

S3-Leitlinie Prostatakarzinom

Version 7.0 – Mai 2024

AWMF-Registernummer: 043-022OL

Leitlinie (Kurzversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Für die Version 7.0 der Leitlinie wurden zu sechs Fragestellungen systematische Recherchen sowie zu zwei Fragestellungen Leitliniensynopsen durchgeführt, die für die Überarbeitung der Kapitel herangezogen wurden.

Die folgenden inhaltlichen Änderungen/Ergänzungen wurden vorgenommen:

1. Das Kapitel **Pathomorphologische Untersuchungen** ([Kapitel 5.4](#)) wurde anhand einer Leitliniensynopse überprüft und aktualisiert. Es wurden Empfehlungen zu genomisch/transkriptomischen Tests (Empfehlung 5.32), Sequenzierung von BRCA2 und -1 (Empfehlung 5.33) und immunhistochemischer Untersuchung der Mismatch Repair Proteine im Karzinom (Empfehlung 5.34) ergänzt. Es wird neu gefordert, vorliegende intraduktale (Empfehlung 5.42) oder cribriforme (bei Gleason-Scores von 7-8, Empfehlung 5.43) Tumorkomponenten zu erwähnen. Eine rationale nicht-vollständige Einbettung von Radikalen Prostatektomiepräparaten ist fortan zulässig (Empfehlung 5.49). Auch die Anleitung zur Einbettung von TURP-Materialien wurde vereinfacht, es sollen in Zukunft (sofern möglich) mind. 10 Kapseln eingebettet werden.
2. Das Kapitel **Aktive Überwachung (Active Surveillance)** ([Kapitel 6.2](#)) wurde anhand einer Leitliniensynopse überprüft und aktualisiert. Die aktive Überwachung wird neu für Patienten mit einem lokal begrenzten Niedrigrisiko-Prostatakarzinom explizit empfohlen (Empfehlung 6.6) und auch als Möglichkeit für ausgewählte Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom der ISUP Gruppe 2 und mit günstigem Risikoprofil benannt (Empfehlung 6.7). Diese neue Risikogruppe ist bezüglich der Histologie durch einen geringen Anteil Gleasonmuster 4 (<10 %) und Fehlen cribriformer oder intraduktaler Anteile definiert. Die Rolle der mpMRT beim Monitoring wurde aufgewertet und die empfohlenen Intervalle für PSA-Wert-Kontrollen, Re-Biopsien, MRT-Bildgebungen und weitere gezielte und systematische Biopsien bei Aktiver Überwachung (Empfehlungen 6.9 und 6.10, neu eingeführtes Flussdiagramm (siehe [Abbildung 1](#)) sowie die Parameter, die gegen eine Aktive Überwachung sprechen (Empfehlung 6.8), wurden aktualisiert. Des Weiteren wurden der Umgang mit einem signifikanten PSA-Anstieg und die Kriterien zur Beendigung einer Aktiven Überwachung überarbeitet (Empfehlung 6.11).
3. Das Kapitel **Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC)** ([Kapitel 7.3](#)) wurde hinsichtlich der aktuellen Evidenz geprüft. Es wurden zusätzlich zu den bestehenden Empfehlungen solche zu den Dreifachkombinationen aus Docetaxel, Androgendeprivation (ADT) und Darolutamid bzw. Abirateron+Prednison/Prednisolon, letzteres als Kann-Empfehlung und beschränkt auf de novo metastasiertes mHSPC und high volume disease, aufgenommen (Empfehlungen 7.25 und 7.26). Die Kombination aus Docetaxel und ADT wird nicht mehr empfohlen. Sollte keine der empfohlenen Kombinationstherapien in Frage kommen, wird zu einer ADT geraten (Empfehlung 7.29). Ein entsprechendes Flussdiagramm (siehe [Abbildung 3](#)) wurde in die Leitlinie aufgenommen.
4. Auch das Kapitel **Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)** ([Kapitel 7.4](#)) wurde hinsichtlich der aktuellen Evidenz geprüft und aktualisiert. Eine Definition des

CRPC bzw. mCRPC wurde dem Kapitel vorangestellt (Empfehlung 7.30). Die prädiktive histologische, bildgebende und genetische Diagnostik sowie Vortherapien und Ansprechen darauf wurden als Faktoren für die Therapieentscheidung neu hinzugefügt (Empfehlung 7.33). Die Durchführung eines geriatrischen Assessments bei definierten Patienten wurde mit einer sollte-Empfehlung zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie gestärkt (Empfehlung 7.34). Bei Patienten mit mCRPC soll die ADT fortgesetzt werden (Empfehlungen 7.35). Zur Therapieplanung wird empfohlen, vor Einleitung einer systemischen Therapie des mCRPC eine Sequenzierung von Genen der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) durchzuführen (Empfehlung 7.38). Die Empfehlungen zur Therapie des mCRPC werden in Abhängigkeit von der Vortherapie, vom Nachweis einer Mutation in BRCA1/2- oder anderen HRR-Genen, sowie von der Chemotherapiefähigkeit der Patienten spezifiziert (Empfehlungen 7.39 bis 7.44, 7.46). Die Ergebnisse dieser erweiterten Diagnostik steuern die systemische Therapie, insbesondere zum Einsatz von PARP-Inhibitoren in Mono- oder Kombinationstherapien. Auch die Empfehlungen in der Therapiesequenz wurden basierend auf der aktuellen Evidenz aktualisiert, auch unter Einbeziehung von Lutetium (^{177}Lu) Vipivotidtraxetan (Empfehlungen 7.45 und 7.47). Auf Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand wird eingegangen (Empfehlung 7.52).

5. Die Empfehlung zur Therapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) zusätzlich zur ADT beim nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) und einem hohen Risiko für Metastasierung wurde dahingehend präzisiert, dass der entsprechenden Indikationsstellung eine konventionelle Bildgebung zugrunde liegt (Empfehlung 7.36).
6. Es wurden erstmals zwei Empfehlungen zum neuroendokrinen Prostatakarzinom in die Leitlinie aufgenommen (Empfehlungen 7.53 und 7.54).

Mit jeder neuen Version können nur Teile der Leitlinie aktualisiert werden. In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden, um eine Einordnung der Aktualität zu gewährleisten (vgl. Kapitel [2.1.3](#)).

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich im [Kapitel 13.2](#).

