 的风险会随治疗剂量与用药时长的增加而升高。对于单用唑来膦酸的病人,第 3 年后的 ONJ 风险显著增加至 21%。一项系统综述显示^[38],在接受地舒单抗治疗的癌症病人中,ONJ 的总体发生率为 1.7%;而与双膦酸盐或安慰剂相比,地舒单抗可显著增加 PCa 病人发生 ONJ 的风险。若病人存在拔牙、口腔卫生不良、使用可摘局部义齿或化疗等危险因素,在使用地舒单抗时 ONJ 的发生率将进一步增高。基于此,新版指南强烈建议,在开始使用这些骨保护剂前应进行全面的牙科检查,并在治疗过程中持续保持良好的口腔卫生,以最大程度减少 ONJ 的发生风险。

2. PCa 病人的总体生活质量指南更新:(1)局限性 PCa 病人的长期生活质量结果(>12 个月) ProtecT 研究是一项大型随机对照试验,比较了 AS、RP 和 RT 等不同局部治疗方式在局限性 PCa 病人中的疗效与生活质量。2024 年 EAU 指南更新报道了其长达 6 年的随访结果^[39]。数据显示,接受 AS 治疗的男性在 6 年间勃起功能障碍 (ED) 从基线时的 35% 增至 53%;RP 术后,约 95% 的病人报告出现 ED,且其中 85% 在 6 年后仍持续存在;EBRT 后,ED 的发生率则从 69% 增至 74%。此外,RP 术后有 36% 的病人出现尿失禁,6 年后仍有 20% 的病人未能恢复,而接受 EBRT 或 AS 治疗的男性在尿控功能方面并无显著变化。2024 版指南提示,在为病人制定治疗方案时,临床医生需更加关注病人的长期生活质量,并充分考虑不同治疗方式在生活质量和功能保留方面可能带来的差异。(2)提高确诊 PCa 病人的生活质量 2024 年 EAU 指南进一步强调了在局部治疗阶段应关注 PCa 病人及其伴侣的性健康问题。尽管病人面临沟通障碍及干预措施可及性等现实挑战,但已有研究表明,通过有效的干预可明显改善其性功能与生活质量^[40]。虽相关证据尚不充分,但对选择主动监测或接受根治性局部治疗的病人而言,睾酮替代并不会对其预后产生不利影响^[41]。基于此,2024 版指南建议,对于未接受 ADT 治疗且存在性腺功能减退的病人,可考虑睾酮替代治疗,以改善性健康状况及相关生活质量。

2024 年 EAU 指南也扩展了对接受系统治疗病人进行运动干预的讨论。一项 Meta 分析显示,ADT 病人

若坚持运动干预,能够有效维持体重并降低体脂率^[42],其他研究亦证实运动干预可提高疾病特异性生活质量和步行表现^[43]。在 SPARTAN III 期临床研究中^[44],接受阿帕鲁胺治疗的非转移性去势抵抗性前列腺癌 (nmCRPC) 病人相较于安慰剂组更易发生跌倒。针对这一现象,EAU 指南建议,一旦病人存在不利基线状况,或在治疗后出现神经病变、关节痛或体重下降等症状,应及早进行预防性干预,以最大限度地降低跌倒风险,并促进病人的安全与康复。

六、总结与展望

CRPC 阶段的全新临床试验数据推动了治疗策略进一步优化,尤其是三项针对 PARP 抑制剂联合治疗的研究结果,为携带 HRR 突变 (特别是 BRCA 突变) 的晚期前列腺癌病人带来了新的治疗曙光。新版指南更加重视主动监测的合理应用,以减少过度治疗所造成的负面影响,并在关注疗效的同时着力提升病人的整体生活质量与心理支持。

参考文献

- [1] Gnanapragasam VJ, Bratt O, Muir K, et al. The Cambridge Prognostic Groups for improved prediction of disease mortality at diagnosis in primary non-metastatic prostate cancer: a validation study [J]. BMC Med, 2018, 16(1): 31.
- [2] Parry MG, Cowling TE, Sujenthiran A, et al. Risk stratification for prostate cancer management: value of the Cambridge Prognostic Group classification for assessing treatment allocation [J]. BMC Med, 2020, 18(1): 114.
- [3] de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 382(22): 2091.
- [4] Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, et al. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations [J]. J of Clin Oncol, 2022, 40(6-suppl): 12.
- [5] Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(10): 1094.
- [6] Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2023, 402(10398): 291.
- [7] Mateo J, Seed G, Bertan C, et al. Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance [J]. J Clin Invest, 2020, 130(4): 1743-1751.
- [8] Schweizer M T, Sivakumar S, Tukachinsky H, et al. Concordance of DNA Repair Gene Mutations in Paired Primary Prostate Cancer Samples and Metastatic Tissue or Cell-Free DNA [J]. JAMA Oncol, 2021, (9)7: 1-5.
- [9] Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer [J]. Cell, 2015, 161(5): 1215-1228.
- [10] Chi KN, Barnicle A, Sibilla C, et al. Detection of BRCA1, BRCA2, and ATM Alterations in Matched Tumor Tissue and Circulating Tumor DNA in Patients with Prostate Cancer Screened in PROfound [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(1): 81-91.
- [11] Schlomm T, Tennstedt P, Huxhold C, et al. Neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) increases nerve-sparing frequency and reduces positive surgical margins in open and robot-

