УДК: 616.65-006.6: 616-08-039.75: 616-08-07: 616-073

РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА МОНІТОРИНГУ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ УРОЛОГІВ) ЧАСТИНА III. МОНІТОРИНГ

О.В. Щербіна, П.О. Король, В.О. Мурашко, Л.В. Рущак, Ю.М. Коваленко
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Рак передміхурової залози (РПЗ) посідає одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності. Висока поширеність раку, труднощі діагностики, нерідко пізнє виявлення, коли малоефективним є навіть паліативне лікування, — чинники, які визначають актуальність проблеми і надають їй соціального значення. З огляду на шлях України до інтеграції в єдиний європейський простір, у даній роботі розглянуто питання моніторингу хворих після різних методів лікування РПЗ за матеріалами клінічних рекомендацій Європейської асоціації урологів.

Спостереження за пацієнтами проводиться з метою оцінки середньо- та довгострокових онкологічних результатів і необхідності проведення подальшого лікування за показаннями. Крім того, під час спостереження можна оцінити побічні ефекти або ускладнення терапії, функціональні результати і надати психологічну підтримку пацієнтам, які пережили РПЗ.

Спостереження після місцевого лікування

Місцеве лікування визначається як радикальна простатектомія (РПЕ) або променева терапія (ПТ) у вигляді дистанційної променевої терапії (ДПТ), низько- і високодозової брахітерапії, а також їх комбінація. Для альтернативних методів лікування, ефективність яких повністю не вивчена, включно з HIFU, кріоабляцією або фокальною терапією, не визначено порогового значення рівня простатичного специфічного антигена (ПСА) для діагностики біохімічного рецидиву, але зазвичай використовуються загальні принципи. Підвищення рівня ПСА вважається ознакою рецидиву захворювання. Мета першого клінічного відвідування — визначити ускладнення, пов'язані з лікуванням, і допомогти пацієнту адаптуватися після лікування, а також обговорити результати морфологічного висновку. У пацієнтів із РПЗ підвищений ризик депресії, і їм показана оцінка психічного статусу. Схему спостереження можна коригувати з урахуванням характеристик пухлини і стану хворого. Методи діагностики залежать від клінічної ситуації. Дослідження, обговорювані нижче, рутинно застосовуються для виявлення прогресування РПЗ або резидуальної пухлини. Визначення рівня ПСА і пальцеве ректальне дослідження (ПРД) — це єдині методи, які необхідно проводити рутинно. Під час кожного відвідування пацієнта необхідно обов'язково збирати анамнез захворювання, який має охоплювати психологічні аспекти, ознаки прогресування та ускладнення, пов'язані з лікуванням. Нижче обговорюються найбільш часто вживані методи дослідження після РПЕ або ДПТ.

Моніторування рівня ПСА. Вимірювання рівня ПСА — це наріжний камінь спостереження після радикального лікування. Існують відмінності в рівні ПСА, якого можна очікувати після РПЕ і ДПТ, але біохімічний рецидив після лікування майже завжди передує розвитку клінічного рецидиву [1]. Дотепер не існує офіційного консенсусу щодо оптимального порогу ПСА для діагностики рецидиву після місцевого лікування. Насамперед необхідно визначити, чи має підвищення рівня ПСА клінічне значення, оскільки не у всіх випадках показано лікування.

Моніторування рівня ПСА після радикальної простатектомії. Рівень ПСА повинен стати невизначуваним протягом 6 тижнів після успішно виконаної РПЕ [2]. Стабільно визначуваний рівень ПСА свідчить про те, що в організмі залишається резидуальна тканина (мікрометастази або резидуальна пухлина в ложі ПЗ). У чоловіків із надиром ПСА <0,01 нг/мл нижча ймовірність біохімічного рецидиву протягом двох років (4%) [3]. Визначуваний ультрачутливим методом рівень ПСА після РПЕ не дає змоги прогнозувати біохімічний рецидив у всіх випадках, хоча додає прогностичної значущості. У 67% чоловіків із рівнем ПСА >0,05 нг/мл, визначеним ультрачутливим методом, протягом 5 років не розвинулося біохімічного рецидиву [4]. Якщо рання ад'ювантна терапія позитивно впливає на виживаність (ще до підвищення рівня >0,2 нг/мл), то більш низький надир ПСА, а також короткий час подвоєння з використанням першого показника до 0,2 нг/мл дасть змогу відбирати відповідних пацієнтів [5]. Рівень ПСА >0,01 нг/мл, визначений ультрачутливим методом, у поєднанні з клінічними характеристиками (група ISUP і позитивний хірургічний край) дає змогу прогнозувати біохімічний рецидив. Ці дані можна використовувати для визначення схеми спостереження [6].

