

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms

Kurzversion 4.0 - Dezember 2016

AWMF-Register-Nummer 043/022OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Informationen zu dieser Kurzversion | 5 |
| 1.1. | Herausgeber..... | 5 |
| 1.2. | Federführende Fachgesellschaft | 5 |
| 1.3. | Finanzierung der Leitlinie..... | 5 |
| 1.4. | Kontakt..... | 5 |
| 1.5. | Zitierweise | 5 |
| 1.6. | Besonderer Hinweis | 6 |
| 1.7. | Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie..... | 6 |
| 1.8. | Weitere Dokumente zur Leitlinie..... | 7 |
| 1.9. | Zusammensetzung der Leitliniengruppe..... | 7 |
| 1.9.1. | Steuergruppe der Leitlinie | 7 |
| 1.9.2. | Beteiligte Autoren und Mitglieder der Leitliniengruppe..... | 7 |
| 1.9.3. | Beteiligte Organisationen | 10 |
| 1.9.4. | Redaktion, Koordination und methodische Begleitung | 11 |
| 1.9.5. | Beteiligte externe Experten | 11 |
| 1.9.6. | Patientenbeteiligung..... | 11 |
| 1.10. | Verwendete Abkürzungen | 12 |
| 1.11. | Einführung..... | 16 |
| 1.11.1. | Wesentliche Neuerungen durch die 3. Aktualisierung der Leitlinie (2016)..... | 16 |
| 1.11.2. | Geltungsbereich und Zweck | 16 |
| 1.12. | Grundlagen der Methodik | 17 |
| 1.12.1. | Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte | 17 |
| 2. | Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung | 19 |
| 2.1. | Epidemiologie | 19 |
| 2.2. | Risikofaktoren..... | 20 |
| 2.2.1. | Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms | 20 |
| 2.2.2. | Testosteronsubstitution | 20 |
| 2.3. | Prävention und Ernährung..... | 20 |
| 3. | Früherkennung und Biopsie..... | 21 |
| 3.1. | PSA und DRU in Früherkennung/Screening..... | 21 |
| 3.2. | Stanzbiopsie der Prostata..... | 22 |
| 4. | Diagnostik und Stadieneinteilung | 24 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.1. | Primärdiagnose | 24 |
| 4.2. | Staging | 25 |
| 4.3. | Pathomorphologische Untersuchungen..... | 26 |
| 4.3.1. | Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom | 26 |
| 4.3.2. | Allgemeine Grundsätze | 27 |
| 4.3.3. | Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate | 29 |
| 4.3.4. | Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben..... | 31 |
| 5. | Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms | 32 |
| 5.1. | Therapieplanung und Aufklärung | 32 |
| 5.2. | Aktive Überwachung (Active Surveillance)..... | 33 |
| 5.3. | Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms | 34 |
| 5.3.1. | Radikale Prostatektomie | 34 |
| 5.3.2. | Perkutane Strahlentherapie | 35 |
| 5.3.3. | Brachytherapie | 37 |
| 5.3.4. | Lymphadenektomie | 37 |
| 5.3.5. | Andere interventionelle Verfahren..... | 38 |
| 5.4. | Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms | 39 |
| 5.4.1. | Radikale Prostatektomie | 39 |
| 5.4.2. | Primäre perkutane Strahlentherapie | 39 |
| 5.4.3. | HDR-Brachytherapie | 40 |
| 5.4.4. | Lymphadenektomie | 41 |
| 5.4.5. | Andere interventionelle Verfahren..... | 41 |
| 5.4.6. | Adjuvante perkutane Strahlentherapie | 41 |
| 5.5. | Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms..... | 42 |
| 5.6. | Neoadjuvante und adjuvante hormonablativ Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms..... | 43 |
| 5.7. | Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting | 44 |
| 6. | Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms | 46 |
| 6.1. | Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs | 46 |
| 6.2. | Therapie des PSA-Rezidivs..... | 47 |
| 6.2.1. | Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie | 47 |
| 6.2.2. | Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie | 47 |
| 6.2.3. | Hormonablativ Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression | 48 |
| 6.3. | Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms | 48 |
| 6.4. | Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms..... | 49 |
| 6.4.1. | Erstlinientherapie asymptomatische oder gering symptomatische Patienten..... | 50 |
| 6.4.2. | Erstlinientherapie symptomatische Patienten | 51 |
| 6.4.3. | Zweitlinientherapie | 53 |
| 6.5. | Therapie von Knochenmetastasen..... | 54 |
| 6.6. | Therapie der tumorbedingten Harnstauung..... | 55 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 6.7. | Supportiv- und Palliativtherapie | 56 |
| 6.7.1. | Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen | 56 |
| 6.7.2. | Palliativtherapie..... | 57 |
| 7. | Rehabilitation und Nachsorge..... | 58 |
| 7.1. | Rehabilitation nach kurative intendierter Therapie..... | 58 |
| 7.2. | Nachsorge und Verlaufskontrollen | 60 |
| 7.2.1. | Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie | 60 |
| 7.2.2. | Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom | 60 |
| 7.2.3. | Follow-up unter hormonablativer Therapie | 60 |
| 8. | Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität..... | 62 |
| 8.1. | Aufklärung und Beratung | 62 |
| 8.2. | Psychosoziale Unterstützung | 62 |
| 9. | Qualitätsindikatoren..... | 64 |
| 10. | Tabellenverzeichnis | 67 |
| 11. | Anlagen..... | 68 |
| 11.1. | Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN..... | 68 |
| 11.2. | Schema der Empfehlungsgraduierung..... | 68 |
| 11.3. | Statements | 69 |
| 11.4. | Expertenkonsens (EK) | 69 |
| 12. | Literatur | 70 |

1. Informationen zu dieser Kurzversion

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 4.0, 2016, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Die Leitlinie ist in allen ihren Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des

Gesundheitssysteme ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Inhalte dieser Kurzversion beziehen sich auf die Langversion der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, welche über folgende Seiten zugänglich ist

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html>
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Neben der Kurzversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Leitlinienreport zur Leitlinie
- Dokument mit Evidenztabelle zur Leitlinie
- Langversion der Leitlinie
- Patientenleitlinie "Früherkennung von Prostatakrebs"
- Patientenleitlinie "Prostatakrebs 1 - Lokal begrenztes Prostatakarzinom"
- Patientenleitlinie "Prostatakrebs 2 - Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom"
- Englische Übersetzung (geplant)

Alle diese Dokumente werden ebenfalls auf den oben genannten Homepages abrufbar sein.

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Steuergruppe der Leitlinie

Manfred Wirth (Vorsitzender), Richard Berges (seit Aktualisierung 2016), Michael Fröhner, Oliver Hakenberg (seit Aktualisierung 2016), Kurt Miller, Herbert Rübber, Michael Stöckle (seit Aktualisierung 2011), Frederik Wenz (seit Aktualisierung 2011), Thomas Wiegel, Johannes Wolff, Bernhard Wörmann

1.9.2. Beteiligte Autoren und Mitglieder der Leitliniengruppe

Die bei der Erstellung der Leitlinie 2009 sowie die an den folgenden drei Aktualisierungen beteiligten Personen sind im Folgenden aufgeführt.

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe 2006-2016

| Name | Organisation | Zeitraum |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------|
| Ackermann, Prof. Dr. med. Rolf | DGU | 2006–2009 |
| Aebersold, Prof. Dr. med. Daniel | DEGRO | 2016 |
| Ahmadzahdefar, PD Dr. Hojjat | DGN | 2016 |
| Albers, Univ.-Prof. Dr. med. Peter | DGU | 2016 |
| Alberti, Prof. Dr. med. Winfried | DEGRO | 2006–2009 |
| Albrecht, Dr. med. Clemens | DEGRO/ BDVST BDVST | 2006–2014 2016 |
| Asbach, PD Dr. med. Patrick | BDR | 2016 |
| Baumann, PD Dr. Freerk | ASORS | 2016 |

| Name | Organisation | Zeitraum |
|--|--------------|-----------------|
| Berges, Dr. med. Richard | BDU | 2016 |
| Beyersdorff, PD Dr. med. Dirk | DRG | 2006–2009, 2016 |
| Blana, PD Dr. med. Andreas | DGU | 2011–2014 |
| Böhmer, PD Dr. med. Dirk | DEGRO | 2006–2014 |
| Börgermann, Dr. med. Christof | DGU | 2006–2014 |
| Borchers, Dr. med. Holger | DGU | 2006–2009 |
| Burchardt, Prof. Dr. med. Martin | DGU | 2006–2014 |
| Carl, Ernst-Günther | BPS | 2016 |
| Deger, Prof. Dr. med. Serdar | DGU | 2006–2009 |
| Dietz, Josef | BPS | 2016 |
| Doehn, Prof. Dr. med. Christian | DGU | 2006–2016 |
| Donner-Banzhoff, Prof. Dr. Norbert | DEGAM | 2013–2014 |
| Ebermayer, Dr. med. Johann | DGU | 2006–2009 |
| Ebert, Prof. Dr. med. Thomas | DGU | 2006–2009 |
| Egidi, Dr. med. Günther | DEGAM | 2013–2014 |
| Ehrmann, Udo | BPS | 2016 |
| Enders, Dipl. Ing. Paul | BPS | 2006–2016 |
| Fichtner, Prof. Dr. med. Jan | DGU | 2006–2009 |
| Fiebrandt, Hanns-Jörg | BPS | 2006–2014 |
| Flentje, Prof. Dr. med. Michael | DEGRO | 2016 |
| Fornara, Univ.-Prof. Dr. med. Paolo | DGU | 2006–2016 |
| Fröhner, PD Dr. med. Michael | DGU | 2006–2016 |
| Galalae, PD Dr. med. Razvan-Mircea | DEGRO | 2006–2009 |
| Ganswindt, PD Dr. med. Ute | DEGRO | 2013–2016 |
| Ghadjar, PD Dr. med. Pirus | DEGRO | 2016 |
| Göckel-Beining, Dr. med. Bernt | BDU | 2006–2014 |
| Goldner, Dr. med. Gregor | DGU | 2006–2009 |
| Graefen, Prof. Dr. med. Markus | DGU | 2006–2016 |
| Grimm, Prof. Dr. med. habil. Marc-Oliver | DGU | 2006–2016 |
| Grün, Dr. med. Arne | DEGRO | 2006–2009 |
| Hampel, PD Dr. med. Christian | DGU | 2006–2009 |
| Hadaschik, Prof. Dr. Boris | DGU | 2016 |
| Hakenberg, Prof. Dr. med. Oliver | DGU | 2006–2016 |
| Hammerer, Prof. Dr. med. Peter | DGU | 2006–2009 |
| Hartmann, Prof. Dr. med. Arndt | DGP/BDP | 2013–2016 |
| Hautmann, Prof. Dr. med. Richard | DGU | 2006–2009 |
| Heidenreich, Prof. Dr. med. Axel | DGU | 2006–2016 |
| Henkel, Dr. med. Thomas-Oliver | DGU | 2006–2016 |
| Hinkelbein, Prof. Dr. med. Wolfgang | DEGRO | 2006–2014 |
| Höcht, Prof. Dr. med. Stefan | DEGRO | 2006–2016 |
| Hölscher, Dr. med. Tobias | DEGRO | 2006–2014 |
| Hoffmann, Dr. Med. Wilfried | ASORS | 2016 |
| Hoffmann, Prof. Dr. med. Wolfgang | BVDST | 2013–2016 |
| Jakse, Prof. Dr. med. Gerhard | DGU | 2006–2009 |
| Jocham, Prof. Dr. med. Dieter | DGU | 2006–2009 |

| Name | Organisation | Zeitraum |
|---|--------------|-------------------------|
| Jünemann, Prof. Dr. med. Klaus-Peter | DGU | 2006–2009 |
| Kahl, Dr. med. Philip | DGP | 2006–2009 |
| Kaiser, Prof. Dr. Ulrich | DGHO | 2016 |
| Karger, André | PSO | 2016 |
| Kaufmann, Dr. med. Sascha | DGU | 2006–2009 |
| Klein, Tobias | KOK | 2013–2014 |
| Kötter, Dr. med. Thomas, MPH | DEGAM | 2016 |
| Kotzerke, Prof. Dr. med. habil. Jörg | DGN | 2013–2016 |
| Krause, Prof. Dr. med. Bernd | DGN | 2011–2016 |
| Kristiansen, Prof. Dr. med. Glen | DGP/BDP | 2013–2016 |
| Küfer, PD Dr. med. Rainer | DGU | 2006–2009 |
| Lein, Prof. Dr. med. Michael | DGU | 2011–2016 |
| Loch, Prof. Dr. med. Tillmann | DGU | 2006–2016 |
| Loertzer, Prof. Dr. med. Hagen | DGU | 2006–2016 |
| Luboldt, PD Dr. med. Hans-Joachim | DGU | 2006–2016 |
| Lümmen, Prof. Dr. med. Gerd | DGU | 2006–2016 |
| Machtens, Dr. med. Stefan | DGU | 2006–2016 |
| Martin, Dr. med. Thomas | DEGRO | 2006–2016 |
| Micke, Prof. Dr. med. Oliver | PRiO | 2016 |
| Miller, Prof. Dr. med. Kurt | DGU | 2006–2016 |
| Moser, Dr. med. Lutz | DEGRO | 2006–2014 |
| Mueller-Lisse, Prof. Dr. med. Ullrich G. | DRG | 2006–2016 |
| Ohlmann, PD. Dr. Med. Carsten | DGU | 2016 |
| Otto, Prof. Dr. med. Ullrich | DGU | 2006–2016 |
| Palmedo, Prof. Dr. med. Holger | DGN | 2006–2014 |
| Paradies, Kerstin | KOK | 2016 |
| Pelzer, Prof. Dr. med. univ. Alexandre | DGU | 2016 |
| Pöppel, Dr. Thorsten | DGN | 2016 |
| Pummer, Univ.-Prof. Dr. med. Karl | DGU | 2006–2016 |
| Rahbar, Dr. Kambiz | DGN | 2016 |
| Rohde, Dr. med. Volker | DGU | 2006–2016 |
| Roth, Prof. Dr. med. Wilfried | DGP/BDP | 2013–2016 |
| Rübben, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herbert | DGU | 2006–2016 |
| Schlemmer, Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Heinz-Peter | DRG | 2016 |
| Schmidt, Dr. Thorsten | PRiO | 2016 |
| Schmitz-Dräger, Prof. Dr. med. Bernd Jürgen | DGU | 2006–2016 |
| Schostak, Prof. Dr. med. Martin | DGU | 2006–2016 |
| Schrader, Prof. Dr. med. Mark | DGU | 2006–2016 |
| Schulz, Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Arthur | DGU | 2006–2009 |
| Sedlmayer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix | DEGRO | 2006–2016 |
| Semjonow, Prof. Dr. med. Axel | DGU | 2006–2016 |
| Steuber, PD Dr. Thomas | DGU | 2006–2009, 2013–2016 |
| Stöckle, Prof. Dr. med. Michael | DGU | 2011–2016 |
| Tedsen, Dr. med. Sönke | DGU | 2006–2009 |

| Name | Organisation | Zeitraum |
|---|--------------|-----------|
| Thomas, Dr. med. Christian | DGU | 2006–2009 |
| Thüroff, Prof. Dr. med. Joachim W. | DGU | 2006–2009 |
| Uebel, Dr. med. Til | DEGAM | 2016 |
| Vögeli, Prof. Dr. med. Thomas-Alexander | DGU | 2011–2016 |
| Volkmer, Prof. Dr. med. Björn | DGP | 2016 |
| Volkmer, Dr. med. Jens-Peter | DGU | 2006–2009 |
| von Amsberg, Priv.-Doz. Dr. Gunhild | DGHO | 2016 |
| Wagner, Dr. med. Sigrid | DGU | 2009–2016 |
| Walden, Dr. med. Oliver | DGU | 2006–2009 |
| Wawroschek, PD Dr. Friedhelm | DGU | 2016 |
| Wedding, PD Dr. med. Ulrich | DGG | 2013–2016 |
| Weißbach, Prof. Dr. med. Lothar | DGU | 2006–2014 |
| Wenz, Prof. Dr. med. Frederik | DEGRO | 2006–2016 |
| Wernert, Prof. Dr. med. Nicolas* | DGP | 2006–2014 |
| Wetterauer, Prof. Dr. med. Ulrich | DGU | 2006–2009 |
| Wiedemann, PD Dr. med. Andreas | DGG | 2013–2016 |
| Wiegel, Prof. Dr. med. Thomas | DEGRO | 2006–2016 |
| Wirth, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred P. | DGU | 2006–2016 |
| Wörmann, Prof. Dr. Bernhardt | DGHO | 2006–2016 |
| Wolff, Prof. Dr. med. Johannes M. | DGU | 2006–2016 |
| Zacharias, Dipl. Ing. Jens-Peter | BPS | 2006–2016 |
| Zastrow, Dr. med. Stefan | DGU | 2013–2016 |
| Zips, Prof. Dr. med. Daniel | DEGRO | 2013–2016 |

Abkürzungen: ASORS = Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin, BDP = Bundesverband Deutscher Pathologen e.V., BDR = Berufsverband der Deutschen Radiologen, BDU = Berufsverband der Deutschen Urologen, BPS = Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe, BVDST = Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten, DEGAM = Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, DEGRO = Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, DGG = Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, DGHO = Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, DGN = Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, DGP = Deutsche Gesellschaft für Pathologie, DGP = Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, DGU = Deutsche Gesellschaft für Urologie, DRG = Deutsche Röntgengesellschaft, KOK = Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, PriO = Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie, PSO = Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie.