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	9
1.1 Herausgeber	9
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en).....	9
1.3 Finanzierung der Leitlinie	9
1.4 Kontakt.....	9
1.5 Zitierweise	9
1.6 Besonderer Hinweis	10
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	10
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	11
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	12
1.9.1 Koordination.....	12
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	12
1.10 Abkürzungsverzeichnis	12
2 Einführung	19
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	19
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	19
2.1.2 Adressaten	19
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	19
2.2 Grundlagen der Methodik.....	20
2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	20
3 Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung	22
3.1 Epidemiologie	22
3.2 Risikofaktoren.....	22
3.2.1 Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms	22
3.2.2 Testosteronsubstitution	22
3.3 Prävention und Ernährung	23

4	Früherkennung	24
4.1	PSA und DRU in Früherkennung/Screening	24
5	Diagnostik und Stadieneinteilung	26
5.1	Stanzbiopsie der Prostata	26
5.2	Primärdiagnose	27
5.2.1	Erstbiopsie	28
5.2.2	Rebiopsie	29
5.3	Staging	30
5.4	Pathomorphologische Untersuchungen	32
5.4.1	Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom	32
5.4.2	Allgemeine Grundsätze	33
5.4.2.1	Erforderliche klinische Angaben und Entnahme von Gewebeproben	33
5.4.2.2	Histopathologische Karzinomdiagnose und Differenzdiagnose	34
5.4.2.3	Grading	35
5.4.3	Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate	36
5.4.3.1	Stanzbiopsie	36
5.4.3.2	Präparat aus radikaler Prostatektomie	37
5.4.3.3	Transurethrales Resektionsmaterial ("TUR-P") und enukleierte noduläre Hyperplasie (so genanntes Adenektomiepräparat)	38
5.4.3.4	Regionale Lymphadenektomie	38
5.4.4	Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben	38
6	Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms	39
6.1	Therapieplanung und Aufklärung	39
6.2	Aktive Überwachung (Active Surveillance)	41
6.3	Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	44
6.3.1	Radikale Prostatektomie	44
6.3.2	Perkutane Strahlentherapie	45
6.3.3	Brachytherapie	47
6.3.3.1	LDR-Brachytherapie	47
6.3.3.2	HDR-Brachytherapie II	47
6.3.4	Lymphadenektomie	48
6.3.5	Fokale Therapie	49
6.3.5.1	Einleitung	49
6.3.5.2	Statement	49

6.3.5.3	Einsatz Fokaler Therapien	49
6.3.5.4	Einzelne Verfahren der fokalen Therapie	50
6.4	Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	52
6.4.1	Radikale Prostatektomie.....	52
6.4.2	Primäre perkutane Strahlentherapie.....	53
6.4.3	HDR- Brachytherapie	54
6.4.4	Lymphadenektomie.....	54
6.4.5	Fokale Therapien	54
6.4.5.1	Stellenwert Fokaler Therapien	54
6.4.6	Adjuvante perkutane Strahlentherapie	55
6.5	Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms	56
6.6	Neoadjuvante und adjuvante hormonablativ Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	57
6.7	Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting	58
7	Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms	60
7.1	Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs.....	60
7.2	Therapie des PSA-Rezidivs	61
7.2.1	Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie.....	61
7.2.2	Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie.....	62
7.2.3	Hormonablativ Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression.....	63
7.3	Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC).....	64
7.4	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC).....	67
7.5	Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom	74
7.5.1	Präambel	74
7.5.2	Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie.....	74
7.6	Therapie von Knochenmetastasen.....	75
7.7	Supportivtherapie und Palliativversorgung	77
7.7.1	Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen	77
7.7.1.1	Operation	77
7.7.1.2	Strahlentherapie	77
7.7.1.3	Androgenablativ Therapie	78

7.7.1.4	Chemotherapie	79
7.7.2	Palliativversorgung	81
8	Rehabilitation	83
8.1	Rehabilitation nach kurativer intendierter Therapie	83
8.2	Rehabilitation für Patienten unter Hormonentzugstherapie	85
8.3	Rehabilitation für Patienten in der Palliativsituation	85
9	Nachsorge	86
9.1	Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie	86
9.2	Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom	87
9.3	Follow-up unter hormonablativer Therapie	87
10	Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität	88
10.1	Aufklärung und Beratung	88
10.2	Psychosoziale Unterstützung	89
11	Qualitätsindikatoren	90
12	Forschungsfragen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
13	Anhänge	91
13.1	Schlüsselfragen und Autorenguppen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
13.2	Änderungen in der Version 7	91
13.3	Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung	113
14	Anhang	118
14.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	118
14.1.1	Koordination	118
14.1.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	118
14.1.3	Arbeitsgruppen	121
14.1.4	Patientenbeteiligung	122

14.2	Grundlagen der Methodik	123
14.2.1	Schema der Evidenzgraduierung	123
14.2.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	123
14.2.3	Statements	124
14.2.4	Expertenkonsens (EK)	124
15	Abbildungsverzeichnis	125
16	Tabellenverzeichnis	126
17	Literaturverzeichnis	128

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



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): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Kurzversion 7.0, 2024, AWMF-Registernummer: 043-022OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>; 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 zur Zeit 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.

Das Werk ist in allen seinen 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

Gesundheitssystemen 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 Organumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie Prostatakarzinom, welche über folgende Seiten zugänglich ist

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-022OL>)
- Guidelines International Network (www.gin.net)

Neben der Kurzversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

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

Nähere Informationen zu Vorversionen finden sich in der Dokumentationshistorie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>).

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



iOS App



Android App



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Steuergruppe der Leitlinie

Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Vorsitzender), PD Dr. Dirk Böhmer, Prof. Dr. Christian Bolenz, Prof. Dr. Franiel, Prof. Dr. Michael Fröhner, Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell, Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Prof. Dr. Ken Herrmann, Prof. Dr. Thomas Wiegel (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. Bernhard Wörmann.