Моніторування рівня ПСА після променевої терапії. Рівень ПСА після ПТ знижується повільніше, ніж після РПЕ. Досягнення надира ПСА <0,5 нг/мл пов'язане зі сприятливим прогнозом [7], хоча оптимальний поріг не визначений. Інтервал до досягнення надира ПСА іноді буває дуже довгим, до трьох років і більше. На погоджувальній конференції RTOG-ASTRO у 2006 р. прийнято нове визначення рецидиву після ДПТ із метою посилити кореляцію між рівнем ПСА та клінічними результатами. Новий критерій рецидиву після ДПТ включає підйом рівня ПСА на 2 нг/мл вище за надир, досягнутий після лікування [8]. Цей критерій застосовний до пацієнтів незалежно від того, проводили їм гормональну терапію (ГТ) чи ні [8]. Час подвоєння рівня ПСА після ПТ корелює з локалізацією рецидиву; при місцевому рецидиві він становить 13 місяців порівняно з 3 місяцями при системному рецидиві [9].

Пальцеве ректальне дослідження. Місцевий рецидив РПЗ після радикального лікування може

розвиватися без підйому рівня ПСА [10], однак це описано тільки в пацієнтів із несприятливими гістологічними характеристиками, наприклад із недиференційованим РПЗ. Рівень ПСА і ПРД залишаються найефективнішими методами первинної діагностики після ПТ, але роль ПРД суперечлива, оскільки в серії з 899 пацієнтів метод не дав змоги виявити жодного місцевого рецидиву за відсутності підвищення рівня ПСА [11]. У дослідженні, що включало 1118 хворих після РПЕ, за результатами ПРД не вдалося виявити жодного гістологічно підтвердженого місцевого рецидиву, тому після РПЕ єдиним необхідним методом є оцінка рівня ПСА [12, 13].

ТРУЗД, остеосцинтиграфія, КТ, МРТ і ПЕТ/КТ. Методи візуалізації не показані в рамках рутинного спостереження пацієнтів із локалізованим РПЗ, якщо не спостерігається зростання рівня ПСА. Їх застосування доцільне тільки в пацієнтів із біохімічним рецидивом або за наявності симптомів, якщо підтвердження рецидиву вплине на тактику лікування.

Біопсія ложа ПЗ і зони міхурово-уретрального анастомозу або тканини ПЗ після ПТ показана в тому разі, якщо підтвердження рецидиву вплине на тактику лікування.

У більшості випадків рецидив розвивається протягом перших семи років після місцевого лікування [14]. Із цієї причини в перші роки потрібне більш пильне спостереження, враховуючи максимальний ризик рецидиву. Після РПЕ рекомендується вимірювати рівень ПСА, проводити ПРД та збирати анамнез захворювання з наступними інтервалами: через 3, 6 і 12 місяців, далі кожні 6 місяців до трьох років, потім — щорічно. Резюме за даними літератури та рекомендації щодо спостереження після радикального лікування представлені в табл. 1.

Спостереження під час гормональної терапії

Період чутливості пухлини до андрогенів. Спостереження повинно бути індивідуалізоване, оскільки біохімічний рецидив може бути пов'язаний зі швидким наростанням симптомів захворювання або розвиватися без появи рентгенологічних чи клінічних ознак прогресування протягом кількох років. Основні цілі спостереження включають оцінку відповіді на лікування і потенційних ускладнень та визначення схеми лікування КР РПЗ. Додаткове обстеження повинно включати тільки клінічно значущі методи, щоб уникнути виконання непотрібних процедур і надмірних економічних витрат.