* Bei der 2. Aktualisierung 2014 als Beratendes Mitglied der Leitliniengruppe

Für die 3. Aktualisierung 2016 waren folgende Experten lediglich als Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt: Baumann, PD Dr. Freerk (ASORS), Micke, Prof. Dr. med. Oliver (PRiO), Zacharias, Dipl. Ing. Jens-Peter (BPS).

1.9.3. Beteiligte Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)
- Berufsverband der Deutschen Radiologen (BDR)

- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
- Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)
- Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)

1.9.4. **Redaktion, Koordination und methodische Begleitung**

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin ÄZQ, Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.
 - a. Ersterstellung (Christoph Röllig, Christina Niederstadt, Monika Lelgemann, Achim Wöckel, Monika Nothacker, Marga Cox, Susanne Weinbrenner, Günter Ollenschläger)
 - b. 1. Aktualisierung (Monika Nothacker, Thomas Langer, Susanne Weinbrenner, Günter Ollenschläger)
 - c. 2. Aktualisierung (Susanne Schorr, Carmen Khan)
 - d. 3. Aktualisierung (Corinna Schaefer, Leah Eissing)
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (Ina Kopp, Monika Nothacker (nur 2. Aktualisierung))
3. Leitlinienprogramm Onkologie, OL (Markus Follmann, Thomas Langer (nur 2. Und 3. Aktualisierung))

1.9.5. **Beteiligte externe Experten**

1. Ersterstellung (2006 – 2009, Version 1.0):
 - a. Behre, Prof. Dr. med. Hermann M.; Kapitel 2.2.2. Testosteronsubstitution
 - b. Koller, Prof. Dr. med. Michael; Kapitel 8.1.2. Psychosoziale Unterstützung
2. 1. Aktualisierung (2011, Version 2.0):
 - a. Dubben, PD Dr. rer. nat Hans-Herrmann.; Kapitel 3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening
3. 2. Aktualisierung (2014, Version 3.0):
 - a. Böcking, Prof. Dr. med. Alfred; Kapitel 4.3 Pathomorphologische Untersuchungen
 - b. Seitz, Prof. Dr. med. Gerhard; Kapitel 4.3 Pathomorphologische Untersuchungen

1.9.6. **Patientenbeteiligung**

Während des gesamten Erstellungsprozesses und den nachfolgenden Aktualisierungen waren Vertreter (Enders, Fiebrandt, Zacharias, Dietz, Carl) des Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS) an der Erarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen direkt beteiligt.

1.10. Verwendete Abkürzungen

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|---|
| ACP | American College of Physicians |
| AD | Androgendeprivation |
| AHB | Anschlussheilbehandlung |
| AP | Anteroposterior |
| AS | Active Surveillance (Aktive Überwachung) |
| AS | Androgen Suppression |
| ASAP | Atypical Small Acinar Proliferation |
| AUA | American Urological Association |
| BMV | Bundesmantelverträge |
| BOO | Bladder outlet (oder: orifice) obstruction |
| BT | Brachytherapie |
| CAB | Complete Androgen Blockade (Androgenblockade) |
| COMB | Combined Seeds and External Beam Radiotherapy |
| CSI | Chemical Shift Imaging |
| CT | Computertomographie |
| DCE-MRI | Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging |
| DES | Diethylstilbestrol |
| DRU | Digital-Rektale Untersuchung |
| DWI | Diffusion-weighted imaging |
| EAU | European Association of Urology |
| EBRT | External Beam Radiotherapy = Perkutane Strahlentherapie |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EK | Expertenkonsens |
| EKG | Elektrokardiogramm |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|---|
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| ePLND | Extended Pelvic Lymph Node Dissection |
| FDG | Fluordesoxyglucose |
| fPSA | freies Prostata-spezifisches-Antigen |
| GCP | Good Clinical Practice |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormone |
| GS | Gleason-Score |
| Gy | Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis Gray |
| HDR | High-Dose Rate |
| HIFU | Hochintensiver Fokussierter Ultraschall |
| HR | Hazard Ratio |
| HT | hormonablative Therapie |
| HTA | Health Technology Assessment |
| ICI | Intrakavernöse Injektionen |
| ICRU | International Commission on Radiation Units and Measurement |
| IGeL | Individuelle Gesundheits-Leistungen |
| IGF | Insulin-like Growth Factors (deutsch Insulinähnliche Wachstumsfaktoren) |
| IGRT | Image-guided radiation therapy (Bildgesteuerte Strahlentherapie) |
| IMRT | Intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| IPSS | International Prostate Symptom Score |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Konfidenzintervall |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Knochenmetastase |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|--|
| LDR | Low-Dose Rate |
| LH-RH | Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon |
| LK | Lymphknoten |
| LL | Leitlinie |
| LND | Lymph node dissection |
| LoE | Level of Evidence |
| MRS | Magnetresonanztomographie |
| MRSI | Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NNT | Number Needed to Treat |
| NW | Nebenwirkungen |
| OL | Onkologisches Leitlinienprogramm |
| OR | Odds Ratio |
| OS | Overall Survival |
| PCa | Prostatakarzinom |
| PCTCG | Prostate Cancer Trialists Collaborative Group |
| PET/CT | Positronenemissionstomographie/Computertomographie |
| PIN | Prostatische Intraepitheliale Neoplasie |
| PLCO | Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial |
| PPW | Positiver prädikativer Wert |
| PSA | Prostata-spezifisches Antigen |
| PSADT | PSA-Doubling-Time |
| PSMA | Prostata-spezifisches Membranantigen |
| QOL | Quality Of Life |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|--|
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RPE | Radikale Prostatektomie |
| RT | Strahlentherapie, Radiotherapie |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| SEER | Surveillance Epidemiology and End Results |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SPECT | Single Photon Emission Computed Tomography |
| SRT | Salvagestrahlentherapie |
| TED | Tele-Dialog |
| TRUS | Transrektale Ultraschalluntersuchung |
| TTP | Time To Progression |
| TURP | Transurethrale Resektion der Prostata |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| UTI | Urinary Tract Infections |
| V. a. | Verdacht auf |
| VACURG | Veterans Administration Cooperative Urology Research Group |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |
| WW | Watchful Waiting |

1.11. Einführung

1.11.1. Wesentliche Neuerungen durch die 3. Aktualisierung der Leitlinie (2016)

1. Als weitere mögliche Methode zur Primärdiagnostik ist die MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie hinzugekommen, diese kann unter bestimmten Bedingungen eingesetzt werden (siehe Empfehlung 4.6.).
2. In der Rezidivdiagnostik kann mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden eine PET-Hybrid-Bildgebung zum Einsatz kommen (siehe Empfehlungen 4.15. und 4.19.)
3. Eine Strahlentherapie mit moderater Hypofraktionierung kann unter definierten Voraussetzungen erwogen und durchgeführt werden (siehe Empfehlungen 5.20., 5.21., 5.22.).
4. Bei Patienten mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom in gutem Allgemeinzustand sollte die kombinierte Hormon-Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen werden (siehe Empfehlungen 6.17. bis 6.21.).

1.11.2. Geltungsbereich und Zweck

1.11.2.1. Zielsetzung und Fragestellung

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

Männer und Ärzte sollen durch die Leitlinie bei der Entscheidung über Früherkennungsmaßnahmen unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung bei der Früherkennung sicherzustellen.

Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, dem Patienten (mit Verdacht auf Prostatakarzinom oder nachgewiesenem Prostatakarzinom) angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für die lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen.

Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Prostatakarzinom gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden. Durch die Implementierung leitliniengerechter Behandlung sollen unerwünschte Folgen der Prostatakarzinombehandlung minimiert werden. Kurz- und Langzeitfolgen, insbesondere die Rate an Patienten mit erektiler Dysfunktion, Inkontinenz und Darmschädigung (u.a. Proktitis) sollen für jedes primäre Behandlungsverfahren Prostatakarzinoms erfasst werden.

1.11.2.2. Adressaten

Die folgenden Empfehlungen richten sich an alle Betroffenen und alle Berufsgruppen, die mit der Prävention und Früherkennung von Prostatakarzinom befasst sind sowie alle Berufsgruppen, die Patienten mit Verdacht auf bzw. mit nachgewiesenem Prostatakarzinom jeglichen Stadiums behandeln, sowie deren Angehörige betreuen.

Weitere Adressaten dieser Leitlinie sind übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen und Einrichtungen der ärztlichen Selbstverwaltung) und die interessierte Fachöffentlichkeit.

1.11.2.3. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 2-3-jährlichen Abstand.

Kommentare und Änderungsvorschläge zur Leitlinie bitte an folgende Adresse:

Herrn Prof. Dr. med. h. c. Manfred P. Wirth; Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum "Carl Gustav Carus" der Technischen Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Tel.: 0351 4582447 – Fax: 03514584333, E-Mail: Manfred.Wirth@uniklinikum-dresden.de

1.12. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sind in den Anlagen 11.1 bis 11.4 erläutert.

1.12.1. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern.

An alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung 2009 wurden Formulare zur Erklärung von Interessenkonflikten verschickt. Die Bewertung inwiefern durch die jeweiligen Interessenkonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, sollte im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Ein Ausschluss von Experten wurde bei Ersterstellung der Leitlinie nicht vorgenommen.

Für die 1., 2. und 3. Aktualisierung der Leitlinie haben alle Beteiligten das jeweils aktuelle Formblatt der AWMF zur Erklärung von Interessenkonflikte ausgefüllt. Die darin offengelegten Beziehungen und Sachverhalte sind im Leitlinienreport dargestellt. Die Gefahr von unangemessener Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur durch Methodikerinnen und Methodiker (des ÄZQ) ohne bedeutende Beziehungen zur Industrie oder Interessengruppen erfolgte. Die formale Konsensbildung und die interdisziplinäre Erstellung, sowie die Möglichkeit der öffentlichen Begutachtung sind weitere Elemente, die das Risiko von Verzerrungen (auch aufgrund von Interessenkonflikten einzelner Personen) reduzieren können. Bei der 3. Aktualisierung der Leitlinie 2016 wurde das Thema Interessenkonflikte während des Aktualisierungsprozesses mehrfach in der Leitliniengruppe besprochen. Experten wurde angehalten, sich bei den Abstimmungen zu enthalten, bei denen sie einen Interessenkonflikt haben. Enthaltungen wurden im Protokoll der Konsensuskonferenz dokumentiert.

Bei der Abstimmung zu Empfehlung 4.6 enthielten sich Dr. Beyersdorff (DRG) und Prof. Müller-Lisse (DRG); zu 4.15 enthielt sich Prof. Schostak (DGU); zu 4.19 enthielt sich Prof. Loch (DGU); zu 5.22a enthielten sich Prof. Schostak (DGU) und Prof. Semjonow (DGU); zu 5.22b enthielten sich Prof. Grimm (DGU), Prof. Loch (DGU) und Prof. Wörmann (DGHO); zu 5.22d enthielt sich Prof. Grimm (DGU); zu 5.22e enthielten sich Prof. Hadaschik (DGU), Prof. Loch (DGU) und Prof. Semjonow (DGU).

2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung

2.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes in der BRD. Jährlich erkranken etwa 58.000 Männer in Deutschland neu an diesem Tumor [1]. Angaben zur Prävalenz, die auf Autopsiebefunden basieren, liegen für Deutschland nicht vor. Aus internationalen Studien lassen sich für die Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren Prävalenzen zwischen 70/100.000 (US-afroamerikanische Männer) und 14/100.000 (griechische Männer) ableiten.

Die altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms ist weltweit unterschiedlich. In Europa zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle. Für Schweden liegen Inzidenzen von 90,9 Erkrankte/100.000 Männer vor, für Spanien werden 35,9 Erkrankte/100.000 Männer angegeben. Die weltweit höchste beschriebene Inzidenz findet sich in den USA (124,8/100.000), insbesondere bei afroamerikanischen Männern (185,4/100.000) [2].

Bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen bei Männern steht das Prostatakarzinom mit 10,1 % in Deutschland an dritter Stelle, bei der Betrachtung aller Todesursachen an siebter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren [1]. In Deutschland sterben pro Jahr etwa 12.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Bis zum Jahr 2050 wird der Anteil der über 60-Jährigen in der Bevölkerung voraussichtlich auf ca. 28 Millionen Männer anwachsen (37 %) und damit doppelt so hoch sein wie heute [1; 3]. Im gleichen Umfang ist eine Zunahme der Prostatakreberkrankungen zu erwarten. Dieser demographischen Entwicklung müssen Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms Rechnung tragen.

Insbesondere steigt der Anteil früher Stadien. Diese Stadienverschiebung wird auf die Bestimmung des Tumormarkers PSA (Prostata-spezifisches Antigen) zurückgeführt. Insgesamt tragen ca. 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln, aber nur etwa 10 % werden symptomatisch und nur 3 % versterben daran [4]. Die weitaus häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern sind die kardiovaskulären Erkrankungen [1]. Der Unterschied zwischen der Inzidenz und der Mortalität des PCa nimmt derzeit weiter zu. Vermutlich ist die durchschnittliche Lebenserwartung von Männern, die an einem Prostatakarzinom versterben, höher als die Lebenserwartung von Männern, die an anderen Ursachen versterben. Der Einfluss anderer Erkrankungen (Komorbidität) auf das Überleben ist bei allen Altersgruppen anteilmäßig größer als der des PCa selbst [5].