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 30](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACP	American College of Physicians
AD	Androgendeprivation
ADT	Androgen Deprivations-Therapie
AE	Adverse Events
AG	Arbeitsgemeinschaft
AHB	Anschlussheilbehandlung
AP	Anteroposterior
AR	Androgen Receptor
ART	adjuvante Radiotherapie
AS	Active Surveillance (aktive Überwachung)
AS	Androgen Suppression
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation

Abkürzung	Erläuterung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
AVPC	aggressive Variante eines Prostatakarzinoms
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BiTES	bispezifischen T-Zellengagern
BMV	Bundesmantelverträge
BOO	Bladder outlet (oder: orifice) obstruction
bPFS	biochemisch definiertes progressionsfreies Überleben
BRCA	Breast Cancer Gene
BSC	Best Supportive Care
CCI	Charlson Comorbidity Index
CEUS	Kontrastverstärkte Sonographie
CgA	Chromogranin A
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DES	Diethylstilbestrol
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DRU	Digital-Rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology

Abkürzung	Erläuterung
EBRT	External Beam Radiotherapy = perkutane Strahlentherapie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ePLND	Extended Pelvic Lymph Node Dissection
ESMO	European Society of Medical Oncology
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GD	Gesamtdosis
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
GS	Gleason-Score
GSC	Gleason-Score
Gy	Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis Gray
HDR	high dose rate
HGPIN	High-Grade-PIN-Läsion
HIFU	Hochintensiver Fokussierter Ultraschall
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologous recombination deficiency
HRQoL	Health-related quality of life
HRR	homologen Rekombinationsreparatur

Abkürzung	Erläuterung
HT	Hormontherapie
HTA	Health Technology Assessment
i.m.	intramuskular
i.v.	intravenös
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICHOM	International Consortium for Health Outcomes Measurement
ICI	Intrakavernöse Injektionen
IDC-P	intraduktale Karzinom der Prostata
IGeL	individuelle Gesundheitsleistungen
IGRT	Image-guided radiation therapie (bildgesteuerte Strahlentherapie)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPSS	International Prostate Symptom Score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRE	Irreversible Elektroporation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDR	Low-Dose Rate
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LL	Leitlinie
LND	lymphonodectomy
LoE	Level of evidence
mCRPC	metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mHSPC	hormonsensitives, metastasierten Prostatakarzinoms
MMR	Mismatch-repair Gen

Abkürzung	Erläuterung
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEPC	neuroendokrine Prostatakarzinome
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nmCRPC	nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NND	number necessary to diagnose
NNI	Number necessary to invite
NNT	number needed to treat
NW	Nebenwirkungen
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OR	Quotenverhältnis (Odds-Ratio)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP	Poly(ADP-ribose) Polymerasen
PARPi	Poly(ADP-ribose) Polymerasen Inhibitoren
PCa	Prostatakarzinom
PCTCC	Prostate Cancer Trialists Collaborative Group
PDE	Phosphodiesterase
PET	Positron emission tomography
PET/CT	Positronen-Emmissions-Tomographie/Computertomographie
PIN	Prostatische Intraepitheliale Neoplasie
PPW	Positive prädikativer Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAD	Prostata-spezifisches Antigen-Dichte

Abkürzung	Erläuterung
PSADT	PSA-Doubling-Time
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
QALY	Quality-Adjusted Life Years, Qualitätskorrigierte Lebensjahre
QI	Qualitätsindikator
RCT	Randomized Control Trial
RFA	Radiofrequenzablation
RPE	Radikale Prostatektomie
rPFS	radiographisches progressionsfreies Überleben
rPFÜ	radiologischen progressionsfreies Überleben
RR	Risk ratio (relative risk)
RT	radiotherapy = Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SR	Systematische Übersichtsarbeit
SRE	Skeletal related event, Skelett-bezogenes Ereignis
SRT	Salvagestrahlentherapie
ST	Statement
SUV	Standardized uptake value
TED	Tele-Dialog
tNEPC	transdifferenzierte neuroendokrine Prostatakarzinome

Abkürzung	Erläuterung
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TTP	Time To Progression
TUR	Transurethral resection
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (eng.: Union for International Cancer Control)
US	Ultraschall
USA	United States of America
UTI	Urinary Tract Infections
V.a.	Verdacht auf
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urology Research Group
VTP	vaskulär-gezielte photodynamische Therapie
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
WW	Watchful Waiting
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Diese Leitlinie 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 Mann (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 des Prostatakarzinoms erfasst werden. Dazu dient der „Expanded prostate cancer index composite“ (EPIC-26) um ein international vergleichbares funktionelles Behandlungsergebnis bei Patienten mit Prostatakarzinom zu dokumentieren.

2.1.2 Adressaten

Die folgenden Empfehlungen richten sich an alle Betroffenen und alle Berufsgruppen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig (maximal 5 Jahre). Die Aktualisierungsarbeiten zu Leitlinienversion 8 sind bereits im Gange. Version 8 wird voraussichtlich im Jahr 2025 publiziert werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

prostatakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de.

In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden. Folgende Kategorien der Kennzeichnung werden verwendet:

geprüft = Die Gültigkeit der Empfehlung bzw. des Statements wurde während der Aktualisierung geprüft.

modifiziert = An der Empfehlung bzw. dem Statement wurden inhaltliche Änderungen vorgenommen, die formal konsentiert wurden.

neu = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde während der Aktualisierung neu erstellt und formal konsentiert.

2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel [13.2](#) dargelegt.

2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie aufgeführt.

Teilnehmende, die keine Erklärung abgaben, wurden von den Konsentierungsprozessen ausgeschlossen. Die Bewertung der Interessen sollte im Rahmen einer Selbsterklärung erfolgen. Die Erklärungen wurden im online-Portal durch die AG Interessenkonflikte (Mitglieder: Prof. Krabbe, Dr. Nothacker, Dr. Schmidt (UroEvidence), Herr Wenzel (OL)) gesichtet, in mehreren Videokonferenzen besprochen und abschließend bewertet.

- GERING: einzelne Vorträge finanziert von der Industrie (<5.000 pro Jahr pro Firma), Konsequenz: Limitierung von Leitungsfunktion insgesamt (Koordination, ggf. Peer) oder für die thematisch befassete AG (Leitung, ggf. Peer).
- MODERAT: Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/ als Gutachter, Managementverantwortung industriefinanzierte Studie(n), Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung bzw. für eine bestimmte Methode, regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen, Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung.

- HOCH: Eigentumsinteresse, Arbeitsverhältnis bei der Industrie, hoher Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: Keine Teilnahme an thematisch relevanten Beratungen und keine Abstimmung.