- assisted laparoscopic radical prostatectomy: experience after 11,069 consecutive patients[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(2):333-340.
- [12] Mirmilstein, G, Rai BP, Gbolahan O, et al. The neurovascular structure-adjacent frozen-section examination (NeuroSAFE) approach to nerve sparing in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a British setting - a prospective observational comparative study[J]. *BJU Int*, 2018, 121(6):854-862.
- [13] van der Slot MA, den Bakker MA, Tan TSC, et al. NeuroSAFE in radical prostatectomy increases the rate of nerve-sparing surgery without affecting oncological outcome[J]. *BJU Int*, 2022, 130:628.
- [14] Köseoglu E, Kulaç İ, Armutlu A, et al. Intraoperative Frozen Section via Neurosafe During Robotic Radical Prostatectomy in the Era of Pre-operative Risk Stratifications and Primary Staging With mpMRI and PSMA-PET CT: Is There a Perfect Candidate[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2023, 21(5):602-611.
- [15] Priestner A, Natarajan S, Khoshnoodi P, et al. Magnetic Resonance Imaging Underestimation of Prostate Cancer Geometry: Use of Patient Specific Molds to Correlate Images with Whole Mount Pathology[J]. *J Urol*, 2017, 197(2):320-326.
- [16] Tschirdehahn S, Wiesenfarth M, Bonekamp D, et al. Detection of Significant Prostate Cancer Using Target Saturation in Transperineal Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasonography-fusion Biopsy[J]. *Eur Urol Focus*, 2021, 7(6):1300-1307.
- [17] Lahoud J, Doan P, Kim L, et al. Perilesional Biopsies Increase Detection of Significant Prostate Cancer in Men with PI-RADS 4/5 Lesions: Validation of the PI-RADS Steering Committee Recommendation[J]. *Eur Urol*, 2021, 80(2):260-261.
- [18] Brisbane WG, Priestner AM, Ballon J, et al. Targeted Prostate Biopsy: Umbra, Penumbra, and Value of Perilesional Sampling[J]. *Eur Urol*, 2022, 82(3):303-310.
- [19] Noujeim JP, Belahsen Y, Lefebvre Y, et al. Optimizing multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy and detection of clinically significant prostate cancer: the role of perilesional sampling[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2023, 26(3):575-580.
- [20] Kench, JG, Judge M, Delahunt B, et al. Dataset for the reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens: updated recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting[J]. *Virchows Arch*, 2019, 475(3):263.
- [21] Hagens MJ, Noordzij, MA, Mazel JW, et al. An Magnetic Resonance Imaging-directed Targeted-plus-perilesional Biopsy Approach for Prostate Cancer Diagnosis: "Less Is More"[J]. *Eur Urol Open Sci*, 2022, 43:68-73.
- [22] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3):272.
- [23] Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, et al. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(2):233-238.
- [24] Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(30):3379-3385.
- [25] Thompson D, Bensley JG, Tempo J, et al. Long-term Health-related Quality of Life in Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review[J]. *Eur Urol Oncol*, 2023, 6(1):4-15.
- [26] Marzouk K, Assel M, Ehdia B, et al. Long-Term Cancer Specific Anxiety in Men Undergoing Active Surveillance of Prostate Cancer: Findings from a Large Prospective Cohort[J]. *J Urol*, 2018, 200(6):1250-1255.
- [27] Michalski JM, Moughan J, Purdy J, et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(6):e180039.
- [28] Pasalic D, Kuban DA, Allen PK, et al. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(4):790-797.
- [29] Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point[J]. *J Urol*, 2001, 165(4):1146-1151.
- [30] Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression[J]. *J Urol*, 2016, 195(6):1754-1759.
- [31] Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3973-3978.
- [32] Roach M, 3rd, Hanks G, Thames HJr, 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[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(4):965-974.
- [33] Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(6):967-987.
- [34] Chi KN, Sandhu S, Smith MR, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(9):772-782.
- [35] Cummings SR, San Martin J, Mc Clung, MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8):756.
- [36] Delmas, PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases[J]. *J Clin Densitom*, 2008, 11(2):325.
- [37] Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8):745-755.
- [38] Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, et al. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2016, 27(3):367-375.
- [39] Lane JA, Donovan JL, Young GJ, et al. Functional and quality of life outcomes of localised prostate cancer treatments (Prostate Testing for Cancer and Treatment [ProtecT] study)[J]. *BJU Int*, 2022, 130(3):370-380.
- [40] Schubach K, Niyonsenga T, Turner M, et al. Experiences of sexual well-being interventions in males affected by genitourinary cancers and their partners: an integrative systematic review[J]. *Support Care Cancer*, 2023, 31(5):265.
- [41] Golla V, Kaplan AL. Testosterone Therapy on Active Surveillance and Following Definitive Treatment for Prostate Cancer[J]. *Curr Urol Rep*, 2017, 18(7):49.
- [42] Shao W, Zhang H, Qi H, et al. The effects of exercise on body composition of prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: An update systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17:e0263918.
- [43] Ussing A, Mikkelsen MK, Villumsen BR, 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[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, 25(3):491-506.
- [44] Ohlmann C, Engelmann U, 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]. *J of Clin Oncol*, 2005, 23(16-suppl):4682.

(收稿日期:2025-01-22)

(本文编辑:瞿娟 彭波)