2.2. Risikofaktoren

2.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--|----|-----|---------|
| 2.1. | Männer sollen darauf hingewiesen werden, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ist. (Zu den Konsequenzen in Hinblick auf Früherkennung und Screening siehe Kapitel 3.1 „PSA und DRU in Früherkennung/ Screening“). | A | 4 | EK |
| 2.2. | Männer, deren Brüder und/oder Väter an einem Prostatakarzinom erkrankt sind/waren, sollen auf das über zweifach erhöhte Risiko aufmerksam gemacht werden, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln. | A | 2++ | [6-8] |

2.2.2. Testosteronsubstitution

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--|----|-----------------|----------|
| 2.3. | Die Höhe der Testosteronkonzentration im Serum lässt keine Aussage zum Risiko auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zu. | ST | 2++ | [9] |
| 2.4. | Bei hypogonadalen Patienten ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden. Bisher wurde ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom nicht nachgewiesen. | 0 | 1+ | [10-15] |
| 2.5. | Bei Nachweis eines Hypogonadismus sollte der Patient vor einer Testosteronsubstitution digital-rektal untersucht und der PSA-Wert sollte bestimmt werden. | B | 4 | EK |
| 2.6. | Unter Testosteronsubstitution sollten im ersten Jahr halbjährlich und anschließend jährlich eine a) digital-rektale Untersuchung, b) Kontrolle des PSA-Wertes, c) Kontrolle des Testosteronwertes, d) Kontrolle des Hämatokritwertes erfolgen. | B | a-c: 4 d: 1+ | [10], EK |

2.3. Prävention und Ernährung

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---------|
| 2.7. | Männer sollen über eine gesunde Lebensweise beraten werden. Hierzu gehören Aspekte der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation. | A | 4 | EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--|----|-----|---------|
| 2.8. | Die Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Hemmer(n) reduziert die Häufigkeit des Nachweises von Prostatakarzinomen und Präneoplasien (High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN)). Allerdings existieren keine Hinweise zur Auswirkung auf tumorspezifische Mortalität oder Gesamtmortalität. Der PSA-Wert wird durch 5-alpha-Reduktase-Hemmer abgesenkt. In Deutschland sind 5-alpha-Reduktase-Hemmer zur Prävention des Prostatakarzinoms nicht zugelassen. | ST | 4 | [16-19] |

3. Früherkennung und Biopsie

3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|--|--|----|-----|---------|
| 3.1. | Der Anteil von nachgewiesenen Prostatakarzinomen ist signifikant höher in Screeninggruppen verglichen mit Beobachtungsgruppen. Durch das Screening werden auch zahlreiche Karzinome entdeckt, die keiner Behandlung bedürfen. Die prostatakarzinomspezifische Mortalität wird durch das Screening entweder gesenkt oder nicht signifikant beeinflusst. Ein Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht nachgewiesen. | ST | 1++ | [20-25] |
| 3.2. | Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen prinzipiell über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden. Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen. | A | 4 | EK |
| Sondervotum der DEGAM für den hausärztlichen Bereich zu Empfehlung 3.2 Männer, die den Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung mittels PSA in der Hausarztpraxis nicht von sich aus äußern, sollen darauf nicht aktiv angesprochen werden. Diejenigen Männer, die von sich aus nach einer Früherkennung fragen, sollen ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile aufgeklärt werden. Dabei sollen der mögliche Nutzen wie auch die Risiken (Überdiagnose und Übertherapie) in natürlichen Zahlen und auch grafisch dargestellt werden. Ebenso soll die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen dargestellt werden. | | A | 4 | EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|------------|-----|--------------------------------|
| 3.3. | Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden. Zusätzlich sollte eine digital-rektale Untersuchung empfohlen werden. | A B | 2+ | [26-31] |
| 3.4. | Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung nicht geeignet. | ST | 2-3 | [26-31] EK |
| 3.5. | Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden. | A | 4 | EK |
| 3.6. | Für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter der Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist. Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung > 10 Jahre <ul style="list-style-type: none"> • PSA < 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre • PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre • PSA > 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen. | B | 4 | EK auf der Grundlage von: [32] |
| 3.7. | Bei jüngeren Patienten kann individuell auch bei niedrigeren PSA-Werten eine Biopsie-Indikation gestellt werden. | A | 2+ | [26]; EK |

3.2. Stanzbiopsie der Prostata

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|---------------------|----------------------|-----------------------------|
| 3.8. | Vor der Entscheidung zur Biopsie soll der Patient in ausreichendem zeitlichem Abstand zu dem Eingriff über potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen einer Prostatabiopsie ärztlich aufgeklärt werden. | | | EK |
| 3.9. | a. Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonografischer Kontrolle erfolgen. b. Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden. c. In bildgebenden Verfahren Prostatakarzinom-suspekte Areale können zusätzlich gezielt biopsiert werden. | A 0 0 | 2+ 4 4 | [33-38] EK EK |
| 3.10. | Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden. | A | 1++ | [34; 38-40] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|---------|
| 3.11. | Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaschutz erfolgen. | A | 1+ | [41] |
| 3.12. | Die lokale infiltrative Anästhesie vermindert das Schmerzempfinden während der Stanzbiopsie der Prostata. | ST | 1++ | [42-44] |
| 3.13. | Bei folgenden Befundkonstellationen soll eine erneute Biopsie innerhalb von sechs Monaten empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> • ausgedehnte High-Grade-PIN (Nachweis in mindestens 4 Gewebeprobe); • Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP); • suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf. | A | 2+ | [45-47] |
| 3.14. | Vor jeder weiteren Biopsie soll zwischen Arzt und Patient eine erneute Abstimmung über deren potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen vorgenommen werden | EK | | |

4. Diagnostik und Stadieneinteilung

4.1. Primärdiagnose

Unter "Primärdiagnostik" werden im Folgenden alle Maßnahmen verstanden, die bis zum Vorliegen einer histologisch bestätigten Primärdiagnose außerhalb von Studien erfolgen.

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----------------------|------------------------|
| 4.1. | Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden. | A | 2++ | [48; 49] |
| 4.2. | Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt. Im Rahmen der Biopsie können gezielte Biopsien auffälliger Areale im Ultraschall nach definierten Malignitätskriterien zusätzlich zur systematischen Biopsieentnahme durchgeführt werden. | 0 | 1+ bis 3 | [50-53] |
| 4.3. | Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. | B | 1+ bis 3 | [54-60] |
| 4.4. | Die Ultraschall-Elastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. | A | 1+ bis 3 | [61-68] |
| 4.5. | Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. | A | 2- | [69; 70] |
| 4.6. | a. Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt. b. Die MRT-US-Fusionsbiopsie kann eingesetzt werden, wenn eine den geltenden Qualitätsstandards genügende multiparametrische MRT einen Prostatakarzinom-suspekten Herdbefund aufweist. Die Indikation zur systematischen Biopsie bleibt davon unberührt. | 0 | 1+ bis 3 2+ | [71-74] [75-78] |
| 4.7. | Die diffusionsgewichtete MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. | A | 2- bis 3 | [72-74; 79]; EK |
| 4.8. | Die dynamische, kontrastmittelverstärkte MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. | A | 2- bis 3 | [72-74; 79]; EK |
| 4.9. | Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. | A | 3 | [80]; EK |

4.2. Staging

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|----------|-------------|
| 4.10. | Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie soll der DRU-Befund herangezogen werden. Befunde von bereits durchgeführten bildgebenden Verfahren sollen berücksichtigt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügen. | A | 4 | EK |
| 4.11. | Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonografie, MRT, PET/CT) erhalten. | B | 2 bis 3 | [81-84] |
| 4.12. | Für Patienten mit intermediärem Risiko können aufgrund der mangelnden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Bildgebung im Rahmen des Stagings ausgesprochen werden. | ST | 4 | EK |
| 4.13. | Patienten mit einem Gleason-Score von ≥ 8 oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme abhängig von der Fragestellung eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten. | B | 2++ | [85] |
| 4.14. | Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von > 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥ 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen sollen eine Skelettszintigraphie erhalten. | A | 2++ | [85-87] |
| 4.15. | Die Rolle der PET Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden im Rahmen des primären Stagings ist unklar, sie sollte daher innerhalb kontrollierter klinischer Studien erfolgen. | B | 2+ bis 3 | [88-92] |
| 4.16. | Im Falle von unklaren szintigraphischen Befunden oder bei Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen soll eine weitere radiologische und gegebenenfalls neurologische Diagnostik veranlasst werden. | | | EK |
| 4.17. | a. Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom sowie bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden. | 0 | 2+, 4 | EK; [93-95] |
| | b. Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden. | A | | |
| 4.18. | Bei bestehendem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes PCa und geplanter Strahlentherapie kann zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie eine MRT durchgeführt werden, wenn dies zur exakten Definition des Zielvolumens notwendig ist. | 0 | 2++ | [96-100] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|----------|-----------|
| 4.19. | a. Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik (nach primär kurativer Therapie, s. Empfehlung 6.2 und 6.3) kann primär eine PET Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden zur Beurteilung der Tumorausdehnung Prostatakarzinom-Ausdehnung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt. | 0 | 2+ bis 3 | [101-106] |
| | b. Ein negatives PSMA-PET soll eine frühe Salvage-Therapie nicht verzögern. | A | 4 | EK |

4.3. Pathomorphologische Untersuchungen

4.3.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|----------------|
| 4.20. | Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollen folgende drei Parameter berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Gleason-Grading (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung 4.29); • TNM-Kategorie (entsprechend der TNM-Klassifikation der aktuellen Auflage); • chirurgische Resektionsränder des Karzinoms. | A | 4 | [107; 108]; EK |
| 4.21. | Für die Abschätzung der Prognose sollen in der Routineversorgung keine über die Pathomorphologie hinausgehenden weiterführenden Untersuchungen (Molekularbiologie, Immunhistochemie, Zytometrie) durchgeführt werden. | A | 4 | EK |

4.3.2. Allgemeine Grundsätze

4.3.2.1. Erforderliche klinische Angaben und Entnahme von Gewebeproben

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|---------|
| 4.22. | <ul style="list-style-type: none"> Dem Pathologen sollen folgende Angaben übermittelt werden: Patientendaten, Art der Entnahme (z. B. Stanzbiopsie, radikale Prostatektomie, transurethrale Resektion, Enukleation), Entnahmelokalisation der Gewebeproben sowie weitere relevante klinische Informationen (PSA-Werte, Ergebnisse der digitalen-rektalen Untersuchung und bildgebender Verfahren, vorausgegangene konservative Behandlung). Das Prostatektomiepräparat soll ohne vorherige Gewebsentnahme an den Pathologen übersandt werden, um Artdiagnose des Tumors, Bestimmung der pT-Kategorie und Beurteilung des Resektionsrands nicht zu beeinträchtigen. Für Gewebsentnahmen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen siehe Empfehlung 4.40. Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen vierprozentiger wässriger Formaldehydlösung (gepuffert) erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1). | A | 4 | EK |

4.3.2.2. Histopathologische Karzinomdiagnose und Differentialdiagnose

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|-------------------------------------|
| 4.23. | <p>Zur Diagnose des azinären Adenokarzinoms der Prostata sind in der Regel folgende histomorphologische Kriterien erforderlich: 1. Architekturstörungen + 2. Kernatypien + 3. Ausschluss einer benignen Läsion.</p> <ul style="list-style-type: none"> Sind nur zwei der genannten Kriterien vorhanden, sollte die Diagnose atypischer Drüsen bzw. einer so genannten atypischen mikroglandulären Proliferation („atypical small acinar proliferation – ASAP“) oder „atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“ gestellt werden. Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen sollten in unklaren Fällen geeignete immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden. | B | 4 | EK auf der Grundlage von: [109-115] |
| 4.24. | In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benignen oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden. | A | 4 | EK |
| 4.25. | In den Fällen, in denen mit konventionell-morphologischen Methoden die Dignität einer Läsion nicht eindeutig festzustellen ist, soll eine immunhistochemische Abklärung mit ein oder zwei Basalzellmarker erfolgen. Zusätzlich können Positivmarker des Prostatakarzinoms eingesetzt werden. | A | 4 | EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|--|
| 4.26. | Das gewöhnliche Prostatakarzinom und seine Varianten sollen gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation unterteilt werden. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [116] |
| 4.27. | Bei Vorliegen einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) soll im histopathologischen Befund nur die „High-Grade-PIN“ erwähnt werden mit einem zusätzlichen Hinweis auf ein uni- oder multifokales Auftreten. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [45; 47; 111; 117-119] |
| 4.28. | Bei begründeten Zweifeln am prostatistischen Ursprung eines Karzinoms sollen zur Diagnosesicherung organspezifische Marker eingesetzt werden. Darüber hinaus sollen Marker der differentialdiagnostisch erwogenen Tumoren ergänzt werden. | A | 4 | EK |

4.3.2.3. Grading

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|--------------------------------------|
| 4.29. | Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason Scores nach ISUP 2005 erfolgen. Ist eine interpretierende Wertung im Sinne einer Übertragung in 3 Grade erwünscht, soll folgende Einteilung angewandt werden: G1 ≤ GS6, G2 = GS7, G3 ≥ GS8. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [107; 120] |
| 4.30. | Zusätzlich zur Unterklassifikation des pT2 Karzinoms soll ein Maß für die Tumorgröße angegeben werden. | A | 4 | EK |

4.3.3. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepräparate

4.3.3.1. Stanzbiopsie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|--------------------------------------|
| 4.31. | <ul style="list-style-type: none"> Jede Gewebeprobe soll eindeutig einer Lokalisation zuzuordnen sein. Vom Pathologen sollen Anzahl und Länge der Gewebeproben bestimmt werden. Die Stanzzyylinder sollen flach und in der gesamten Länge eingebettet und in Stufenschnitten aufgearbeitet werden (mindestens fünf Schnittstufen pro Paraffinblock). | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [121; 122] |
| 4.32. | <p>Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben. Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche/Gesamtstanzzyylinderfläche. Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“. Angabe des Gesamt-Gleason-Scores. Lymphgefäß- (L) und Venen- (V) Invasion (L0 oder L1, V0 oder V1). Perineurale Infiltration (Pn0 oder Pn1), wenn beurteilbar, sollen eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum (cT3a) und eine Samenblaseninfiltration (cT3b) angegeben werden. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [123-127] |
| 4.33. | Bei fehlendem Karzinomnachweis sollen Angaben zur Repräsentativität der Proben sowie zu PSA-relevanten Befunden (z. B. unspezifische oder so genannte granulomatöse Prostatitis, noduläre Hyperplasie, Infarkt) gemacht werden. | A | 4 | EK |
| 4.34. | Nach hormonablativer Therapie (LHRH-Analoga, Antiandrogene) oder Bestrahlung kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden. | 0 | 4 | EK auf der Grundlage von: [128] |

4.3.3.2. Präparat aus radikaler Prostatektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|---------|
| 4.35. | <p>Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prostatektomiepräparate sollen in drei Dimensionen (mm) ausgemessen werden. • Zur Bestimmung des minimalen Randsaums soll das Präparat ventral und dorsal verschiedenfarbig mit Tusche markiert werden. • Vesikale und apikale Absetzungsflächen sollen ebenfalls mit Tusche markiert werden. Beide Flächen sollen in Form 3-5 mm dicker Scheiben im rechten Winkel zur Urethra abgetrennt werden. • Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und komplett eingebettet werden. • Die Absetzungsränder beider Samenleiter und beide Samenblasen sollen seitengetreunt eingebettet werden. • Das Prostatektomiepräparat soll in der transversalen Ebene in 3-5 mm dicke Scheiben lamelliert und komplett eingebettet werden (Großflächenschnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln) | A | 4 | EK |
| 4.36. | <p>Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angabe der Karzinomlokalisierung und der semiquantitativ geschätzten Tumorausdehnung (% des befallenen Parenchyms). • Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie). • Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung der Kategorie pT3a (Kapselüberschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. [129] in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (= höheres Ausmaß der Penetration). • Angabe zum chirurgischen Resektionsrand. Bei freiem Randsaum soll der minimale Randabstand in mm angegeben werden. • Bei R1-Status (= positiver Residualtumor) aufgrund eines nicht tumorfreien Randsaums sollen der Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, postero-lateral, anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral), die Ausdehnung der Beteiligung (in mm) sowie das Fehlen oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden. | A | 4 | EK |

4.3.3.3. Transurethrales Resektionsmaterial („TUR-P“) und enukleierte noduläre Hyperplasie (so genanntes Adenektomiepräparat)

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|--------------------------------------|
| 4.37. | Das Material sollte gewogen werden. Es sollten mindestens zehn Kapseln eingebettet werden. Vom Restmaterial sollte pro 3 g eine weitere Kapsel eingebettet werden. | B | 4 | EK auf der Grundlage von: [130; 131] |
| 4.38. | Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms, einer tumorverdächtigen oder einer potenziell präkanzerösen Veränderung (z. B. atypische adenomatöse Hyperplasie, „High-Grade-PIN“) soll das Restmaterial komplett eingebettet werden, falls dies therapeutische Konsequenzen hat. Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms sollen ein Gleason-Grading durchgeführt, die T-Kategorie (T1a, T1b) festgelegt sowie weitere Parameter zum Prostatakarzinom angegeben werden (siehe Gewebeproben aus der Stanzbiopsie). | A | 4 | EK auf der Grundlage von:[132] |

4.3.3.4. Regionale Lymphadenektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|---------|
| 4.39. | Es sollen zur Bestimmung der Lymphknotenkategorie alle Lymphknoten makroskopisch präpariert und dann eingebettet, untersucht und gezählt werden. Die Lymphknoten sollen getrennt nach den angegebenen Regionen beurteilt werden. Nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) festgelegt werden. Die Gesamtzahl und die Zahl der befallenen Lymphknoten sowie der Durchmesser der größten Metastase soll angegeben werden. | A | 4 | EK |