Die Gefahr von unangemessener Beeinflussung durch Interessen wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur durch Methodiker (UroEvidence) ohne bedeutende Beziehungen zur Industrie oder Interessengruppen erfolgte. Die formale Konsensbildung und die interdisziplinäre Erstellung, sowie die Möglichkeit der öffentlichen Begutachtung bildeten weitere Elemente, die das Risiko von Verzerrungen reduzieren können.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3 Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung

3.1 Epidemiologie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

3.2 Risikofaktoren

3.2.1 Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.1	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 4.1 „PSA und DRU in Früherkennung/ Screening“).
	GoR: A LoE: 4 Expertenmeinung
3.2	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.
	GoR: A LoE: 2++ Quellen: [1] ; [2] ; [3]

3.2.2 Testosteronsubstitution

Nr.	Empfehlungen/Statements
3.3	Bei hypogonadalen Patienten ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden. Bisher wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms nicht nachgewiesen.
	GoR: 0 LoE: 1+ Quellen: [4] ; [5] ; [6] ; [7] ; [8] ; [9] ; [10] ; [11] ; [12]
3.4	Bei Nachweis eines Hypogonadismus soll der Patient vor einer Testosteronsubstitution digital-rektal untersucht und der PSA-Wert soll bestimmt werden.
	GoR: A LoE: 4 Expertenmeinung

3.3 Prävention und Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements		
3.5	Männer sollen über eine gesunde Lebensweise beraten werden. Hierzu gehören Aspekte der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation.		
	GoR: A	LoE: 4	Expertenmeinung
3.6	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.		
	GoR: ST	LoE: 4	Quellen: [13] ; [14] ; [15] ; [16] ; Expertenmeinung

4 Früherkennung

4.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening

Nr.	Empfehlungen/Statements
4.1	Besteht ein Anlass, über Früherkennung zum Prostatakarzinom zu informieren, sollen Männer ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile beraten werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, Überdiagnosen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen.
	GoR: A LoE: 4 Expertenmeinung
4.2	Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden. Zusätzlich kann eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden.
	GoR: A/0 LoE: 2+ Quellen: [17]; [18]; [19]; [20]; [21]; [22]; [23]; [24]; [25]; [26]
4.3	Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung nicht geeignet.
	GoR: ST LoE: 2,3 Quellen: [17]; [18]; [19]; [20]; [21]; [26]; [27]; Expertenmeinung
4.4	Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden.
	GoR: A LoE: 4 Expertenmeinung
4.5	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.
	GoR: B LoE: 4 Quellen: [28]; Expertenmeinung

Nr.	Empfehlungen/Statements			
4.6	<p>Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;• karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;• auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)			
	<table border="1"><tr><td data-bbox="338 616 513 678">GoR: A</td><td data-bbox="513 616 689 678">LoE: 2+</td><td data-bbox="689 616 1437 678">Quellen: [17]; Expertenmeinung</td></tr></table>	GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [17] ; Expertenmeinung
GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [17] ; Expertenmeinung		

5 Diagnostik und Stadieneinteilung

5.1 Stanzbiopsie der Prostata

Nr.	Empfehlungen/Statements			
5.1	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.			
	Konsensbasierte Empfehlung			
5.2	<p>a. Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonografischer Kontrolle erfolgen.</p> <p>b. Palpatorisch auffällige Areale sollen zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden.</p> <p>c. In bildgebenden Verfahren sollen Prostatakarzinom-suspekte Areale zusätzlich gezielt biopsiert werden.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 2+,4</td> <td>Quellen: [29]; [30]; [31]; [32]; [33]; [34]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 2+,4	Quellen: [29] ; [30] ; [31] ; [32] ; [33] ; [34]
GoR: A	LoE: 2+,4	Quellen: [29] ; [30] ; [31] ; [32] ; [33] ; [34]		
5.3	Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden.			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 1++</td> <td>Quellen: [30]; [34]; [35]; [36]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1++	Quellen: [30] ; [34] ; [35] ; [36]
GoR: A	LoE: 1++	Quellen: [30] ; [34] ; [35] ; [36]		
5.4	Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaschutz erfolgen.			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 1+</td> <td>Quellen: [37]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [37]
GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [37]		
5.5	Die lokale infiltrative Anästhesie sollte zur Verminderung des Schmerzempfindens während der Stanzbiopsie der Prostata vorgenommen werden.			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: B</td> <td>LoE: 1++</td> <td>Quellen: [38]; [39]; [40]</td> </tr> </table>	GoR: B	LoE: 1++	Quellen: [38] ; [39] ; [40]
GoR: B	LoE: 1++	Quellen: [38] ; [39] ; [40]		
5.6	<p>Bei folgenden Befundkonstellationen soll eine erneute Biopsie innerhalb von sechs Monaten empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ausgedehnte High-Grade-PIN (Nachweis in mindestens 4 Gewebeproben); • Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP); • isoliertes intraduktales Karzinom der Prostata (IDC-P); • suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf. 			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 2+</td> <td>Quellen: [41]; [42]; [43]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [41] ; [42] ; [43]
GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [41] ; [42] ; [43]		

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.7	Vor jeder weiteren Biopsie soll zwischen Arzt und Patient eine erneute Abstimmung über deren potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen vorgenommen werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

5.2 Primärdiagnose

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.8	Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden.
	GoR: A LoE: 2++ Quellen: [44] ; [45]
5.9	Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt.
	GoR: 0 LoE: 1+,3 Quellen: [46] ; [47] ; [48] ; [49]
5.10	Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.
	GoR: B LoE: 1+,3 Quellen: [50] ; [51] ; [52] ; [53] ; [54] ; [55] ; [56]
5.11	Die Ultraschall-Elastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.
	GoR: A LoE: 1+,3 Quellen: [57] ; [58] ; [59] ; [60] ; [61] ; [62] ; [63] ; [64]
5.12	Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.
	GoR: A LoE: 2- Quellen: [65] ; [66]
5.13	Eine MRT der Prostata soll multiparametrisch (mpMRT) entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards durchgeführt werden. (Zur Indikation siehe 5.15 bis 5.18.)
	GoR: A LoE: 2+ Quellen: [67] ; [68] ; [69]

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.14	<p>a. Die in der mpMRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde sollen gezielt biopsiert werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>b. Zusätzlich zur mpMRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen. (Empfehlungsgrad: B)</p>
GoR: A/B	LoE: 2++ Quellen: [70]; [71]; [72]; [73]; [74]; [75]; [76]; [77]; [78]; [79]; [80]; [81]; [82]; [83]; [69]