Методи спостереження. Клінічне спостереження обов'язково проводиться на регулярній основі, і його не можна замінити лабораторними дослідженнями або методами візуалізації. У пацієнтів із метастатичним РПЗ найважливіше значення має обговорення ранніх ознак компресії спинного мозку, виключення безсимптомної компресії, ускладнень із боку сечовивідних шляхів (обструкції сечоводів, інфравезикальної обструкції) і діагностика метастазів у кістки, які підвищують ризик переломів.

Моніторування рівня ПСА. Рівень ПСА — це ключовий маркер для спостереження перебігу андрогенчутливого РПЗ. Зміна рівня ПСА використовується для оцінки ефективності терапії як сурогатний індикатор виживаності у пацієнтів з уперше діагностованим метастатичним РПЗ, які отримують ГТ або ГТ у комбінації з доцетакселом. Підйом рівня ПСА зазвичай на кілька місяців передує появі клінічних симптомів захворювання. У 25% пацієнтів із клінічними ознаками прогресування рівень ПСА залишається стабільним [15].

Швидкість клубочкової фільтрації є хорошим маркером, оскільки її підвищення може бути пов'язане з двосторонньою обструкцією сечоводів або інфравезикальною обструкцією. Аналіз печінкових проб дає змогу виявити токсичність ГТ (особливо нестероїдних антиандрогенів) або, у рідкісних випадках, прогресування захворювання. Рівень лужної фосфатази може підвищуватися вторинно до метастазів у кістки та остеопорозу, спричиненого ГТ [16]. У цьому випадку корисно визначати рівень кісткових ізоферментів лужної фосфатази, на який ГТ не справляє прямого впливу.

Таблиця 1

Резюме за даними літератури та рекомендації щодо спостереження після радикального лікування

Резюме за даними літератури	**РД**
Підвищення рівня ПСА >0,2 нг/мл після РПЕ розцінюють як біохімічний рецидив	3
Найдостовірнішою ознакою біохімічного рецидиву РПЗ після ДПТ є підйом рівня ПСА на 2 нг/мл вище за надир, а не специфічний пороговий показник	3
Ознаками місцевого рецидиву можуть бути як вузлики, що пальпуються, так і підйом рівня ПСА	2а

Рекомендації	**СР**
Пацієнтам без симптомів захворювання рекомендований обсяг рутинного обстеження включає збір анамнезу та вимірювання рівня ПСА, які необхідно проводити через 3, 6 і 12 місяців після РПЕ, потім кожні 6 місяців до трьох років, далі — щорічно	Сильна
Застосування методів візуалізації для виявлення місцевого рецидиву рекомендується тільки в тому разі, якщо це вплине на тактику лікування	Сильна
Пацієнтам без симптомів захворювання та ознак біохімічного рецидиву не показана остеосцинтиграфія та інші методи візуалізації на рутинній основі	Сильна

Методи візуалізації. Пацієнтам без симптомів захворювання зі стабільним рівнем ПСА не показані методи візуалізації на рутинній основі [17]. При появі нового симптоматичного ураження кісток або підвищенні рівня ПСА, що свідчить про розвиток КР РПЗ, необхідно виконати остеосцинтиграфію, якщо планується зміна стратегії лікування. Робоча група клінічних досліджень із раку передміхурової залози (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG)) ухвалила нове визначення прогресування на остеосцинтиграфії як появу щонайменше двох нових вогнищ [18], що підтверджена під час контрольного дослідження. При підозрі на прогресування захворювання показані додаткові методи візуалізації, найчастіше КТ, а інші методи залежать від симптомів або можливого подальшого лікування. При КР РПЗ необхідно індивідуально призначати методи обстеження з метою збереження якості життя пацієнта.

Моніторування рівня тестостерону. Вимірювання рівня тестостерону має входити до стандарту обстеження пацієнтів, які отримують препарати ЛГРГ. У багатьох пацієнтів із РПЗ, які отримують аналоги лютеїнізуючого гормону рилізинг-гормону (ЛГРГ), рівень тестостерону досягає кастраційного рівня (<20 нг/дл), а в більшості — <50 нг/дл. Оцінку зниження рівня тестостерону і збереження кастраційного рівня проводять кожні 3-6 місяців. Якщо рівень тестостерону вищий за кастраційний, можна спробувати перейти на інший аналог ЛГРГ або хірургічну орхідектомію. При підвищенні рівня ПСА та/або появі клінічних ознак прогресування необхідно визначати рівень тестостерону для підтвердження кастраційно-рефрактерного стану. В ідеалі необхідно підтверджувати, що рівень тестостерону вищий за кастраційний, за допомогою мас-спектрометрії або імуноферментного аналізу [19, 20].