4.3.4. Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|--------------------------------------|
| 4.40. | <ul style="list-style-type: none"> • Eine Gewebesentnahme für wissenschaftliche oder andere Untersuchungen soll nur nach Einverständnis des aufgeklärten Patienten und Vorliegen eines positiven Ethikvotums durchgeführt werden. • Gewebeproben sollen vom Urologen oder vom Pathologen in gegenseitiger Absprache entnommen werden. Entnahme und Lokalisation der Gewebeproben sollen auf dem Einsendeschein dokumentiert werden. • Von allen asservierten Proben soll ein konventionell gefärbter (HE) Schnitt als Kontrolle diagnostisch ausgewertet werden. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [133; 134] |

5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

5.1. Therapieplanung und Aufklärung

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|--|----|-----|-----------|
| 5.1. | Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention einschließlich des Konzepts der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) sowie abwartendes Verhalten/langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie (Watchful Waiting) aufgeklärt werden. Die Kriterien für das Konzept der Aktiven Überwachung sind in Empfehlung 5.8 aufgeführt. | | | EK |
| 5.2. | Aktive Überwachung (Active Surveillance) erfordert eine besonders intensive ärztliche Beratung und Begleitung. | ST | 4 | EK |
| 5.3. | Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgendeprivation sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten: <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpräferenz; • eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten; • Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko. | ST | 4 | EK |
| 5.4. | Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) abgewogen werden. | A | 1+ | [135-137] |
| 5.5. | Patienten, für die eine kurative Therapie in Frage kommt, sollte vor der Therapieentscheidung angeboten werden, sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten über die Vor- und Nachteile der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie aufgeklärt zu werden. <u>Anmerkung:</u> Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. | B | 4 | EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---------|
| 5.6. | Komorbiditätsklassifikationen und dazugehörige Überlebensraten können zur Entscheidungsfindung im Hinblick auf Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms berücksichtigt werden. Hierzu können Charlson-Score und ASA-Klassifikation eingesetzt werden. | 0 | 4 | EK |

5.2. Aktive Überwachung (Active Surveillance)

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|--|-----|-------------------------------------|
| 5.7. | Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, für die eine kurativ intendierte Behandlung in Frage kommt, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über Aktive Überwachung (Active Surveillance) informiert werden. (Kriterien für Aktive Überwachung siehe Empfehlung 5.8) | A | 4 | EK |
| 5.8. | <p>a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung sollen folgende Parameter sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; • Gleason-Score ≤ 6; • cT1 und cT2a; • Tumor in ≤ 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen • ≤ 50 % Tumor pro Stanze. <p>b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte die Aktive Überwachung im Rahmen von Studien geprüft werden</p> | A B | 4 | EK auf der Grundlage von: [138-140] |
| 5.9. | <p>a. Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen. Eine Rebiopsie soll erfolgen.</p> <p>b. Sie sollte nach 6 Monaten durchgeführt werden.</p> <p>c. Biopsien sollen danach in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate vorgenommen werden, später bei stabilem Befund alle drei Jahre.</p> | A B A | 4 | EK |
| 5.10. | Wenn die Einschlusskriterien in einem Kriterium nicht mehr erfüllt sind, oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt, soll zu einer Beendigung der Aktiven Überwachung geraten werden. | A | 4 | EK |
| 5.11. | Langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie („Watchful Waiting“) statt kurativer Behandlung soll bei Patienten erörtert werden, die eine mutmaßliche Lebenserwartung unter zehn Jahren haben. | A | 3 | [141-144] |

5.3. Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

5.3.1. Radikale Prostatektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|---------|----------|----------------------|
| 5.12. | Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen. | ST | 1+ | [38; 136; 145-148] |
| 5.13. | Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine prospektiv randomisierte Studie bei Patienten mit klinisch lokal begrenztem Tumor (T1b-T2 N0 M0), einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren gezeigt hat, dass die radikale Prostatektomie signifikant die Häufigkeit einer Progression der Erkrankung, das Risiko von Fernmetastasen, die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität gegenüber „Watchful Waiting“ senkt. | A | 1+ | [136; 146; 147; 147] |
| 5.14. | Die radikale Prostatektomie sollte vor allem bei Prostatakarzinomen eingesetzt werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann. | B | 2+ | [149] |
| 5.15. | Zu den Zielen der radikalen Prostatektomie gehören neben der kompletten Exstirpation der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand der Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der Erektionsfunktion. | ST | 2+,4 | [149]; EK |
| 5.16. | Patienten sollen über die Möglichkeit und Grenzen einer potenzershaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden. | A | 4 | [145]; EK |
| 5.17. | a. Die radikale Prostatektomie soll nur unter Leitung eines erfahrenen Operateurs durchgeführt werden. b. Dies beinhaltet die Durchführung von mindestens 50 Prostatektomien in einer Einrichtung pro Jahr sowie mindestens 25 pro Operateur pro Jahr sowie ein entsprechendes Ausbildungsprogramm. | A ST | 2++ 4 | [150; 151]; EK |

5.3.2. Perkutane Strahlentherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|----------------------------------|
| 5.18. | Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen. | ST | 2+ | [152-156] |
| 5.19. | Durch die 3D-konformale Strahlentherapie ist eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle möglich. Die Dosiserhöhung ist mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden. | ST | 1+ | [154-160] |
| 5.20. | Patienten mit Prostatakarzinom aller Risikogruppen sollen bei Verwendung einer Standardfraktionierung mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy bestrahlt werden. | A | 1++ | [152; 155; 157; 159; 161-167] |
| 5.21. | Der Stellenwert der moderat hypofraktionierten Strahlentherapie ist trotz zahlreicher abgeschlossener Phase-III-Studien nicht abschließend geklärt, da insgesamt keine ausreichend langen Nachbeobachtungszeiten vorliegen. | ST | 1+ | [168-173] |
| 5.22. | <p>a. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie kann unter folgenden Bedingungen erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durchführung mit moderner Technik (IMRT + IGRT) - Fraktionierungsschema entsprechend der Phase-3-Studien, die Nichtunterlegenheit in Effektivität und Spättoxizität gezeigt haben. - Information des Patienten über die möglicherweise erhöhte urogenitale Spättoxizität. <p>b. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei jeder Bestrahlung mit IGRT erfolgen.</p> <p>c. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie in der postoperativen Situation (adjuvante und Salvage-RT) soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.</p> <p>d. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflussgebiete soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.</p> <p>e. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom nicht eingesetzt werden.</p> <p>f. Die extreme Hypofraktionierung soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.</p> | 0 | 1+ | [168-173] |
| | | A | 4 | EK |
| | | A | 4 | EK auf der Basis von: [174; 175] |
| | | A | 4 | EK |
| | | A | 4 | EK auf der Basis von: [176] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|---|
| 5.23. | a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-)und/oder adjuvante hormonablative Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht. | A | 1+ | Neoadjuvant: [177; 178] Neoadjuvant und adjuvant: [179-184] |
| | b. Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer 6-monatigen (neo-) und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie als auch bei einer zwei bis drei Jahre dauernden hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt. | ST | 1+ | |
| | c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell getroffen werden (in Abhängigkeit z. B. von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung) | B | 4 | |
| 5.24. | Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils ist nicht geklärt. | ST | 4 | EK auf der Grundlage von: [185-187] |
| 5.25. | Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutan und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist nicht belegt. | ST | 4 | EK auf der Grundlage von: [159; 188-193] |

5.3.3. Brachytherapie

5.3.3.1. LDR-Brachytherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|--|---|----|-----|----------------|
| 5.26. | Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil. | ST | 2+ | [152; 194-199] |
| Zur LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinoms des mittleren Risikoprofils kann aufgrund der heterogenen Datenlage weiterhin keine Empfehlung gegeben werden (siehe Hintergrundtext 5.26). | | | | |
| 5.27. | Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten. | A | 2+ | [152; 194-198] |
| 5.28. | Die Kombination der LDR-Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie und/oder der hormonablativen Therapie für Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos soll kontrollierten Studien vorbehalten sein. | A | 2+ | [153; 200-209] |

5.3.3.2. HDR-Brachytherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-------|------------|
| 5.29. | Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. | ST | 1+, 3 | [210; 211] |
| 5.30. | a. Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils. b. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt. | ST | 1+, 3 | [210-217] |
| 5.31. | Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden. | A | 3 | [218-220] |

5.3.4. Lymphadenektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|---------|
| 5.32. | Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden. | A | 4 | EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|---|
| 5.33. | Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. | 0 | 4 | EK |
| 5.34. | Je ausgedehnter die Lymphadenektomie durchgeführt wird, desto höher ist die Rate an nodal positiven Befunden. Dies ermöglicht ein exaktes Staging sowie die frühe Einleitung einer adjuvanten Therapie bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen. | ST | 2+ | [221-226] |
| 5.35. | Wird die Lymphadenektomie durchgeführt, so sollten mindestens zehn Lymphknoten entfernt werden. | B | 2+ | [222; 223] |
| 5.36. | Es ist zurzeit nicht gesichert, dass die ausgedehnte Lymphadenektomie ohne adjuvante Maßnahme einen Überlebensvorteil für nodalpositive oder für nodalnegative Patienten bewirkt. Es existieren jedoch Hinweise, dass das progressionsfreie Überleben positiv beeinflusst wird. | ST | 2+ | 1. Satz: [223; 227]; 2. Satz: [223; 228; 229] |

5.3.5. Andere interventionelle Verfahren

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|-----------|
| 5.37. | Die alleinige Hyperthermie soll in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nicht erfolgen. | A | 4 | EK |
| 5.38. | Die HIFU-Therapie ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein experimentelles Verfahren. Die HIFU-Therapie soll nur im Rahmen von prospektiven Studien angewendet werden. | A | 3 | [230-237] |
| 5.39. | Die Kryotherapie ist keine adäquate Behandlungsalternative in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Es liegen keine Studiendaten vor, die einen Einsatz dieses Verfahrens in der Primärtherapie des lokal begrenzten PCa rechtfertigen. | A | 4 | EK |

5.4. Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

5.4.1. Radikale Prostatektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|----------|--------------------------|
| 5.40. | Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom. | ST | 1- bis 3 | [149; 238-262] |
| 5.41. | Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile, sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer Strahlentherapie mit ggf. zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie, aufgeklärt werden. | A | 4 | EK |
| 5.42. | Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils, die eine radikale Prostatektomie wünschen, sollen über das erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. hormonablative Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden. | A | 2+ | [246; 260; 263; 264]; EK |

5.4.2. Primäre perkutane Strahlentherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-------------------------------------|---|
| 5.43. | <p>a. Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung in Kombination mit einer hormonablativen Therapie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.</p> <p>b. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie gegenüber einer alleinigen langfristigen hormonablativen Therapie (Flutamid nach dreimonatiger maximaler Androgenblockade) die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität senkt.</p> <p>c. Die Kombination einer perkutanen Strahlentherapie mit einer hormonablativen Therapie ist einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie überlegen.</p> | ST | <p>1+ bis 4</p> <p>1+</p> <p>1+</p> | <p>[177-179; 182; 238; 241; 245; 265-278]</p> <p>[274]</p> <p>[177; 177; 178; 180-182; 266; 267; 276]</p> |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|--|
| 5.44. | Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer Strahlentherapie mit zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie aufgeklärt werden. | A | 4 | [145]; EK |
| 5.45. | Durch die 3D-konformale Strahlentherapie ist eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle möglich. Die Dosiserhöhung ist mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden. | ST | 1+ | [154-160] |
| 5.46. | Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) [nach ICRU 50] bestrahlt werden. | B | 1+ | [155; 157; 161; 162; 164; 279; 280] |
| 5.47. | a. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablative Therapie erhalten. b. Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens zwei, besser drei Jahre betragen. Hiervon können bis zu sechs Monate neoadjuvant erfolgen. | A | 1+ | [177-180; 182; 265-268; 268-278] |
| 5.48. | Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht geklärt. | ST | 4 | EK auf der Grundlage von: [185; 186; 281; 282] |
| 5.49. | Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutan und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt. | ST | 4 | EK auf der Grundlage von: [159; 188-193] |

5.4.3. HDR-Brachytherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|----------|-----------------|
| 5.50. | Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt. | ST | 1+ bis 3 | [212; 283; 284] |

5.4.4. Lymphadenektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|------------|
| 5.51. | Der kurative Nutzen einer Lymphadenektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt. Die pelvine Lymphadenektomie ist aber die Grundlage für die Entscheidung über eine adjuvante Therapie. | ST | 4 | EK |
| 5.52. | Beim Prostatakarzinom der klinischen Kategorie T3 sollte vor radikaler Prostatektomie eine extendierte pelvine Lymphadenektomie empfohlen werden. | B | 2+ | [285; 286] |

5.4.5. Andere interventionelle Verfahren

5.4.5.1. Stellenwert der HIFU

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|------------|
| 5.53. | HIFU (Hochintensiver Fokussierter Ultraschall) soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden. | A | 3 | [230; 231] |

5.4.5.2. Stellenwert der Kryotherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-------|-----------|
| 5.54. | Kryotherapie soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden. | A | 1+, 3 | [287-289] |

5.4.5.3. Stellenwert der Hyperthermie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|-----------|
| 5.55. | Die Hyperthermie soll keine Anwendung in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms finden. | A | 3 | [290-292] |

5.4.6. Adjuvante perkutane Strahlentherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|---------|
| 5.56. | Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die postoperative Strahlentherapie (60-64 Gy) nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet. (Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 6.2 Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 6.1). | ST | 4 | EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|-----------------|
| 5.57. | a. Patienten mit pT3pN0-Tumoren mit positivem Schnittrand soll eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken ¹ als Option angeboten werden. | A | 1+ | [293-298] |
| | b. Patienten mit pT3-Tumoren und negativem Schnittrand, jedoch anderen Risikofaktoren wie z. B. Samenblaseninfiltration, sollte eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden, wobei der erwartete Effekt geringer ist als bei positivem Schnittrand. | B | 1+ | [293; 296; 299] |
| | c. Patienten mit pT2-Tumoren mit positivem Schnittrand kann eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden. | 0 | 2-3 | [296; 300; 301] |
| | d. Bei jeder der drei Gruppen (a-c) soll bei der Aufklärung über die adjuvante Strahlentherapie die alternative Option der perkutanen Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich genannt werden (siehe Kapitel 6.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs). | A | 0 | EK |

5.5. Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|-------------|
| 5.58. | <ul style="list-style-type: none"> Lokale Behandlungsoptionen für Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen sind die operative Therapie oder die Strahlentherapie. Als systemische Behandlung steht die sofortige oder die verzögerte hormonablativ Therapie zur Verfügung. Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapieverfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich. | ST | 1-3 | [302] |
| 5.59. | Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie von mindestens zwei, besser drei Jahren Dauer durchgeführt werden. | A | 1+ | [184; 265]. |
| 5.60. | Nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante hormonablativ Therapie angeboten werden. | 0 | 4 | EK |

¹ Siehe Ausführungen im Hintergrundtext der Langfassung der Leitlinie, insbesondere Inhalte der Aufklärung.