5.2.1 Erstbiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.15	<p>Die Studienergebnisse zu mpMRT-gestützter vs. systematischer Biopsie vs. einer Kombination beider Verfahren bei zuvor biopsienativen Männern weisen in der Mehrheit darauf hin, dass die mpMRT-gestützte Biopsie etwas häufiger (im Bereich von 10 %) signifikante Karzinome entdeckt als die systematische Biopsie allein. Es werden jedoch signifikante Karzinome in der mpMRT und gezielter Biopsie verfehlt, wie auch die systematische Biopsie einen relevanten Anteil nicht detektiert (im Bereich von 20 %). Die Kombination aus mpMRT-gestützter, gezielter plus systematischer Biopsie erreicht bessere Detektionsraten als die jeweiligen Methoden allein.</p>
GoR: ST	LoE: 1-,2 Quellen: [74]; [75]; [78]; [79]; [82]; [84]; [85]; [86]; [87]; [88]; [89]; [90]; [91]; [92]; [93]; [94]; [95]
5.16	<p>a. Die mpMRT nach geltenden Qualitätsstandards sollte in der Primärdiagnostik eingesetzt werden.</p> <p>b. Eine unauffällige mpMRT (PI-RADS <3) birgt ein Restrisiko für signifikante Tumoren, sodass eine systematische Biopsie zusätzlich zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden sollte.</p>
GoR: B	LoE: 2++,4 Quellen: [83]; [69]; [27]

5.2.2 Rebiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
5.17	<p>a. Nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige mpMRT soll bei fortbestehendem Karzinom-Verdacht eine Bildgebung mittels mpMRT, den geltenden Qualitätsstandards entsprechend, erfolgen.</p> <p>b. Nach negativer Rebiopsie soll bei gleichbleibenden klinischen Parametern (DRU und PSA) keine weitere invasive Intervention erfolgen.</p>		
GoR: A	LoE: 2++,4	Quellen: [70] ; [72] ; [73] ; [74] ; [75] ; [77] ; [79] ; [80] ; [83] ; [69]	
5.18	<p>a. Patienten, die eine Aktive Überwachung erwägen, sollen vor Indikationsstellung eine den geltenden Qualitätsstandards entsprechende mpMRT erhalten.</p> <p>b. Wenn sich in der mpMRT verdächtige Areale (PI-RADS 3-5) zeigen, sollen diese gezielt biopsiert werden.</p>		
GoR: A	LoE: 2++	Quellen: [96] ; [83] ; [69]	
5.19	Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.		
GoR: A	LoE: 3	Quellen: [97]	

5.3 Staging

Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden. Die Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation liegt allen klinischen Studien zugrunde und wird analog von allen anderen verfügbaren Prostataleitlinien genutzt. Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird nach D´Amico et al. 1998 bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt:

- Niedriges Risiko: PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a.
- Intermediäres (im Folgenden: mittleres) Risiko: PSA >10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie 2c

Diese Risikoklassifizierung liegt vielen klinischen Studien zugrunde, die Parameter PSA-Wert, Gleason-Score und T-Kategorie sind die Basis von Nomogrammen.

Änderungen der aktuellen UICC-Klassifikation im Vergleich zu Vorversionen sind bei der Beurteilung von Studien zur Stadieneinteilung zu berücksichtigen. Ebenso sind Änderungen der Beurteilung der Einzelparameter, die für die Einteilung nach Risikogruppen relevant sind (PSA, Gleason, Tumorstadium), bei der Beurteilung von Studien zur Stadieneinteilung und bei den Selektionskriterien der Therapieempfehlungen zu berücksichtigen.

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.20	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.
	GoR: A LoE: 4 Expertenmeinung
5.21	Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonografie, Skelettszintigrafie, CT, PET/CT) erhalten.
	GoR: B LoE: 2+,3 Quellen: [98] ; [99] ; [100] ; [101]
5.22	Für Patienten mit intermediärem Risiko können aufgrund der mangelnden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Bildgebung im Rahmen des Stagings ausgesprochen werden.
	GoR: ST LoE: 4 Expertenmeinung

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.23	<p>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.</p>
5.24	<p>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 sollten eine Skelettszintigraphie erhalten.</p>
5.25	<p>a. Das PSMA-PET hat eine höhere Genauigkeit (accuracy) für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigraphie. (Statement)</p> <p>b. Das PSMA-PET/CT kann beim High-Risk Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA ≥ 20 ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden.</p>
5.26	<p>Im Falle von unklaren szintigraphischen Befunden oder bei Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen soll eine weitere radiologische und gegebenenfalls neurologische Diagnostik veranlasst werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.27	<p>a. Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom sowie bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden. (Empfehlungsgrad: 0)</p> <p>b. Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden. (Empfehlungsgrad: A)</p>
5.28	<p>Bei bestehendem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und geplanter Strahlentherapie kann zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie eine MRT durchgeführt werden, wenn dies zur exakten Definition des Zielvolumens notwendig ist.</p>

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.29	<p>a. Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik (nach primär kurativer Therapie, s. Empfehlung 7.2 und 7.3) kann primär eine PET Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt. (Empfehlungsgrad: 0)</p> <p>b. Ein negatives PSMA-PET soll eine frühe Salvage-Therapie nicht verzögern. (Empfehlungsgrad: A)</p>
	<p>GoR: A/0 LoE: 2+,4 Quellen: [114]; [115]; [116]; [117]; [118]; [119]</p>

5.4 Pathomorphologische Untersuchungen

5.4.1 Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.30	<p>Für die prognostische Evaluation des radikalen Prostatektomiepräparates sollen folgende drei histopathologische Parameter berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor-Graduierung nach Gleason nach WHO/ISUP (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung 5.40); • TNM-Kategorie (entsprechend der TNM-Klassifikation der aktuellen Auflage); • chirurgische Resektionsränder des Karzinoms.
	Konsensbasierte Empfehlung
5.31	<p>Für die Abschätzung der Prognose aufgrund der Pathologie sollen in der Routineversorgung keine über die Pathomorphologie hinausgehenden weiterführenden Untersuchungen (Molekularbiologie, Immunhistochemie, Zytometrie) durchgeführt werden.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung
5.32	<p>Für die Abschätzung der Prognose sollten über die Pathomorphologie hinausgehende validierte genomische/transkriptomische Tests nur dann durchgeführt werden, wenn deren Ergebnis die Therapieplanung ändern würde.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung
5.33	<p>Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom sollen eine Sequenzierung von BRCA2 und -1 angeboten bekommen.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.34	Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom kann eine immunhistochemische Untersuchung der Mismatch Repair (MMR)-Proteine im Karzinom angeboten werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

5.4.2 Allgemeine Grundsätze

5.4.2.1 Erforderliche klinische Angaben und Entnahme von Gewebeproben

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.35	<p>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 (PI-RADS), vorausgegangene antiandrogene/hormonablativ Behandlung, lokale Vorbehandlung).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 5.53. • Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen vierprozentiger wässriger Formaldehydlösung (gepuffert) erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1).
	Konsensbasierte Empfehlung