Оцінка метаболічних ускладнень. ГТ має більший профіль токсичності, ніж передбачалося раніше. Найбільш серйозні побічні ефекти включають метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання і скелетні ускладнення. Усім пацієнтам необхідно проводити скринінг для виявлення цукрового діабету, включно з рівнем глюкози натщесерце і глікованого гемоглобіну (до початку терапії і далі на регулярній основі). Пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози та/або цукровим діабетом необхідно скеровувати на консультацію до ендокринолога. Чоловікам, старшим за 65 років, і хворим із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі рекомендується консультація кардіолога перед початком ГТ. Ензалутамід та абіратерону ацетат підвищують ризик серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії, які потребують динамічного спостереження [21]. Важливе значення має спостереження за рівнем вітаміну D і кальцію. На тлі ГТ рекомендується виконувати остеосцинтиграфію кожні два роки [22] або щорічно за наявності інших факторів ризику [23, 24]. У літературі відсутні переконливі дані про те, що така схема дає змогу знизити частоту скелетних ускладнень на тлі ГТ, тому потрібні проспективні дослідження. Шкала FRAX використовується для виявлення пацієнтів із високим ризиком остеопоротичних ускладнень, однак необхідно валідувати її в умовах ГТ [25, 26]. З огляду на гепатотоксичність ГТ, необхідно не менше ніж двічі на рік перевіряти рівень трансаміназ. Пацієнтам слід рекомендувати модифікувати спосіб життя (дієта, фізичне навантаження, припинення паління тощо) і лікувати супутні захворювання, такі як цукровий діабет, гіперліпідемія та/або артеріальна гіпертензія. ГТ впливає на психічний статус, і на її тлі втричі частіше трапляється депресія [27]. До схеми спостереження необхідно включити оцінку психічного статусу. Крім того, у пацієнтів із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень слід враховувати співвідношення ризику і користі ГТ, особливо якщо можна відстрочити початок лікування.

Коли проводити спостереження. Після початку ГТ рекомендується спостерігати пацієнтів кожні 3-6 місяців. Ці рекомендації мають бути індивідуальними, і кожен пацієнт має контактувати з лікарем у разі появи проблемних симптомів.

Пацієнти зі стадією M0-M1. При хорошій відповіді на лікування, наприклад при зменшенні вираженості симптомів захворювання, доброму психологічному стані та рівні ПСА <4 нг/мл, необхідно проводити спостереження кожні 3-6 місяців.

Методи візуалізації для оцінки ефективності лікування метастатичного раку передміхурової залози. Відповідь на лікування в пацієнтів із метастазами в м'які тканини оцінюють за допомогою морфологічних методів візуалізації (КТ або МРТ), використовуючи критерії оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST). Однак ці критерії не можна використовувати при метастазах у кістки, за яких ускладнена оцінка ефективності лікування [28, 29]. Кількісна оцінка накопичення радіоізотопу під час остеосцинтиграфії проводиться автоматичним методом, наприклад за індексом сканування кісток (Bone Scan Index) [30]. Остеосцинтиграфія обмежена так званим феноменом «спалаху», який визначають як появу нових вогнищ, спричинену лікуванням, під час першого контрольного дослідження. При тривалому спостереженні феномен «спалаху» пов'язаний зі сприятливою відповіддю. «Спалахи» спостерігаються протягом 8-12 тижнів терапії і можуть призводити до хибнопозитивної діагностики прогресування. Із цієї причини PCWG пропонує всім пацієнтам із появою щонайменше двох нових вогнищ на першій контрольній остеосцинтиграфії виконувати ще одне дослідження як мінімум через 6 тижнів на тлі продовження терапії [18]. Це означає, що в разі резистентності до первинної терапії змінювати тактику можна не раніше ніж через 14 тижнів. Не рекомендується використовувати КТ для динамічної оцінки склеротичних кісткових вогнищ, оскільки склероз кісткової тканини може розвиватися за ефективного лікування і свідчить про відновлення кісткової тканини. У низці досліджень вивчали можливості ПЕТ/КТ в оцінці відповіді на лікування, однак доки не будуть отримані нові результати, виконання ПЕТ/КТ не показане. МРТ дає змогу безпосередньо оцінити кістковий мозок і прогресування на підставі морфологічних критеріїв або змін зовнішнього коефіцієнта дифузії. Дотепер проведено стандартизацію опису результатів [31]. На практиці методи візуалізації для оцінки прогресування з метою зміни тактики лікування слід застосовувати пацієнтам із переконливим прогресуванням:

критерії RECIST для некісткових метастазів; у разі метастазів у кістках ураховують лише прогресування на остеосцинтиграфії (поява двох нових «гарячих» вогнищ, підтверджених при повторному дослідженні). Практичне значення мпМРТ в оцінці прогресування кісткових вогнищ не визначено.

Прогресування РПЗ на тлі гормональної терапії. Рекомендації PCWG3, які були розроблені для дизайну клінічних досліджень, можуть слугувати основою для визначення схеми спостереження за пацієнтами з прогресуванням РПЗ на тлі ГТ [18]. Прогресування РПЗ визначається як поява симптомів або підвищення рівня ПСА. В останніх критеріях PCWG3 не зазначено, що необхідно змінювати терапію при підтвердженні прогресування, проте рекомендується оцінювати рівень ПСА в пацієнтів, які отримують ГТ, щонайменше кожні три місяці для розрахунку часу подвоєння ПСА, який виступає корисним прогностичним фактором [18]. При появі рентгенологічних ознак прогресування може бути показано більш часте спостереження, залежно від локалізації, розміру метастазів і клінічних проявів [18].

Пацієнти з кастраційно-рефрактерним раком передміхурової залози. Спостереження пацієнтів із КР РПЗ залежить від типу проведеної терапії. Як правило, при неметастатичному КР РПЗ обстеження включає рівень ПСА, хоча прогресування може розвиватися без підвищення рівня ПСА, тому рекомендується періодично використовувати методи візуалізації (остеосцинтиграфію і КТ кожні 6 місяців, при збільшенні рівня ПСА або появі симптомів). Час подвоєння ПСА <3 місяців при неметастатичному КР РПЗ пов'язаний із 9-кратним підвищенням ризику розвитку метастазів [32, 33]. У проспективних дослідженнях у пацієнтів із КР РПЗ не оцінювали ПЕТ/КТ із ПСМА, тому метод не можна рекомендувати для клінічної практики. Рекомендації щодо спостереження після гормональної терапії наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Рекомендації щодо спостереження після гормональної терапії

Рекомендації	**СР**
Необхідно проводити перше обстеження через 3 і 6 місяців після початку лікування	Сильна
У кожному конкретному випадку схема спостереження залежить від симптомів захворювання, прогностичних факторів і проведеної терапії	Сильна
У пацієнтів зі стадією M0 за хорошої відповіді на лікування необхідно проводити спостереження кожні 6 місяців, і воно повинно включати щонайменше збір анамнезу захворювання, ПРД та визначення рівня ПСА	Сильна
У пацієнтів зі стадією M1 за хорошої відповіді на лікування слід проводити спостереження кожні 3-6 місяців. Воно повинно включати щонайменше вихідне визначення показника FRAX, збір анамнезу захворювання, ПРД, визначення рівня ПСА, гемоглобіну, креатиніну та лужної фосфатази. Також необхідно визначати рівень тестостерону, особливо протягом першого року. Слід приділяти увагу компонентам метаболічного синдрому як ускладненням ГТ. Також необхідно оцінювати та в разі потреби коригувати фосфоліпідний профіль і рівень глюкози.	Сильна
Слід розповідати пацієнтам (особливо зі стадією M1b) про клінічні ознаки компресії спинного мозку	Сильна
У разі розвитку прогресування захворювання або відсутності відповіді на проведене лікування необхідно спостерігати пацієнта за індивідуальною схемою	Сильна
У пацієнтів із підозрою на прогресування слід визначати рівень тестостерону. Умовою встановлення діагнозу КР РПЗ є рівень тестостерону щонайменше <50 нг/мл (<1,7 нмоль/л)	Сильна
Рутинне застосування методів візуалізації за стабільного перебігу безсимптомного РПЗ не показане	Слабка

Таким чином, запропоновано безліч методів моніторингу хворих на рак передміхурової залози. Необхідним є вибір оптимальних методів моніторингу, їх комбінація, а також пошук нових методів для вирішення клінічних завдань і поліпшення якості життя пацієнтів.