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|-------------------------------|
| 5.61. | Der kurative Stellenwert der Lymphadenektomie oder der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht geklärt (siehe auch Empfehlungen 5.44 und 5.45). | ST | 1-3 | [185; 186; 281; 282; 303-316] |

5.6. Neoadjuvante und adjuvante hormonablative Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|------------|
| 5.62. | Vor radikaler Prostatektomie soll keine neoadjuvante hormonablative Therapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium durchgeführt werden. | A | 1++ | [317-320] |
| 5.63. | Nach radikaler Prostatektomie soll bei pathohistologisch nachgewiesenem lokal begrenztem Stadium keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden. | A | 1++ | [321-323] |
| 5.64. | a. Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollte vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden. | B | 1+ | [317; 319] |
| | b. Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden. | A | | [321-323] |

| | | | | |
|-------|---|---|----|---|
| 5.65. | a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-) und/oder adjuvante | A | 1+ | neoadjuvant: [177; 178]; neoadjuvant und adjuvant: |
|-------|---|---|----|---|

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|-------------|-----|---|
| | <p>hormonablativ Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.</p> <p>b. Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer sechsmonatigen (neo-) und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie als auch bei einer zwei bis drei Jahre dauernden hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt.</p> <p>c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell getroffen werden (in Abhängigkeit z. B. von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung).</p> | ST B | 1+ | [179-184] |
| 5.66. | Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und mittlerem Risikoprofil kann die neoadjuvante und/oder adjuvante hormonablativ Therapie vor und/oder nach perkutaner Strahlentherapie angewandt werden. | 0 | 1+ | [178; 179; 182; 183; 266; 267; 269; 270; 320; 320; 324] |

5.7. Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|------|--------------------|
| 5.67. | <p>Entscheiden sich Patient und Arzt gegen eine Therapie mit kurativer Intention, soll der Patient über Watchful Waiting mit symptomabhängiger palliativ Intervention und über eine sofortige hormonablativ Therapie aufgeklärt werden. Bestandteil der Aufklärung sollen insbesondere folgende Punkte sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der palliativ Charakter beider Optionen; • die mit einer hormonablativ Therapie verbundenen unerwünschten Wirkungen; • die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige hormonablativ Therapie, aber die uneinheitliche Datenlage bezüglich des Gesamtüberlebens. | A | 1+,4 | [33; 146; 325-332] |
| 5.68. | Entscheidet sich der Patient gegen eine sofortige hormonablativ Therapie, soll bei symptomatischer progredienter Erkrankung in Abhängigkeit von Beschwerden und/oder auf Wunsch behandelt werden (Watchful Waiting). | | EK | |
| 5.69. | Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die eine kurative Therapie ablehnen, kann nach ausführlicher Aufklärung eine hormonablativ Therapie angeboten werden. Die | 0 | 4 | EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|-----------------|
| | Androgendeprivation ist palliativ. | | | |
| 5.70. | Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die eine hormonablativ Therapie erhalten sollen, können mit einer Therapie mit dem Effekt einer Kastration (z. B. bilaterale Orchiektomie, LHRH-Analogon, GnRH-Blocker) oder mit einem geeigneten Antiandrogen behandelt werden. Von den Antiandrogenen ist lediglich für Bicalutamid 150 mg täglich die Äqui-Effektivität mit der Orchiektomie nachgewiesen. | 0 | 1++ | [325; 326; 332] |

6. Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

6.1. Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|--|
| 6.1. | Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge eingesetzt werden. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [329] |
| 6.2. | Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf > 0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv. | ST | 4 | EK auf der Grundlage von: [329; 333-335] |
| 6.3. | Nach alleiniger Strahlentherapie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg von > 2 ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir ein biochemisches Rezidiv. | ST | 4 | EK auf der Grundlage von: [33; 336] |
| 6.4. | Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPE ist nicht erforderlich. | ST | 4 | EK auf der Grundlage von: [38; 337; 338] |
| 6.5. | Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden. | B | 4 | EK auf der Grundlage von: [38; 339; 340] |
| 6.6. | Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach primärer kurativ intendierter Therapie und lokaler Rezidivtherapieoption soll eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv angestrebt werden. Zu diesem Zweck sollen <ul style="list-style-type: none"> • die PSA-Verdopplungszeit; • die Latenzzeit zur primären kurativ intendierten Therapie und • der Gleason-Score herangezogen werden. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [303] |
| 6.7. | Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv sollte bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml keine Knochenszintigraphie durchgeführt werden. | B | 4 | EK |

6.2. Therapie des PSA-Rezidivs

Die folgenden Empfehlungen und Statements beziehen sich auf das als lokal begrenzt eingeschätzte Rezidiv. Bei V. a. auf Fernmetastasierung siehe ab Kapitel 6.3.

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---------|
| 6.8. | Bei Patienten mit PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (siehe Hintergrundinformationen) ist das abwartende Verhalten eine Option. | ST | 4 | EK |

6.2.1. Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|--------|-----|----------------------|
| 6.9. | Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) sollte als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/Nx angeboten werden. | B | 2-3 | [341-343] |
| 6.10. | a. Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml). b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden. | A B | 2-3 | [341; 342; 344; 345] |
| 6.11. | Die Behandlung des persistierenden PSA-Werts (oberhalb des definierten Nullbereichs) nach radikaler Prostatektomie kann nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen. | 0 | 3 | [344; 346-351] |

6.2.2. Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|------------|
| 6.12. | Die Salvageprostatektomie ist eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie, wenn die PSA-Progression mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch eine Metastasierung bedingt ist. Die funktionellen Ergebnisse in Bezug auf Potenz und Kontinenz sind deutlich schlechter als bei primärer Operation. | ST | 2-3 | [340; 352] |
| 6.13. | Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden. | B | 3 | [340] |
| 6.14. | Die Salvageprostatektomie ist nur von erfahrenen Operateuren durchzuführen. | ST | 4 | EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|----------------|
| 6.15. | Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokalrezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden. Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden. | 0 | 3 | [232; 353-355] |

6.2.3. Hormonablative Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|--------------------------------|
| 6.16. | Die hormonablative Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie. | ST | 4 | EK auf der Grundlage von: [38] |

6.3. Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|----------------------|
| 6.17. | Die Möglichkeit der kombinierten Hormon-Chemotherapie hat die Erstlinienbehandlung des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert. | ST | 1+ | [356-358] |
| 6.18. | Bestandteil der Aufklärung über eine Androgendeprivation oder Hormon-Chemotherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein: · der palliative Charakter der Therapie; · Einfluss auf die Lebensqualität; · die unerwünschten Wirkungen. | A | 4 | [325-327; 331; 332] |
| 6.19. | Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen werden. | B | 1+ | [356-358] |
| 6.20. | Entscheidet sich der Patient für eine kombinierte Behandlung aus Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Docetaxelgabe innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Es sollen 6 Zyklen alle drei Wochen in einer Dosierung von 75mg/m ² gegeben werden. | A | 1+ | [325; 326; 332; 359] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|------|----------------------|
| 6.21. | a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden. | A | 1++ | [325-327; 331; 332] |
| | b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen. | 0 | 1++ | [325; 326; 332; 359] |
| | c. Die medikamentöse Androgendeprivation kann als Monotherapie oder als maximale Androgenblockade erfolgen. | 0 | 1++ | [33; 38; 329; 360] |
| | d. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt. | B | 1(+) | [361-363] |
| | e. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden. | 0 | 1(+) | [361-363] |
| 6.22. | Die kombinierte, maximale Androgenblockade kann als Primärtherapie zum Einsatz kommen. | 0 | 1+ | [33; 38; 329; 360] |
| 6.23. | Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten kann die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden. | 0 | 1+ | [38; 145; 364-366] |

6.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|---------|
| 6.24. | Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. | A | 4 | EK |
| 6.25. | Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden. | B | 4 | EK |
| 6.26. | Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden: <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatik • Nebenwirkungen der Therapieoptionen • Patientenpräferenz • Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität • Progressionsdynamik • Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast. | A | 4 | EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|---------|
| 6.27. | Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist. | ST | 4 | EK |
| 6.28. | Patienten mit erhöhtem ECOG-Performance-Status (ECOG \geq 2) oder erniedrigtem Karnofsky-Index (< 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. | ST | 4 | EK |
| 6.29. | Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich. | ST | 4 | EK |
| 6.30. | Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden. | | | EK |

6.4.1. Erstlinientherapie asymptotische oder gering symptomatische Patienten

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|--------------------------------------|
| 6.31. | Patienten mit kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer, progredienter Erkrankung ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen soll ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation angeboten werden. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [367-371]. |
| 6.32. | Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden. | 0 | 4 | EK |
| 6.33. | Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Docetaxel • Sipuleucel-T Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.34-6.36 | A | 1+ | [368-371]. |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|------------|
| 6.34. | Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte Abirateron als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass bisher keine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt wurde. | B | 1+ | [370] |
| 6.35. | Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Docetaxel mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist. | 0 | 1+ | [368; 369] |
| 6.36. | Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung und keinem Nachweis viszeraler Metastasen kann Sipuleucel-T als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Sipuleucel-T zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führt. Es führt aber nicht zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und nicht zu einer biochemischen oder bildgebenden Remission. | 0 | 1+ | [371] |

6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|-----------------|
| 6.37. | Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie mit Docetaxel • Abirateron • Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Kombination von 1. bis 3. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung, siehe auch Empfehlung 6.53 Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.38-6.40. | A | 1+ | [368-370; 372]. |
| 6.38. | Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinientherapie in zwei- oder drei-wöchigen Dosierungsschemata angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Docetaxel mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist. | 0 | 1+ | [368; 369] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|--|
| 6.39. | Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Abirateron als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden. | 0 | 1+ | [370] |
| 6.40. | Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und ossärer Metastasierung kann Radium-223 als Erstlinientherapie angeboten werden. | 0 | 1+ | [372] |
| 6.41. | Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden. | A | 4 | EK |
| 6.42. | Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index < 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) • Bisphosphonate/Denosumab bei ossärer Metastasierung allein oder in Kombination mit 1.-4., siehe auch Empfehlung 6.53 | 0 | 4 | EK auf der Grundlage von [368-370; 372]. |

6.4.3. Zweitlinientherapie

In den Empfehlungen zur Zweitlinientherapie wird nicht zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten unterschieden. Aktuelle Studien schließen beide Patientengruppen ein.

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|-------------|
| 6.43. | <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Enzalutamid • Cabazitaxel • Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Kombination von 1.-4. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung, siehe auch Empfehlung 6.53. <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.44-6.47</p> | A | 1+ | [372-380] |
| 6.44. | <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Abirateron angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p> | 0 | 1+ | [373; 374]. |
| 6.45. | <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Enzalutamid angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p> | 0 | 1+ | [376] |
| 6.46. | <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Cabazitaxel mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist.</p> | 0 | 1+ | [377] |
| 6.47. | <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Radium-223 bei ossären Metastasen angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p> | 0 | 1+ | [372] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|---|
| 6.48. | <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky $<$ 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Enzalutamid • Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) • Kombination von 1.-5. mit Bisphosphonaten/Denosumab bei ossärer Metastasierung, falls noch nicht gegeben | 0 | 4 | EK auf der Grundlage von Literatur zu [38; 329; 381]. |
| 6.49. | <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (s. Empfehlung 6.48) angeboten werden.</p> | A | 4 | EK |

6.5. Therapie von Knochenmetastasen

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|---------------------------------|---------------------------|
| 6.50. | <p>Die Therapie ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlungen 6.32, 6.37, 6.41, 6.43, 6.48). Patienten mit ossären Metastasen soll zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medikamentöse Schmerztherapie • lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 6.51 • operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung) • Bisphosphonat oder Denosumab, siehe Empfehlung 6.53 • Radionuklide, siehe Empfehlung 6.52 | A | bei den jeweiligen Empfehlungen | [372; 378; 380; 382; 383] |
| 6.51. | <p>Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persistierende lokalisierte Knochenschmerzen • drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention) • nach operativer Stabilisierung • erhöhtes Frakturrisiko | A | 1++ | [382] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|----------------|
| 6.52. | Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Die Therapie mit Radium-223 führt bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG \leq 2) ohne Nachweis viszeraler Metastasen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. | 0 | 1+ | [372; 383] |
| 6.53. | Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll der monoklonale Antikörper Denosumab oder als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von Schaden und Nutzen angeboten werden. | A | 1+ | [378; 380] |
| 6.54. | Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden. | A | 3+ | [378; 384]; EK |

6.6. Therapie der tumorbedingten Harnstauung

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|--------|----------|------------------|
| 6.55. | Patienten, die wegen eines hormonaiven Prostatakarzinoms eine Harnstauungsniere haben, sollten primär ausschließlich durch hormonablativ Therapie behandelt werden. | B | 2-3 | [385; 386] |
| 6.56. | a. Patienten mit symptomatischer Harnstauung sollen durch instrumentelle Harnableitung behandelt werden. b. Die Ableitung sollte vorzugsweise perkutan erfolgen, wegen der hohen Versagerquote einer retrograden Sondierung, der häufigen vom unteren Harntrakt ausgehenden Irritationen sowie wegen der nicht optimalen Drainage und der Migrationsgefahr des Stents. | A B | 4 3,4 | [387; 388] EK |
| 6.57. | Vor einer geplanten Harnableitung sollen deren Möglichkeit, die Vorteile und Nachteile sowie die unterschiedlichen Verfahren mit dem Patienten und ggf. mit seinen Angehörigen besprochen werden. | | | EK |
| 6.58. | a. Innerhalb des ersten Monats nach Harnableitung sollen Patienten mehrfach kontrolliert werden (siehe Hintergrundinformation in der Langversion). b. Die weitere Betreuung der Patienten sollte in Form von monatlichen Kontrollen fortgesetzt werden. | A B | 3,4 | [389]; EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|-----------|
| 6.59. | Wird bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und bilateraler Obstruktion die Indikation zur Harnableitung gestellt, soll berücksichtigt werden, dass diese Patienten nur eine geringe Lebenserwartung haben. | A | 2,4 | [390]; EK |

6.7. Supportiv- und Palliativtherapie²

6.7.1. Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen

6.7.1.1. Operation

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|---------|
| 6.60. | Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden: <ul style="list-style-type: none"> • erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 7 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität“; • Inkontinenz: siehe Empfehlungen im Kapitel 7 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität“; • Urethrastrikur: konservative oder operative Behandlung möglich | A | 4 | EK |
| 6.61. | a. Nach Lymphadenektomie soll eine Ultraschalluntersuchung – ggf. plus Dopplerflowmessung – zur Diagnostik von Lymphozelen erfolgen. b. Lymphozelen nach Lymphadenektomie sollen behandelt werden, wenn sie symptomatisch oder gefäßkomprimierend sind. | A | 4 | EK |

6.7.1.2. Strahlentherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|--------|---------|------------------------|
| 6.62. | Eine medikamentöse Prävention strahlentherapeutischer Nebenwirkungen ist derzeit nicht möglich. | ST | 1+,4 | [38]; EK |
| 6.63. | a. Die akute Proktitis kann mit Sucralfat, Butyrat oder Hydrocortison topisch behandelt werden. b. Die Behandlung der Diarrhoe soll symptomatisch erfolgen. | 0 A | 1+ 4 | [391; 392] [38], EK |

² Zur Supportiv- und Palliativtherapie wird auf die entsprechenden aktuellen S3-Leitlinien **Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung** (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>) und **Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen** (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> verwiesen.)