5.4.2.2 Histopathologische Karzinomdiagnose und Differenzdiagnose

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.36	<p>Zur Diagnose des azinären Adenokarzinoms der Prostata sind in der Regel folgende histomorphologische Kriterien erforderlich: 1. Architekturstörungen + 2. Kernatypie + 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. <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.37	<p>In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benignen oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.38	<p>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.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.39	<p>Das Prostatakarzinom soll gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation histologisch typisiert werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.40	<p>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.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

5.4.2.3 Grading

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.41	<p>Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason-Scores nach aktueller ISUP/WHO-Klassifikation erfolgen.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.42	<p>Eine intraduktale Tumorkomponente (IDC-P nach WHO-Definition) soll in der Diagnose erwähnt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.43	<p>Bei Gleason-Scores von 7-8 (WHO/ISUP Graduierungsgruppen/Grade Groups 2-4) sollen cribriforme Tumorkomponenten im Kommentar erwähnt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.44	<p>Zusätzlich zur Unterklassifikation des pT2 Karzinoms (Prostatektomiepräparat) soll ein metrisches Maß für die Tumorgöße angegeben werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

5.4.3 Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate

5.4.3.1 Stanzbiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.45	<p>Jede Gewebeprobe soll eindeutig einer Lokalisation zuzuordnen sein.</p> <p>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 drei repräsentative Schnittstufen pro Paraffinblock).</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.46	<p>Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Einsendenden übermittelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben. • Quantitative Abschätzung der Tumorausdehnung (in mm). • Gleason-Score gemäß aktueller ISUP/WHO-Klassifikation • wenn beurteilbar, sollen Perineuralscheideninfiltration (Pn1), eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum und eine Samenblaseninfiltration angegeben werden • bei gezielten Biopsien mit mehreren Stanzen aus einem bildgebenden Herd werden diese im Gleason-Score zusammengefasst • bei systematischen Biopsien werden pro Stanze die Tumorausdehnung und der Gleason-Score bestimmt. <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.47	<p>Unabhängig vom Karzinomnachweis sollen Angaben zur Repräsentativität der Proben sowie zu PSA-relevanten Befunden (z. B. unspezifische oder granulomatöse Prostatitis, noduläre Hyperplasie, Infarkt) gemacht werden.</p> <p>Falls bei fehlendem Karzinomnachweis Anhaltspunkte dafür bestehen, dass die Biopsien nicht repräsentativ sind, soll dies im Befund angegeben werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.48	<p>Nach hormonablativer/antiandrogener Therapie, Bestrahlung oder fokaler Therapie kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

5.4.3.2 Präparat aus radikaler Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.49	<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 (=basale) 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 eingebettet werden. • Die Absetzungsänder beider Samenleiter und beide Samenblasen sollen seitengetreunt eingebettet werden. • Das Prostatektomiepräparat soll in der transversalen Ebene in 3-5 mm dicke Scheiben lamelliert und repräsentativ oder komplett eingebettet werden (Großflächenschnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln). <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
5.50	<p>Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angabe der Karzinomlokalisierung (anatomische Zonen) • 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. 1996 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 R1-Status (definiert als positiver Schnitttrand) 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), das Gleasonmuster am positiven Schnitttrandes sowie das Fehlen oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden. <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

5.4.3.3 Transurethrales Resektionsmaterial ("TUR-P") und enukleierte noduläre Hyperplasie (so genanntes Adenektomiepräparat)

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.51	Das Material soll gewogen werden. Es sollten mindestens zehn Kapseln eingebettet werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

5.4.3.4 Regionale Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.52	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 sollen angegeben werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

5.4.4 Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben

Nr.	Empfehlungen/Statements
5.53	<p>Eine Gewebsentnahme für wissenschaftliche oder andere Untersuchungen soll nur nach Einverständnis des aufgeklärten Patienten und Vorliegen eines positiven Ethikvotums durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
	Konsensbasierte Empfehlung

6 Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

6.1 Therapieplanung und Aufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.1	Aktive Überwachung (Active Surveillance) erfordert eine besonders intensive ärztliche Beratung und Begleitung.
	GoR: ST LoE: 4 Expertenmeinung
6.2	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.
	GoR: ST LoE: 4 Expertenmeinung
6.3	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.
	GoR: A LoE: 1+ Quellen: [120] ; [121] ; [122]
6.4	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.
	GoR: B LoE: 4 Expertenmeinung
6.5	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.
	GoR: 0 LoE: 4 Expertenmeinung

Tabelle 2: Gewicht der zum Charlson-Score beitragenden Begleiterkrankungen (Charlson et al. 1987). Der Charlson-Score wird durch Addition der Punkte eines Patienten berechnet.

Krankheitsbild	Gewicht (Punkte)
Herzinfarkt	1
Kongestives Herzversagen	1
Periphere Gefäßerkrankung	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkus-Leiden	1
Milde Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus ohne Endorganschaden	1
Hemiplegie	2
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus mit Endorganschaden	2
Tumor	2
Leukämie	2
Lymphome	2
Moderate bis schwere Lebererkrankung	3
Metastasierender solider Tumor	6
AIDS	6
Quelle: [123]	

Tabelle 3: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) (American Society of Anesthesiologists 2013)

ASA-Klasse	Definition
1	Normaler, gesunder Patient
2	Patient mit einer leichten systematischen Erkrankung
3	Patient mit einer schweren systematischen Erkrankung
4	Patient mit einer schweren, permanent lebensbedrohlichen systemischen Erkrankung
5	Moribunder Patient, der voraussichtlich mit und ohne Operation nicht überleben wird
6	Hirntoter Organspender

Quelle: [124]