Список літератури

1. *Horwitz, E.M., et al. Defnitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. J Urol. 2005;173:797. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272*
2. *Stamey, T.A., et al. Prostate specifc antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radicalprostatectomy treated patients. J Urol. 1989;141:1076. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468795*
3. *Shen, S., et al. Ultrasensitive serum prostate specifc antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse afer radical prostatectomy. J Urol. 2005;173:777. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711268*
4. *Eisenberg, M.L., et al. Prognostic implications of an undetectable ultrasensitive prostate-specifc antigen level afer radical prostatectomy. Eur Urol. 2010;57:622. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375843*
5. *Teeter, A.E., et al. Does Early Prostate Specifc Antigen Doubling Time afer Radical Prostatectomy, Calculated*

Prior to Prostate Specifc Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. J Urol. 2018;199:713. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28870860

6. *Grivas, N., et al. Ultrasensitive prostate-specifc antigen level as a predictor of biochemical progression afer robot-assisted radical prostatectomy: Towards risk adapted follow-up. J Clin Lab Anal. 2019;33:e22693. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30365194*
7. *Ray, M.E., et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures afer external beam radiotherapy for prostate cancer: a multiinstitutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64:1140. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198506*
8. *Roach, M., 3rd, et al. Defning 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415*
9. *Hancock, S.L., et al. Prostate specifc antigen afer radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. J Urol. 1995;154:1412. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544843*
10. *Oefelein, M.G., et al. Te incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specifc antigen in a series of 394 radical prostatectomies. J Urol. 1995;154:2128. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500474*
11. *Doneux, A., et al. Te utility of digital rectal examination afer radical radiotherapy for prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005;17:172. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901001*
12. *Chaplin, B.J., et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specifc antigen afer radical prostatectomy: the implications for followup. Eur Urol. 2005;48:906. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126322*
13. *Warren, K.S., et al. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer? J Urol. 2007;178:115. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499293*
14. *Wilt, T.J., et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;377:132. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700844*
15. *Bryce, A.H., et al. Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017;20:221. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117385176*
16. *Daniell, H.W. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology. 2001;58:101. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502461*
17. *Miller, P.D., et al. Prostate specifc antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. Br J Urol. 1992;70:295. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384920*
18. *Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol. 2016;34:1402. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903579*
19. *Rouleau, M., et al. Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. Endocr Connect. 2019;8:132. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30673630*
20. *Morote, J., et al. Serum Testosterone Levels in Prostate Cancer Patients Undergoing Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Terapy. Clin Genitourin Cancer. 2018;16:e491. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198640*
21. *Iacovelli, R., et al. Te Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2018;16:e645. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29339044*
22. *Conde, F.A., et al. Risk factors for male osteoporosis. Urol Oncol. 2003;21:380. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670549*
23. *Hamdy, R.C., et al. Algorithm for the management of osteoporosis. South Med J. 2010;103:1009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818296*
24. *Higano, C.S. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. Urol Oncol. 2003;21:392. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670551*
25. *Kanis, J.A., et al. Case fnding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int. 2008;19:1395. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18751937*
26. *Cianferotti, L., et al. Te prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. Oncotarget. 2017;8:75646. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29088899*
27. *Tomas, H.R., et al. Association Between Androgen Deprivation Terapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2018;16:313. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29866496*
28. *Padhani, A.R., et al. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol Focus. 2017;3:223. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753774*
29. *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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139492*
30. *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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306323*
31. *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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317091*
32. *Howard, L.E., et al. Tresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castrationresistant prostate cancer. BJU Int. 2017;120:E80. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28371163*
33. *Moreira, D.M., et al. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. Urology. 2016;96:171. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27318265*