6.7.1.3. Androgenablativ Therapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|---------|
| 6.64. | Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie aufgeklärt werden. | | | EK |

6.7.1.4. Chemotherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|---------|
| 6.65. | Die supportive Behandlung unerwünschter Wirkungen der Chemotherapie soll nach den aktuell vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen durchgeführt werden. | | | EK |

6.7.2. Palliativtherapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|--------|-----|-------------------------------------|
| 6.66. | Das Ziel der Palliativtherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von belastenden Symptomen. Häufige Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom sind Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression und organbezogene Symptome (z. B. Lähmungserscheinungen und Harnverhalt). | ST | 4 | [339; 393] |
| 6.67. | Die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend und frühzeitig besprochen werden. Hierzu gehören: a. Informationen über alle verfügbaren Betreuungsangebote (Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, Hospize). b. Informationen über alle Behandlungsmethoden. c. Erstellung eines umfassenden Behandlungsplans unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen des Patienten. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [394-396] |
| 6.68. | a. Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär erfolgen. b. Dem Patienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungsteam zur Verfügung stehen (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal). | A B | 4 | EK auf der Grundlage von: [38; 394] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|--------------------------------------|
| 6.69. | <p>a. Die medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen soll auf der Basis des Stufenschemas der WHO erfolgen.</p> <p>b. Im Rahmen der palliativen Schmerztherapie sollen auch nichtmedikamentöse physikalische (u. a. Lagerung, Lymphdrainage, aktivierende Pflege) und psychosoziale (psychologischer, ggf. seelsorgerischer Beistand) Maßnahmen erwogen werden.</p> | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [393; 395] |
| 6.70. | Körperliche und psychische Beschwerden wie Angst, Unruhe, Depression, Dyspnoe, Schwäche und Fatigue sollen regelmäßig erhoben werden und es soll eine angemessene Betreuung bzw. Behandlung erfolgen. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [394; 395] |

7. Rehabilitation und Nachsorge

7.1. Rehabilitation nach kurative intendierter Therapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---------|
| 7.1. | Patienten nach lokaler Therapie sollte eine fachspezifische Rehabilitation z. B. in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) angeboten werden. | B | 4 | EK |
| 7.2. | <p>a. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach radikaler Prostatektomie</p> <ul style="list-style-type: none"> • in der Therapie der postoperativen Funktionsstörungen, insbesondere der Harninkontinenz und erektilen Dysfunktion; • in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit; • in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, • soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. <p>b. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach Strahlentherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • in der Therapie der postradiogenen Funktionsstörungen, insbesondere von Funktionsstörungen von Blase und Darm und erektiler Dysfunktion; • in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit; • in der der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, | ST | 4 | EK |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. | | | |
| 7.3. | Die Rehabilitation sollte fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen. | B | 4 | EK |
| 7.4. | Die postoperative Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie soll mit Hilfe multimodaler Konzepte therapiert werden. Im Mittelpunkt des Kontinenztrainings bei Belastungsinkontinenz soll die Physiotherapie stehen. Andere Formen der Inkontinenz sollen evaluiert und ggf. entsprechend behandelt werden. | A | 1+ | [397; 398] |
| 7.5. | a. Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können Phosphodiesterasehemmer, Vakuumerektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) eingesetzt werden. | 0 | 4 | EK auf der Grundlage von: [399] |
| | b. Als supportive Maßnahme zur Behebung der erektilen Dysfunktion sollte zunächst ein PDE-5-Inhibitor eingesetzt werden. Bei Ineffektivität der PDE-5-Inhibitor-Therapie sollten intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) oder Vakuumerektionshilfesysteme unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz erwogen werden. | B | 4 | EK auf der Grundlage von: [399] |
| | c. Eine Überlegenheit der allabendlichen PDE-5-Inhibitoren gegenüber der bedarfsweisen Einnahme bei bilateral nerverhaltend operierten Patienten ist nicht nachgewiesen. | ST | 1-3 | [38; 399-402] |
| 7.6. | Patienten mit Prostatakarzinom sollte im Zuge einer fachspezifischen Rehabilitationsmaßnahme eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung angeboten werden. | B | 4 | EK |

7.2. Nachsorge und Verlaufskontrollen

7.2.1. Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|------------|-----|--|
| 7.7. | a. Asymptomatische Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie sollen innerhalb von zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine Nachsorgeuntersuchung erhalten. b. Bei asymptomatischen Patienten sollten die Untersuchungen innerhalb der ersten zwei Jahre vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und vom 5. Jahr an in jährlichen Intervallen wiederholt werden. | A B | 4 | EK auf der Grundlage von: [38; 329; 339] |
| 7.8. | Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [38; 329; 339] |
| 7.9. | Bei Patienten ohne biochemisches Rezidiv ist die DRU in der Nachsorge des PCa nicht routinemäßig indiziert. | ST | 4 | EK auf der Grundlage von: [38; 329] |
| 7.10. | Bildgebende Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/oder Symptome bestehen. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [339] |

7.2.2. Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|---------------|
| 7.11. | Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern. Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen. | B | 3,4 | [403-405]; EK |

7.2.3. Follow-up unter hormonablativer Therapie

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|--|----|-----|---------------------------------|
| 7.12. | Im Rahmen drei- bis sechsmonatiger Kontrolluntersuchungen unter hormonablativer Therapie sollten eine Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Werts eingesetzt werden. | B | 4 | EK auf der Grundlage von: [339] |
| 7.13. | Über zusätzliche Labordiagnostik (z. B. Hämoglobin-, AP-Bestimmung) sollte individuell und in Abhängigkeit von der klinischen Situation und Symptomatik entschieden werden. | B | 4 | EK auf der Grundlage von: [329] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|-------|---|----|-----|---------------------------------|
| 7.14. | Über Bildgebung zur Verlaufskontrolle soll in Abhängigkeit von Symptomatik und möglichen therapeutischen Konsequenzen entschieden werden. Bei fehlender Symptomatik ist eine bildgebende Diagnostik nicht erforderlich. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [329] |

8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität

8.1. Aufklärung und Beratung

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|--|
| 8.1. | Dem Patienten soll angeboten werden, seine Partnerin/seinen Partner an Aufklärungs- und Beratungsgesprächen teilhaben zu lassen. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [38; 406-409] |
| 8.2. | Im ärztlichen Gespräch soll der Patient über alle in dieser Leitlinie beschriebenen relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf sein körperliches Erscheinungsbild, sein Sexualleben (Impotenz), seine Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des männlichen Selbstverständnisses (Selbstbild) eingegangen werden. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [38; 406; 410-413] |
| 8.3. | Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste des Patienten eruiert und berücksichtigt werden. Wenn ein Patient dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen. | A | 4 | [38; 406; 410-413] |
| 8.4. | Der Patient soll auf die evidenzbasierten Patientenleitlinien zum Prostatakarzinom hingewiesen werden. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [38; 406; 411; 412; 414] |
| 8.5. | Der Patient soll durch ebenso qualifizierte wie allgemeinverständliche Informationen zur Therapieentscheidung befähigt werden. | | | EK |

8.2. Psychosoziale Unterstützung

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|---|
| 8.6. | Standardisierte Fragebögen ermöglichen die Erfassung und Quantifizierung der Lebensqualität. Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Probleme von Prostatakarzinompatienten ist insbesondere das modulare Messverfahren der EORTC geeignet, bestehend aus dem Kernfragebogen QLQ-C30 und dem Prostatamodul QLQ-PR25. Beide Bögen liegen in deutscher Sprache vor und haben einen standardisierten Entwicklungs- und Validierungsprozess durchlaufen. | ST | 4 | EK auf der Grundlage von: [38; 408; 410; 415-417] |

| Nr. | Empfehlungen/Statements | EG | LoE | Quellen |
|------|---|----|-----|--------------------------------------|
| 8.7. | Dem Patienten sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden. | B | 4 | EK |
| 8.8. | Der Patient soll auf die Möglichkeit hingewiesen werden, sich mit einer Selbsthilfegruppe in Verbindung zu setzen. Die Internetseite des Bundesverbandes Prostatakrebs-Selbsthilfe http://www.prostatakrebs-bps.de enthält die Adressen aller bundesdeutschen Prostatakrebs-Selbsthilfegruppen. | A | 4 | EK auf der Grundlage von: [412; 418] |

9. Qualitätsindikatoren

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/weitere Informationen |
|---|---|---|
| QI 1: Befundbericht Stanzbiopsie | | |
| <p>Z: Anzahl Patienten mit Befundbericht mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation und Anzahl Karzinom-positiver Gewebeprobe im Verhältnis zu den entnommenen Stanzen. • Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche /Gesamtstanzzyylinderfläche • Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“. • Angabe des Gesamt-Gleason-Scores. <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und Stanzbiopsie</p> | <p>Empfehlung 4.32</p> <p>Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeprobe. • Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche/Gesamtstanzzyylinderfläche. • Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“. Angabe des Gesamt-Gleason-Scores. • Lymphgefäß- (L) und Venen- (V) Invasion (L0 oder L1, V0 oder V1). • Perineurale Infiltration (Pn0 oder Pn1), <p>wenn beurteilbar, sollen eine Kapsel-infiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum (cT3a) und eine Samenblasen-infiltration (cT3b) angegeben werden.</p> | <p>2009</p> <p>LoE 4, EK auf der Grundlage von: [123-127]</p> |
| QI 2: Befundbericht Lymphknoten | | |
| <p>Z: Anzahl Patienten mit Befundberichten mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN-Kategorie • Zahl befallener LK im Verhältnis zu entfernten LK <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines PCa und Lymphadenektomie</p> | <p>Empfehlung 4.39</p> <p>Es sollen zur Bestimmung der Lymphknoten-kategorie alle Lymphknoten makroskopisch präpariert und dann eingebettet, untersucht und gezählt werden. Die Lymphknoten sollen getrennt nach den angegebenen Regionen beurteilt werden. Nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) festgelegt werden. Die</p> | <p>modifiziert 2014</p> <p>LoE 4, EK</p> |

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/weitere Informationen |
|---|---|---|
| | Gesamtzahl und die Zahl der befallenen Lymphknoten sowie der Durchmesser der größten Metastase soll angegeben werden. | |
| QI 3: Active surveillance | | |
| <p>Z: Anzahl Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und • Gleason-Score ≤ 6 und • cT1 oder cT2a und • Tumor in ≤ 2 Stenzen bei Entnahme von 10-12 Stenzen und • ≤ 50 % Tumor pro Stanze <p>vor Beginn der AS</p> <p>N: Alle Patienten mit der Erstdiagnose eines PCa und Active Surveillance</p> | <p>Empfehlung 5.8</p> <p>a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active-Surveillance) sollen folgende Parameter sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; • Gleason-Score ≤ 6; • cT1 oder cT2a; • Tumor in ≤ 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen • ≤ 50 % Tumor pro Stanze. <p>b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte AS im Rahmen von Studien geprüft werden.</p> | <p>modifiziert 2014</p> <p>LoE 4, EK basierend auf [138-140]</p> |
| QI 4: Strahlentherapie und hormonablativ Therapie bei lokal begrenztem PCa mit hohem Risiko | | |
| <p>Z: Anzahl Patienten mit zusätzlicher neo- und/oder adjuvanter hormonablativ Therapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T1-2 N0 M0 mit hohem Risiko und perkutaner Strahlentherapie</p> | <p>Empfehlung 5.23a</p> <p>Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-) und/oder adjuvante hormonablativ Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.</p> | <p>modifiziert 2011</p> <p>LoE 1+</p> <p>Neoadjuvant: [177; 178]</p> <p>Neoadjuvant und adjuvant: [179-184]</p> |
| Anmerkungen: Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score = 8 oder cT-Kategorie 2c | | |
| QI 5: LDR bei lokalbegrenztem PCa mit hohem Risiko | | |
| <p>Z: Anzahl Patienten mit LDR Monotherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit</p> | <p>Empfehlung 5.27</p> <p>Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos</p> | <p>2011</p> <p>LoE 2+</p> |

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/weitere Informationen |
|--|---|---|
| Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T1-2 N0 M0 mit hohem Risiko | sollen keine LDR-Monotherapie erhalten. | [152; 194-198] Qualitätsziel: keine LDR-Monotherapie |
| Anmerkungen: Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score = 8 oder cT-Kategorie 2c | | |
| QI 6: Strahlentherapie und hormonablative Therapie bei lokal fortgeschrittenem PCa | | |
| Z: Anzahl Patienten mit zusätzlicher hormonablativer Therapie N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinom T3-4 N0 M0 und perkutaner Strahlentherapie | Empfehlung 5.47 a. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablative Therapie erhalten. b. Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens zwei, besser drei Jahre betragen. Hiervon können bis zu sechs Monate neoadjuvant erfolgen.. | modifiziert 2011 LoE 1+ Neoadjuvant: [177; 178; 266-268; 273] Adjuvant: [179; 180; 182; 268-270; 275] zusätzlich: [265; 271; 272; 274; 276-278] |
| QI 7: Strahlentherapie und hormonablative Therapie bei PCa mit Lymphknotenmetastasen | | |
| Z: Anzahl Patienten mit zusätzlicher hormonablativer Therapie N: Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom mit histolog. gesicherten Lymphknotenmetastasen und perkutaner Strahlentherapie | Empfehlung 5.59 Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie von mindestens zwei, besser drei Jahren Dauer durchgeführt werden. | 2009 LoE 1+ [184; 265] |
| QI 8: Salvage-Radiotherapie bei rezidiertem PCa | | |
| Z: Anzahl Patienten mit Beginn der SRT und bei PSA < 0,5 ng/ml N: Alle Patienten Z.n. RPE und PSA-Rezidiv und SRT | Empfehlung 6.10 a. Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml). SRT = Salvage-Radiotherapie | 2009 LoE 2-3 [341; 342; 344; 345] |
| QI 9: Prävention von Kieferosteonekrosen | | |
| Z: Anzahl Patienten mit zahnärztlicher Untersuchung | Empfehlung 6.54 Zur Prävention von | modifiziert 2014 LoE 3+ |

| Qualitätsindikator | Referenz Empfehlung | Evidenzgrundlage/weitere Informationen |
|---|---|--|
| vor Beginn der Therapie N: Alle Patienten mit PCa und Bisphosphonat o. Denosumab-Therapie | Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> • eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung • sowie eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden | Literatur: [378; 384] EK |

10. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe 2006-2016 | 7 |
| Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN..... | 68 |
| Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung..... | 69 |

11. Anlagen

11.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 2 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

| Grad | Beschreibung |
|------|--|
| 1++ | Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias) |
| 1+ | Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias) |
| 1- | Metaanalysen, Systematische Übersichten, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias) |
| 2++ | Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist |
| 2+ | Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist |
| 2- | Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist |
| 3 | Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien |
| 4 | Expertenmeinung |

Anmerkung: Ein Evidenzlevel 2+ -3 wurde vergeben bei Fallserien, bei denen multivariate Analysen vorlagen.

11.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt. Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt. Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrunde

liegenden Studien auch die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaße, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag und ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt.

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A | Starke Empfehlung | soll |
| B | Empfehlung | sollte |
| 0 | Empfehlung offen | kann |

11.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

11.4. Expertenkonsens (EK)

Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Der Begriff ‚Expertenkonsens‘ ersetzt den in den bisherigen Versionen der Leitlinie genutzten Begriff ‚Good Clinical Practice‘ (GCP).

12. Literatur

1. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. 6th ed. Berlin: RKI; 2008.
2. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15(1):3866–71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396>.
3. Beske F, Becker E, Katalinic A, et al. Gesundheitsversorgung 2050 – Prognose für Deutschland und Schleswig–Holstein. Kiel: IGSF; 2007.
4. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ, et al. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J* 2003;79(936):575–80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612600>.
5. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095–101 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870412>.
6. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894–903 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673715>.
7. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91(9):789–94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780833>.
8. Taylor ML, Mainous AG, III, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005;37(7):506–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988645>.
9. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 1999;80(7):930–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362098>.
10. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(11):1451–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>.
11. Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, et al. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl* 2002;23(6):922–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399540>.
12. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3793–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360543>.
13. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2351–61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>.

14. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2348–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634413>.
15. Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2085–98 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126525>.
16. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2003;349(3):215–24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>.
17. Thompson IM, Lucia MS, Redman MW, et al. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2007;178(1):107–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499284>.
18. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, et al. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD007091 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425978>.
19. Kramer BS, Hagerty KL, Justman 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(9):1502–16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>.
20. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11(8):725–32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634>.
21. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981–90 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417251.
22. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):125–32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228146>, DOI: 10.1093/jnci/djr500.
23. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454449>.
24. Labrie F, Candas B, Cusan L, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004;59(3):311–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042607>.
25. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004720 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>, DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.

26. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(11):917–29
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12458993>.
27. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(2):95–101
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12665174>.
28. Auvinen A, Maattanen L, Finne P, et al. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. *Int J Cancer* 2004;111(6):940–3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300807>.
29. Candas B, Cusan L, Gomez JL, et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000;45(1):19–35
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960839>.
30. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, et al. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 2007;96(1):56–60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213825>.
31. McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, et al. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen* 2006;13(2):102–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792835>.
32. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011;117(6):1210–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960520>, DOI: 10.1002/cncr.25568.
33. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2007.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2007. Fort Washington: NCCN; 2007.
35. Turkeri L, Tarcan T, Biren T, et al. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Br J Urol* 1995;76(2):184–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545063>.
36. Renfer LG, Schow D, Thompson IM, et al. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *Journal of Urology* 1995;154(4):1390–1
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658544>.
37. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *Journal of Urology* 1989;142(1):71–4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659827>.
38. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008 [cited: 2011 Jan 27]. Available from: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>

39. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *Journal of Urology* 2006;175(5):1605–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>.
40. NHS Cancer Screening Programmes. Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. PCRMP Guide No 1. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2006.
41. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, et al. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(6):1270–86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>.
42. Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology* 2007;69(3):520–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382157>.
43. Richman JM, Carter HB, Hanna MN, et al. Efficacy of periprostatic local anesthetic for prostate biopsy analgesia: a meta-analysis. *Urology* 2006;67(6):1224–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765183>.
44. Tiong HY, Liew LC, Samuel M, et al. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(2):127–36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211441>.
45. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, et al. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *Journal of Urology* 2001;166(3):866–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490235>.
46. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, et al. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998;51(5):749–57 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610588>.
47. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *Journal of Urology* 1995;154(4):1295–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544835>.
48. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999;16(6):621–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625141>.
49. Philip J, Dutta RS, Ballal M, et al. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU Int* 2005;95(7):969–71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839915>.
50. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, et al. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(1):205–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9648790>.

51. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):623–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701599>.
52. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, et al. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol* 2009;10(3):244–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412512>.
53. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, et al. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52(1):24–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373822>.
54. Aigner F, Pallwein L, Mitterberger M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography using cadence-contrast pulse sequencing technology for targeted biopsy of the prostate. *BJU Int* 2009;103(4):458–63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021610>.
55. Colleselli D, Bektic J, Schaefer G, et al. The influence of prostate volume on prostate cancer detection using a combined approach of contrast-enhanced ultrasonography-targeted and systematic grey-scale biopsy. *BJU Int* 2007;100(6):1264–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850369>.
56. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *Prostate* 2007;67(14):1537–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705242>.
57. Tang J, Yang JC, Li Y, et al. Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2007;26(12):1671–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029918>.
58. Taymoorian K, Thomas A, Slowinski T, et al. Transrectal broadband-Doppler sonography with intravenous contrast medium administration for prostate imaging and biopsy in men with an elevated PSA value and previous negative biopsies. *Anticancer Res* 2007;27(6C):4315–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214038>.
59. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, et al. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research coordination project. *Eur Urol* 2008;54(5):982–92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18584944>.
60. Yang JC, Tang J, Li J, et al. Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Acad Radiol* 2008;15(10):1291–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790401>.
61. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DF. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol* 2002;57(11):1014–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409113>.
62. Eggert T, Khaled W, Wenske S, et al. Stellenwert der Elastographie in der klinischen Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms. Vergleich von Detektionsraten der B-Modus-Sonographie und der elastographieunterstützten systematischen 10fach-Biopsie. *Der Urologe Ausg A* 2008;47(9):1212–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704361>.

63. Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, et al. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ultrasound Med Biol* 2008;34(7):1025–32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18255215>.
64. König K, Scheipers U, Pesavento A, et al. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *Journal of Urology* 2005;174(1):115–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947593>.
65. Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, et al. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(6):394–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359330>.
66. Nelson ED, Slotoroff CB, Gomella LG, et al. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology* 2007;70(6):1136–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158034>.
67. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(6):1354–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374470>.
68. Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, et al. The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. *Int J Clin Oncol* 2007;12(4):250–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701002>.
69. Braeckman J, Autier P, Garbar C, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(3):293–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922870>.
70. Braeckman J, Autier P, Soviany C, et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int* 2008;102(11):1560–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710457>.
71. Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int* 2009;103(6):730–3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154475>.
72. Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol* 2009;19(3):770–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925403>.
73. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, et al. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(1):65–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752886>.
74. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men

- with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1875–83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197480>.
75. Gayet M, van der Aa A, Beerlage HP, et al. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)–fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review. *BJU Int* 2016;117(3):392–400 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237632>, DOI: 10.1111/bju.13247.
76. Wu J, Ji A, Xie B, et al. Is magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy better than systematic prostate biopsy? An updated meta- and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2015;6(41):43571–80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498362>, DOI: 10.18632/oncotarget.6201.
77. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging–Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015;68(1):8–19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454618>, DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.026.
78. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging–targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound–guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):438–50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312>, DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.037.
79. Seitz M, Shukla–Dave A, Bjartell A, et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(4):801–14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185981>.
80. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urol Oncol* 2011; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388835>.
81. Manikandan R, Qazi HA, Philip J, et al. Routine use of magnetic resonance imaging in the management of T(1c) carcinoma of the prostate: is it necessary? *J Endourol* 2007;21(10):1171–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949319>.
82. Nogueira L, Wang L, Fine SW, et al. Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2–weighted MRI. *Urology* 2010;75(2):472–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643467>.
83. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255(1):89–99 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308447>.
84. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology* 2009;251(1):122–33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332850>.

85. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *Journal of Urology* 2004;171(6 Pt 1):2122–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770>.
86. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, et al. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int* 2006;76(3):209–12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601380>.
87. Ishizuka O, Tanabe T, Nakayama T, et al. Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan. *Int J Urol* 2005;12(8):728–32
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174046>.
88. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387>, DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.
89. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2016;195(5):1436–43
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26682756>, DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.025.
90. Budaus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, et al. Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69(3):393–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116958>, DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.010.
91. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, et al. Prospective Evaluation of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Prostate Cancer. *BJU Int* 2016;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207581>, DOI: 10.1111/bju.13540.
92. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, et al. Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810345>, DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.051.
93. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(4):788–93
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>.
94. Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2006;175(3 Pt 1):939–44
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587>.

95. Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007;52(2):436–44
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010505>.
96. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12(9):2294–302
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195484>.
97. Soulie M, Aziza R, Escourrou G, et al. Assessment of the risk of positive surgical margins with pelvic phased-array magnetic resonance imaging in patients with clinically localized prostate cancer: a prospective study. *Urology* 2001;58(2):228–32
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489708>.
98. Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, et al. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 2004;64(1):101–5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245944>.
99. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):743–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498101>.
100. Park BK, Kim B, Kim CK, et al. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(4):534–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17882027>.
101. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with Ga-PSMA-HBED-CC than with F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993315>, DOI: 10.1007/s00259-016-3366-9.
102. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(1):34–41
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404016>, DOI: 10.1007/s00259-015-3188-1.
103. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med* 2015;56(8):1185–90
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112024>, DOI: 10.2967/jnumed.115.160382.
104. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11–20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072344>, DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.
105. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation

- treatment. *BJU Int* 2016;117(5):732–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683282>, DOI: 10.1111/bju.13397.
106. Shakespeare TP. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol* 2015;10:233 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582424>, DOI: 10.1186/s13014-015-0548-8.
107. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>.
108. Wittekind C, Klimpfing M, Sobin LH. *TNM-Atlas*. 5th ed. Berlin: Springer; 2011.
109. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *Journal of Urology* 2006;175(3 Pt 1):820–34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>.
110. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1201–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096410>.
111. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *Journal of Urology* 2005;173(1):70–2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>.
112. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, et al. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Res* 1985;45(8):3663–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2410099>.
113. Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31(1):11–24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186379>.
114. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, et al. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1161–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218572>.
115. Wernert N, Seitz G, Achtstatter T. Immunohistochemical investigation of different cytokeratins and vimentin in the prostate from the fetal period up to adulthood and in prostate carcinoma. *Pathol Res Pract* 1987;182(5):617–26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446293>.
116. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. *World Health Organisation Classification for Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Pr.; 2004.
117. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(9):1184–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931964>.

118. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1997;28(2):143–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023393>.
119. Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, et al. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *Journal of Urology* 1995;154(2 Pt 1):347–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541850>.
120. Gospadarowicz MK, (ed.). *Urologische Tumoren: Prostata*. In: Wittekind C, Meyer HJ, editors. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7th ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2010. p. 229–33.
121. Renshaw AA. Adequate tissue sampling of prostate core needle biopsies. *Am J Clin Pathol* 1997;107(1):26–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8980363>.
122. Brat DJ, Wills ML, Lecksell KL, et al. How often are diagnostic features missed with less extensive histologic sampling of prostate needle biopsy specimens? *Am J Surg Pathol* 1999;23(3):257–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078914>.
123. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;(216):20–33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>.
124. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *Journal of Urology* 2002;167(2 Pt 1):516–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>.
125. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *Journal of Urology* 2003;170(5):1792–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532778>.
126. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, et al. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):394–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104304>.
127. Pan CC, Potter SR, Partin AW, et al. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):563–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757404>.
128. Dhom G, Degro S. Therapy of prostatic cancer and histopathologic follow-up. *Prostate* 1982;3(6):531–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7155986>.
129. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996;20(3):286–92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772781>.
130. Newman AJ, Jr., Graham MA, Carlton CE, Jr., et al. Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: importance of evaluating every chip. *J Urol* 1982;128(5):948–50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6184491>.

131. Murphy WM, Dean PJ, Brasfield JA, et al. Incidental carcinoma of the prostate. How much sampling is adequate? *Am J Surg Pathol* 1986;10(3):170–4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3513636>.
132. Martino P, Palazzo S, Battaglia M, et al. Incidental prostatic cancer: repeat TURP or biopsy? *Urol Int* 2004;73(3):193–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539835>.
133. Höfler H. Empfehlungen zur Organ-/Gewebeentnahme und Gewebeasservierung für Forschung und Lehre. *Pathologe* 2004;25(4):259–61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164221>.
134. Nationaler Ethikrat. Biobanken für die Forschung. Stellungnahme. Berlin: Nationaler Ethikrat; 2004.
135. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>, DOI: 10.1056/NEJMoa1113162.
136. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;364(18):1708–17
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>, DOI: 10.1056/NEJMoa1011967.
137. Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2011;(204):1–341
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126653>.
138. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(32):8165–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278468>.
139. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55(6):1321–30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286302>.
140. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(1):126–31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860>.
141. Parker C. The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: the case for conservative management. *BJU Int* 2005;96(7):952–3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225505>.
142. Aus G, Robinson D, Rosell J, et al. Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer* 2005;103(5):943–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651057>.
143. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997;349(9056):906–10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093251>.

144. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, et al. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* 1998;82(2):342–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445192>.
145. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2011.
146. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144–54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>.
147. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update (confirmed 2009). *J Urol* 2007;177(6):2106–31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297>.
148. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2005;352(19):1977–84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698>.
149. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16093984>.
150. Nuttall M, van der MJ, Phillips N, et al. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2145–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538220>.
151. Hollenbeck BK, Dunn RL, Miller DC, et al. Volume-based referral for cancer surgery: informing the debate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(1):91–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194909>.
152. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25–33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>.
153. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316–81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303499>, DOI: 10.1080/02841860410030661.
154. Dearnaley DP, Hall E, Jackson C, et al. Phase III Trial of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: side effects and PSA control. [Abstract]. *Br J Cancer* 2001;85(Suppl 1):15.
155. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475–87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>.
156. Morris DE, Emami B, Mauch PM, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):3–19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850897>.

157. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67–74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>.
158. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499>.
159. Zietman AL, Bae K, Slater JD, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(7):1106–11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124169>.
160. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1310–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493642>.
161. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1151–61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414208>.
162. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>.
163. Zapatero A, Valcarcel F, Calvo FA, 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(27):6561–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170164>.
164. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. 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(5):1405–18 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743>.
165. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, et al. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose escalation trial. *Radiother Oncol* 2010;96(1):13–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227123>.
166. Al-Mamgani A, van Putten WL, van der Wielen GJ, et al. Dose Escalation and Quality of Life in Patients With Localized Prostate Cancer Treated With Radiotherapy: Long-Term Results of the Dutch Randomized Dose-Escalation Trial (CKTO 96–10 Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1004–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421153>.
167. Beckendorf V, Guerif S, Le PE, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1056–65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>.

168. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1047-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115>, DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
169. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1605-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522334>, DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00280-6.
170. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34(20):2325-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935>, DOI: 10.1200/JCO.2016.67.0448.
171. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, 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(4):464-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968359>, DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00567-7.
172. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):274-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287>, DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70482-6.
173. Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1061-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116>, DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30070-5.
174. Cozzarini C, Fiorino C, Deantoni C, et al. Higher-than-expected severe (Grade 3-4) late urinary toxicity after postprostatectomy hypofractionated radiotherapy: a single-institution analysis of 1176 patients. *Eur Urol* 2014;66(6):1024-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24985964>, DOI: 10.1016/j.eururo.2014.06.012.
175. Lewis SL, Patel P, Song H, et al. Image Guided Hypofractionated Postprostatectomy Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(3):605-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867889>, DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.025.
176. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(4):683-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171903>, DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.009.
177. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01

- randomised trial. Lancet Oncol 2011;12(5):451–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>.
178. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2005;6(11):841–50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257791>.
179. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 2002;360(9327):103–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>.
180. Bolla M, Van TG, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 2010;11(11):1066–73
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>.
181. Lawton CA, Winter K, Grignon D, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85–31. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005;23(4):800–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>.
182. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1285–90
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>.
183. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 2008;299(3):289–95
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>.
184. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92–02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008;26(15):2497–504
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>.
185. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 2007;25(34):5366–73
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>.
186. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, III, 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(3):646–55
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>.

187. Morikawa LK, Roach M, III. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):6–16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481721>.
188. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (3. Update-Recherche). 2008 [cited: 2011 Jul 05]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf
189. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, et al. Brachytherapy & Proton Beam Therapy for treatment of clinically-localized, low-risk prostate cancer. Institute for Clinical and Economic Review. Final Appraisal Document. 2008 Available from: <http://www.icer-review.org/index.php/Download-document/43-Executive-Summary-Brachytherapy-and-Proton-Beam-Therapy-for-Treatment-of-Clinically-Localized-Low-Risk-Prostate-Cancer.html>
190. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, et al. Multi-Institutional Phase II Study of Proton Beam Therapy for Organ-Confined Prostate Cancer Focusing on the Incidence of Late Rectal Toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832180>.
191. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, et al. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med* 2009;151(8):556–65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>.
192. Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, et al. Early Outcomes from Three Prospective Trials of Image-guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):213–21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093164>, DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.024.
193. Brada M, Pijls-Johannesma M, De RD. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J* 2009;15(4):319–24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672149>.
194. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;57(3):263–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104883>.
195. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>.
196. D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003;62(6):1063–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665356>.
197. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4(1):34–44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737905>.

198. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):517–22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080594>.
199. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009;327945 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730753>.
200. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57(3):315–21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892>.
201. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):789–99 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386635>.
202. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2005;173(5):1562–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>.
203. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Influence of body mass index on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2005;65(1):95–100 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667872>.
204. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, et al. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;57(3):273–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104885>.
205. Singh AM, Gagnon G, Collins B, et al. Combined external beam radiotherapy and Pd-103 brachytherapy boost improves biochemical failure free survival in patients with clinically localized prostate cancer: results of a matched pair analysis. *Prostate* 2005;62(1):54–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389809>.
206. Jani AB, Feinstein JM, Pasciak R, et al. Role of external beam radiotherapy with low-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer. *Urology* 2006;67(5):1007–11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635512>.
207. Valakh V, Kirichenko A, Miller R, et al. Combination of IG-IMRT and permanent source prostate brachytherapy in patients with organ-confined prostate cancer: GU and GI toxicity and effect on erectile function. *Brachytherapy* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030319>.
208. Stock RG, Yalamanchi S, Hall SJ, et al. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *Journal of Urology* 2010;183(2):546–50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006854>.
209. Koontz BF, Chino J, Lee WR, et al. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2009;8(2):191–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433320>.

210. Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, et al. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1322–31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029788>.
211. Galalae RM, Martinez A, Mate T, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1048–55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001244>.
212. Deger S, Boehmer D, Roigas J, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47(4):441–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774239>.
213. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, et al. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1306–16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817332>.
214. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):81–90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>.
215. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol* 2006;182(3):135–41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520907>.
216. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84(2):114–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>.
217. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1192–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718316>.
218. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *Journal of Urology* 2004;171(3):1098–104 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>.
219. Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, et al. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):416–23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879929>.
220. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a

- phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):675–81
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020563>.
221. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *Journal of Urology* 2002;168(2):514–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>.
222. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;49(6):1019–26
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530933>.
223. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68(1):121–5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>.
224. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol* 2007;178(1):120–4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499306>.
225. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, et al. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of < or =10 ng/mL and biopsy Gleason score of < or =6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;97(6):1173–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686707>.
226. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, et al. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007;177(3):916–20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>.
227. DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ, et al. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *Journal of Urology* 2005;173(4):1121–5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758719>.
228. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2004;172(5 Pt 1):1840–4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540734>.
229. Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, et al. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology* 2004;63(3):528–31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028451>.
230. Rebillard X, Soulie M, Chartier-Kastler E, et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;101(10):1205–13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325057>.
231. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer—a review. *Eur Urol* 2006;50(5):927–34
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>.