6.2 Aktive Überwachung (Active Surveillance)

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.6	<p>Patienten mit einem lokal begrenzten Niedrigrisiko-Prostatakarzinom (ISUP Gruppe 1 und low risk nach d'Amico-Kriterien) sollen aktiv überwacht werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
6.7	<p>Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom der ISUP Gruppe 2 und günstigem Risikoprofil können aktiv überwacht werden (Active Surveillance). Das günstige Risikoprofil beinhaltet kein cribriformes und/oder intraduktales Wachstum und einen Anteil Gleason-Muster 4 unter 10 %.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
6.8	<p>Patienten mit folgenden Parametern sollen keine Aktive Überwachung erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Werte ≥ 15 ng/ml • ISUP Gruppe 2 mit ungünstigem Risikoprofil* oder ISUP Gruppe 3 bis 5 (Gleason-Score $\geq 7b$) • Lokal fortgeschrittenes Tumorstadium ($\geq cT3$ und/oder $cN+$) <p>*cribriformes oder intraduktales Wachstum, Anteil Gleason-Muster 4 über 10 %.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.9	<p>a. Der Tumor soll nach Beginn der Aktiven Überwachung und innerhalb der ersten 2 Jahre bei ISUP Gruppe 1 alle 6 Monate und bei ISUP Gruppe 2 alle 3 Monate durch PSA-Bestimmung kontrolliert werden.</p> <p>b. Erste Re-Biopsie [s. Flussdiagramm]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit initialer mpMRT soll eine erneute mpMRT mit gezielter und systematischer Biopsie nach 12-18 Monaten erfolgen. • Bei Patienten ohne initiale mpMRT soll eine mpMRT mit gezielter und systematischer Biopsie innerhalb von 6 Monaten erfolgen. <p>Die mpMRT soll geltenden Qualitätsstandards entsprechen.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
6.10	<p>Weitere gezielte und systematische Biopsien sollten abhängig vom Ergebnis der ersten Re-Biopsie entsprechend der Ergebnisse der im Verlauf durchgeführten MRT-Bildgebung und den erhobenen PSA-Werten durchgeführt werden, spätestens jedoch alle 3 Jahre innerhalb der ersten 10 Jahre aktiver Überwachung.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
6.11	<p>Bei signifikantem PSA-Anstieg (Verdopplungszeit <3 Jahre) sollte eine erneute mpMRT mit gezielter und systematischer Re-Biopsie erfolgen. Eine alleinige Progression des PSA-Wertes und/oder einer mpMRT-Läsion sollte nicht zum Abbruch der Aktiven Überwachung führen.</p> <p>Die Aktive Überwachung soll beendet werden, bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upgrading zu ISUP Gruppe 2 mit ungünstigem Risikoprofil* • Upgrading zu \geq ISUP Gruppe 3 • Lokal fortgeschrittenem Tumorstadium (\geqcT3 und/oder cN+) <p>*cribriformes oder intraduktales Wachstum, Anteil Gleason-Muster 4 über 10 %.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

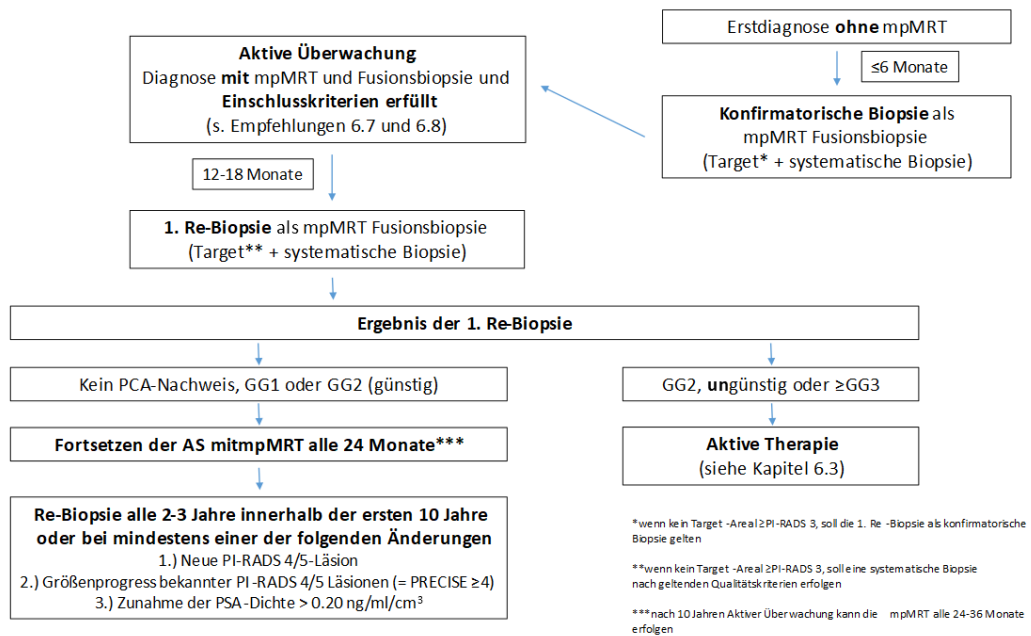


Abbildung 1: Flussdiagramm Aktive Überwachung

6.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

6.3.1 Radikale Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.12	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen.
	GoR: ST LoE: 1+ Quellen: [120] ; [34] ; [125] ; [126] ; [127] ; [128] ; [129]
6.13	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.
	GoR: A LoE: 1+ Quellen: [125] ; [126] ; [120]
6.14	Die radikale Prostatektomie sollte vor allem bei Prostatakarzinomen eingesetzt werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	GoR: B LoE: 2+ Quellen: [130]
6.15	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.
	GoR: ST LoE: 2+,4 Quellen: [130]
6.16	Patienten sollen über die Möglichkeit und Grenzen einer potenterhaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden.
	GoR: A LoE: 4 Quellen: [128] ; Expertenmeinung
6.17	Die radikale Prostatektomie soll nur unter Leitung eines erfahrenen Operateurs durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad: A) Dies beinhaltet die Durchführung von mindestens 50 Prostatektomien in einer Einrichtung pro Jahr sowie mindestens 25 pro Operateur pro Jahr sowie ein entsprechendes Ausbildungsprogramm. (Statement)
	GoR: A LoE: 2++,4 Quellen: [131] ; [132]

6.3.2 Perkutane Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
6.18	Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen.		
	GoR: ST	LoE: 1+,2+	Quellen: [127] ; [133]
6.19	Die perkutane Dosis-eskalierte Strahlentherapie soll in IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT) durchgeführt werden.		
	GoR: ST	LoE: 2+,2-	Quellen: [134] ; [135] ; [136] ; [137] ; [138] ; [139]
6.20	Patienten mit Prostatakarzinom aller Risikogruppen sollen bei Verwendung einer Standardfraktionierung mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy bestrahlt werden.		
	GoR: A	LoE: 1++	Quellen: [133] ; [140] ; [141] ; [142] ; [143] ; [144] ; [145] ; [146] ; [147] ; [148] ; [149]
6.21	Der Stellenwert der moderat hypofraktionierten Strahlentherapie ist trotz zahlreicher abgeschlossener Phase-III-Studien nicht abschließend geklärt, da insgesamt keine ausreichend langen Nachbeobachtungszeiten vorliegen.		
	GoR: ST	LoE: 1+	Quellen: [150] ; [151] ; [152] ; [153] ; [154] ; [155]