232. Warmuth M, Johansson T. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Systematic Review. Decision Support Document Nr. 037. 2010 [cited: 2011 Mae 14]. Available from: http://eprints.hta.lbg.ac.at/887/1/DSD_37.pdf
233. Lukka H, Waldron T, Chin J, et al. High-intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: a Systematic Review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932728>.
234. Netsch C, Pfeiffer D, Gross AJ. Development of bladder outlet obstruction after a single treatment of prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: experience with 226 patients. J Endourol 2010;24(9):1399–403 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804429>.
235. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, et al. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. Eur Urol 2010;58(4):559–66 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619958>.
236. Shoji S, Nakano M, Nagata Y, et al. Quality of life following high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: a prospective study. Int J Urol 2010;17(8):715–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529139>.
237. Li LY, Lin Z, Yang M, et al. Comparison of penile size and erectile function after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer: a prospective pilot study. J Sex Med 2010;7(9):3135–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233294>.
238. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. Jpn J Clin Oncol 2006;36(12):789–93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082219>.
239. White WM, Sadetsky N, Waters WB, et al. Quality of life in men with locally advanced adenocarcinoma of the prostate: an exploratory analysis using data from the CaPSURE database. J Urol 2008;180(6):2409–13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930270>.
240. Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. Journal of Urology 2006;176(2):564–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890>.
241. Edamura K, Saika T, Senoh T, et al. Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute. Acta Med Okayama 2005;59(5):195–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286958>.
242. Fletcher SG, Mills SE, Smolkin ME, et al. Case-matched comparison of contemporary radiation therapy to surgery in patients with locally advanced prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66(4):1092–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965872>.
243. Hachiya T, Akakura K, Saito S, et al. A retrospective study of the treatment of locally advanced prostate cancer by six institutions in eastern and north-eastern Japan. BJU Int 2005;95(4):534–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705075>.

244. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006;106(12):2603–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>.
245. Saito T, Kitamura Y, Komatsubara S, et al. Outcomes of locally advanced prostate cancer: a single institution study of 209 patients in Japan. *Asian J Androl* 2006;8(5):555–61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847528>.
246. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>.
247. Namiki S, Tochigi T, Ishidoya S, et al. Long-term quality of life following primary treatment in men with clinical stage T3 prostate cancer. *Qual Life Res* 2011;20(1):111–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680687>.
248. Amling CL, Leibovich BC, Lerner SE, et al. Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. *Semin Urol Oncol* 1997;15(4):215–21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9421448>.
249. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, et al. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology* 2006;67(6):1253–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678888>.
250. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109(7):1273–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165>.
251. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385–90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>.
252. Ham WS, Park SY, Rha KH, et al. Robotic radical prostatectomy for patients with locally advanced prostate cancer is feasible: results of a single-institution study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19(3):329–32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19397390>.
253. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>.
254. Hsu CY, Wildhagen MF, Van Poppel H, et al. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2010;105(11):1536–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912180>.
255. Isorna Martinez de la Riva, Belon Lopez-Tomasety J, Marrero DR, et al. Prostatectomia radical como monoterapia en el cancer de prostata localmente avanzado T3a: 12 anos de seguimiento. *Arch Esp Urol* 2004;57(7):679–92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>.
256. Mearini L, Zucchi A, Costantini E, et al. Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced NOMO prostate cancer. *Urol Int* 2010;85(2):166–72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558980>.

257. Patel VR, Palmer KJ, Coughlin G, et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. *J Endourol* 2008;22(10):2299–305 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837657>.
258. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, et al. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109. *J Urol* 2002;168(5):2016–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394698>.
259. Sciarra A, Gentile V, Voria G, et al. Role of radical retropubic prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer: the influence of Gleason score 8–10. *Urol Int* 2003;70(3):186–94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660455>.
260. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, et al. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38(4):372–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025373>.
261. Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, et al. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int* 2009;103(9):1173–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040530>.
262. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(5):950–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950521>.
263. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007;69(6):1170–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>.
264. Van Poppel H, Vekemans K, Da PL, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006;42(8):1062–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>.
265. Bolla M, de Reijke TM, van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2009;360(24):2516–27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>.
266. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86–10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1243–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483335>.
267. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2–T3 prostate cancer. *Journal of Urology* 2004;171(3):1137–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767287>.
268. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006019 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>.

269. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, et al. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(6):1085–91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133327>.
270. Tyrrell CJ, Payne H, See WA, et al. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiother Oncol* 2005;76(1):4–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145740>.
271. Granfors T, Modig H, Damber JE, et al. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *Journal of Urology* 2006;176(2):544–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813885>.
272. See WA, Tyrrell CJ. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132 Suppl 1:S7–16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>.
273. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):9–17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>.
274. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>.
275. Shelley MD, Kumar S, Coles B, et al. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):540–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493624>.
276. Roach M, III, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585–91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>.
277. Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, et al. Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer* 2010;10:675 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143897>.
278. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115(15):3446–56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484790>.
279. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1415–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952647>.
280. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):980–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495377>.

281. Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, et al. Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate--analysis of RTOG 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(3):345-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3514555>.
282. Asbell SO, Martz KL, Shin KH, et al. Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06, a phase III study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):769-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531360>.
283. Deger S, Boehmer D, Turk I, et al. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002;41(4):420-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074814>.
284. Kalkner KM, Wahlgren T, Ryberg M, et al. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. *Acta Oncol* 2007;46(7):909-17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917823>.
285. Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *Journal of Urology* 2002;167(4):1681-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>.
286. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol* 1997;158(5):1891-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334624>.
287. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, et al. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005010 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636783>.
288. Chin JL, Ng CK, Touma NJ, et al. Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C-T3B prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11(1):40-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579613>.
289. Cohen JK, Miller RJ, Jr., Ahmed S, et al. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71(3):515-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342200>.
290. Tilly W, Gellermann J, Graf R, et al. Regional hyperthermia in conjunction with definitive radiotherapy against recurrent or locally advanced prostate cancer T3 pN0 M0. *Strahlenther Onkol* 2005;181(1):35-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660191>.
291. Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, et al. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. *Int J Hyperthermia* 2007;23(5):451-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701536>.
292. Algan O, Fosmire H, Hynynen K, et al. External beam radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89(2):399-403 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918172>.

293. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>.
294. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, et al. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol* 2008;180(6):2453–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930488>.
295. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>.
296. van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4178–86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878474>.
297. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(18):2924–30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>.
298. Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, et al. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(1):112–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165645>.
299. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296(19):2329–35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>.
300. Collette L, Van Poppel H, Bolla M, et al. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). *Eur J Cancer* 2005;41(17):2662–72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16223581>.
301. Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE, et al. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *Journal of Urology* 2000;163(4):1178–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737490>.
302. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. *Cancer* 2006;106(12):2531–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700035>.
303. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>.

304. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *Journal of Urology* 2003;169(3):849–54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>.
305. Catalona WJ, Miller DR, Kavoussi LR. Intermediate-term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1988;140(3):540–3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3411669>.
306. Aristizabal SA, Steinbronn D, Heusinkveld RS. External beam radiotherapy in cancer of the prostate. The University of Arizona experience. *Radiother Oncol* 1984;1(4):309–15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6505267>.
307. Bagshaw MA, Pistenma DA, Ray GR, et al. Evaluation of extended-field radiotherapy for prostatic neoplasm: 1976 progress report. *Cancer Treat Rep* 1977;61(2):297–306 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/872133>.
308. Higgins GS, McLaren DB, Kerr GR, et al. Outcome analysis of 300 prostate cancer patients treated with neoadjuvant androgen deprivation and hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):982–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750310>.
309. Liu M, Pickles T, Agranovich A, et al. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):59–67 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697421>.
310. McGowan DG. The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(10):1333–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7319858>.
311. Nakamura K, Mizowaki T, Imada H, et al. External-beam radiotherapy for localized or locally advanced prostate cancer in Japan: a multi-institutional outcome analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(3):200–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304950>.
312. Pan CC, Kim KY, Taylor JM, et al. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1139–45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128113>.
313. Ploysongsang SS, Aron BS, Shehata WM. Radiation therapy in prostate cancer: whole pelvis with prostate boost or small field to prostate? *Urology* 1992;40(1):18–26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1621308>.
314. Rosen E, Cassady JR, Connolly J, et al. Radiotherapy for prostate carcinoma: the JCRT experience (1968–1978). II. Factors related to tumor control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(4):723–30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3980269>.
315. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, et al. Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1055–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869229>.
316. Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, et al. Stage C adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer* 1987;60(7):1489–99 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3113715>.

317. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90(6):561–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230618>.
318. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2003;170(3):791–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913699>.
319. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, et al. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2–3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000;38(6):706–13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111188>.
320. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006018.
321. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>.
322. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45(3):267–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036669>.
323. McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247–54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>.
324. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):821–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315996>.
325. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group–6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(6):441–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130095>.
326. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868–76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>.
327. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79(2):235–46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>.
328. Parker MC, Cook A, Riddle PR, et al. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985;57(6):724–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>.

329. Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.
330. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Journal of Urology* 2000;163(6):1743–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>.
331. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2007;99(6):1383–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346269>.
332. Wilt TJ, air B, MacDonald R, et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003506 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>, DOI: 10.1002/14651858.
333. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *Journal of Urology* 2001;165(4):1146–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>.
334. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3973–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>.
335. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003;61(2):365–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597949>.
336. Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965–74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>.
337. Foster LS, Jajodia P, Fournier G, Jr., et al. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1993;149(5):1024–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>.
338. Fowler JE, Jr., Brooks J, Pandey P, et al. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1995;153(3 Pt 2):1011–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>.
339. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2009.
340. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, et al. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007;110(7):1417–28 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>.
341. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046649>.

342. Jerezek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;84(2):197-215 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532494>.
343. Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP, et al. Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(1):88-94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400368>.
344. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2035-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>.
345. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):972-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954710>.
346. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, 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(4):1009-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>.
347. Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2001;59(1):51-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295206>.
348. Coetzee LJ, Hars V, Paulson DF. Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology* 1996;47(2):232-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607240>.
349. Garg MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S, et al. Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. *Urology* 1998;51(6):998-1002 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609639>.
350. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, et al. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):731-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240639>.
351. Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, et al. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):327-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308935>.
352. Heidenreich A, Richter S, Thuer D, et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010;57(3):437-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>.
353. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment

- option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(3):640–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508188>.
354. Berge V, Baco E, Karlsen SJ. A prospective study of salvage high-intensity focused ultrasound for locally radiorecurrent prostate cancer: early results. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44(4):223–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350272>.
355. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, et al. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int* 2008;102(7):786–92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564135>.
356. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>, DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
357. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373(8):737–46
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>, DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
358. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>, DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
359. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(12):1596–605
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>.
360. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170>.
361. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1261–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418>, DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2895.
362. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(16):2029–36
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>, DOI: 10.1200/JCO.2012.46.5492.
363. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013;368(14):1314–25
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669, DOI: 10.1056/NEJMoa1212299.

364. Miller K, Borgermann C, Thuroff J, et al. Therapeutic options for hormone–refractory prostate cancer. *Der Urologe Ausg A* 2006;45(5):580, 582–5.
365. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, et al. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005009 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943832>.
366. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, et al. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol* 2000;26:276–82.
367. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, et al. Castration–Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. *Journal of Urology* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665272>, DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.005.
368. Tannock IF, de WR, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.
369. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(2):242–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.
370. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2013;368(2):138–48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>, DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
371. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel–T immunotherapy for castration–resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2010;363(5):411–22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862>, DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
372. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium–223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013;369(3):213–23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>, DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
373. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;364(21):1995–2005 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>, DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
374. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration–resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU–AA–301 randomised, double–blind, placebo–controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>, DOI: 10.1016/S1470–2045(12)70379–0.
375. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal–related events in patients with metastatic castration–resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU–AA–301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1210–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>, DOI: 10.1016/S1470–2045(12)70473–4.

376. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>, DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
377. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.
378. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813–22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>.
379. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458–68 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>.
380. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006250 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>.
381. Fossa SD, Jacobsen AB, Ginman C, et al. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007;52(6):1691–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441>.
382. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42(5–6):620–33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>.
383. Bauman G, Charette M, Reid R, et al. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis—a systemic review. *Radiother Oncol* 2005;75(3):258–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>.
384. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005;4(1):31–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992459>.
385. Honnens de Lichtenberg M, Miskowiak J, Rolff H. Hormonal treatment of obstructed kidneys in patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1993;71(3):313–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8477317>.
386. Michigan S, Catalona WJ. Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: response to endocrine and radiation therapy. *J Urol* 1977;118(5):733–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/916091>.
387. Feng MI, Bellman GC, Shapiro CE. Management of ureteral obstruction secondary to pelvic malignancies. *J Endourol* 1999;13(7):521–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569528>.
388. Yossepowitch O, Lifshitz DA, Dekel Y, et al. Predicting the success of retrograde stenting for managing ureteral obstruction. *J Urol* 2001;166(5):1746–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586215>.

389. Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at 2 institutions. *Journal of Urology* 1989;142(2 Pt 1):277–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746744>.
390. Harris MR, Speakman MJ. Nephrostomies in obstructive uropathy; how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(1):42–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402089>.
391. Vernia P, Fracasso PL, Casale V, et al. Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial. *Lancet* 2000;356(9237):1232–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072942>.
392. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, et al. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study. *Strahlenther Onkol* 2003;179(7):464–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835883>.
393. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3rd ed. Berlin: AkdÄ; 2007 (Arzneiverordnung in der Praxis; 34). Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Tumorschmerz.pdf>.
394. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148(2):141–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195338>.
395. Leitliniengruppe Hessen. Palliativversorgung. Hausärztliche Leitlinie. Leitliniengruppe Hessen; 2009.
396. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung. München: Zuckschwerdt; 2008.
397. MacDonald R, Fink HA, Huckabay C, et al. Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review of effectiveness. *BJU Int* 2007;100(1):76–81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433028>.
398. Manassero F, Traversi C, Ales V, et al. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial. *Neurourol Urodyn* 2007;26(7):985–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487874>.
399. Zippe CD, Pahlajani G. Penile rehabilitation following radical prostatectomy: role of early intervention and chronic therapy. *Urol Clin North Am* 2007;34(4):601–18, viii <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983900>.
400. Montorsi F, Brock G, Lee J, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(4):924–31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>.

401. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, et al. Erektionsstatus nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie. Nächtliche Früherektion als Parameter der postoperativen organisch-erektile Integrität. *Der Urologe Ausg A* 2005;44(5):521–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726311>.
402. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, et al. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil. *BJU Int* 2008;101(10):1279–83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284406>.
403. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109(3):536–41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>.
404. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *Journal of Urology* 2005;173(2):533–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643240>.
405. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *Journal of Urology* 2004;172(3):920–2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>.
406. Echlin KN, Rees CE. Information needs and information-seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2002;25(1):35–41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838718>.
407. Carlson LE, Ottenbreit N, St PM, et al. Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. *Cancer Nurs* 2001;24(3):231–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409068>.
408. Lavery JF, Clarke VA. Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment. *Health Med* 1999;4:289–302.
409. Kornblith AB, Herr HW, Ofman US, et al. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. The value of a data base in clinical care. *Cancer* 1994;73(11):2791–802 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194021>.
410. Steginga SK, Occhipinti S, Dunn J, et al. The supportive care needs of men with prostate cancer (2000). *Psychooncology* 2001;10(1):66–75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180578>.
411. Feldman-Stewart D, Brundage MD, Hayter C, et al. What questions do patients with curable prostate cancer want answered? *Med Decis Making* 2000;20(1):7–19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>.
412. Crawford ED, Bennett CL, Stone NN, et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology* 1997;50(3):366–72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>.
413. da Silva FC, Fossa SD, Aaronson NK, et al. The quality of life of patients with newly diagnosed M1 prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer* 1996;32A(1):72–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695246>.

414. Davison BJ, Goldenberg SL, Gleave ME, et al. Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(1):107–14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515988>.
415. Voerman B, Visser A, Fischer M, et al. Determinants of participation in social support groups for prostate cancer patients. *Psychooncology* 2007;16(12):1092–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278186>.
416. Roesch SC, Adams L, Hines A, et al. Coping with prostate cancer: a meta-analytic review. *J Behav Med* 2005;28(3):281–93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015462>.
417. Gray RE, Fitch M, Phillips C, et al. To tell or not to tell: patterns of disclosure among men with prostate cancer. *Psychooncology* 2000;9(4):273–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960925>.
418. Gray RE, Fitch M, Davis C, et al. Interviews with men with prostate cancer about their self-help group experience. *J Palliat Care* 1997;13(1):15–21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105153>.