Nr.	Empfehlungen/Statements		
6.22	<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. (Empfehlungsgrad: 0) <p>b) Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei jeder Bestrahlung mit IGRT erfolgen. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>c) Eine hypofraktionierte Strahlentherapie in der postoperativen Situation (adjuvante und Salvage-RT) soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>d) Eine hypofraktionierte Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflussgebiete soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>e) Eine hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom nicht eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>f) Die extreme Hypofraktionierung soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad: A)</p>		
GoR: A	LoE: 1+,4	Quellen: [150] ; [151] ; [152] ; [153] ; [154] ; [155] ; [156] ; [157] ; [158]	
6.23	<p>Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils ist nicht geklärt.</p>		
GoR: ST	LoE: 4	Quellen: [159] ; [160] ; [161] ; Expertenmeinung	
6.24	<p>Es besteht kein Hinweis auf einen Patienten-relevanten Vorteil der Protonen-therapie im Vergleich zur hochkonformalen Photonentherapie (IMRT) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom.</p>		
GoR: ST	LoE: 2+	Quellen: [162] ; [163] ; [164] ; [165] ; [166] ; [167] ; [168] ; [169] ; [170]	

6.3.3 Brachytherapie

6.3.3.1 LDR-Brachytherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.25	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.
	GoR: ST LoE: 1- Quellen: [171]; [172]
6.26	Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.
	GoR: A LoE: 2+ Quellen: [173]; [133]; [174]; [175]; [176]; [177]; [178]
6.27	<p>a. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom der intermediären bzw. hohen Risikogruppe kann eine primäre kombinierte perkutane Bestrahlung plus LDR/HDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer Kurzzeit- bzw. Langzeit-Androgendepressionstherapie (ADT) durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad: 0)</p> <p>b. Patienten sollen über die mit dieser Therapieform verbundene signifikante Erhöhung der Spättoxizität (≥ Grad 3) aufgeklärt werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>c. Eine Androgendepressionstherapie (ADT) soll bei Einsatz der Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad: A)</p>
	GoR: A/0 LoE: 1-,2+ Quellen: [179]; [180]; [181]

6.3.3.2 HDR-Brachytherapie II

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.28	Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.
	GoR: ST LoE: 1+,3 Quellen: [190]; [191]
6.29	<p>a) Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils.</p> <p>b) Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.</p>
	GoR: ST LoE: 1+,3 Quellen: [190]; [191]; [192]; [193]; [194]; [195]; [196]; [197]

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.30	Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.
	GoR: A LoE: 3 Quellen: [198] ; [199] ; [200]

6.3.4 Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.31	Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden.
	GoR: A LoE: 4 Expertenmeinung
6.32	Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden.
	GoR: 0 LoE: 4 Expertenmeinung
6.33	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.
	GoR: ST LoE: 2+ Quellen: [201] ; [202] ; [203] ; [204] ; [205] ; [206]
6.34	Wird die Lymphadenektomie durchgeführt, sollte mindestens das Gebiet der Fossa obturatoria sowie medial der Arteria iliaca externa berücksichtigt werden (Standard-Lymphadenektomie). Dabei sollten mindestens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden.
	GoR: B LoE: 2+ Quellen: [202] ; [203]
6.35	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.
	GoR: ST LoE: 2+ Quellen: [203] ; [207] ; [208] ; [209]

6.3.5 Fokale Therapie

6.3.5.1 Einleitung

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.36	Bei der fokalen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms wird nur ein Teil der Prostata behandelt.
	Konsensbasierte Empfehlung

6.3.5.2 Statement

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.37	Ziel der fokalen Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ist die Eradikation aller signifikanten Tumoren.
	Konsensbasierte Empfehlung

6.3.5.3 Einsatz Fokaler Therapien

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.38	<p>Patienten mit einem unilateralem, lokal begrenztem Prostatakarzinom niedrigen Risikos kann eine fokale Therapie angeboten werden, wenn diese sowohl Standardtherapien als auch eine Active Surveillance (AS) ablehnen sowie die folgenden Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gleason Score 6 • PSA < 10 ng/ml • unauffälliger Tastbefund • maximal 50 % positive Stanzeln nur auf einer Seite in der systematischen Biopsie • Diagnose durch mpMRT, Fusionsbiopsie und systematische Biopsie.
	Konsensbasierte Empfehlung
6.39	<p>a. Patienten, die eine fokale Therapie erwägen, sollen eine mpMRT, eine mpMRT-Fusionsbiopsie und eine systematische Biopsie erhalten.</p> <p>b. Wenn eine MRT-Fusionsbiopsie nicht möglich ist, kann alternativ eine templatebasierte Biopsie erfolgen.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.40	<p>a. Die Aufklärung über eine fokale Therapie soll beinhalten, dass der Nachweis einer Gleichwertigkeit der Therapie mit den Standardtherapien nicht vorliegt.</p> <p>b. Die Aufklärung über eine fokale Therapie soll für den Falle, dass eine Salvagetherapie erforderlich wird, zusätzlich zu den unter Empfehlung a. beschriebenem, den Hinweis auf möglicherweise schlechtere funktionelle und onkologische Ergebnisse einer Salvagetherapie beinhalten.</p>
	Konsensbasierte Empfehlung
6.41	In Anlehnung an die Active Surveillance Strategie soll 6 bis 12 Monate nach einer fokalen Therapie eine gezielte und eine systematische Biopsie erfolgen (behandeltes Areal gezielt und die restliche Drüse zusätzlich systematisch).
	Konsensbasierte Empfehlung
6.42	Es liegen keine vergleichenden Daten zwischen den verschiedenen Technologien zur fokalen Therapie vor, die eine Beurteilung der Effektivität, der Nebenwirkungen und der Sicherheitsparameter zulassen würde.
	Konsensbasierte Empfehlung

6.3.5.4 Einzelne Verfahren der fokalen Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements			
6.43	Die fokale, vaskuläre gezielte photodynamische Therapie (VTP) unter Verwendung von Padeliporfin ist die einzige fokale Technologie, für die Ergebnisse aus einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich der fokalen Therapie beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom mit der Active Surveillance vorliegen.			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 1-</td> <td>Quellen: [210]</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 1-	Quellen: [210]
GoR: ST	LoE: 1-	Quellen: [210]		
6.44	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen, hochintensiven, fokussierten Ultraschallablation (HIFU) vor.			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 4</td> <td>Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 4	Expertenmeinung
GoR: ST	LoE: 4	Expertenmeinung		
6.45	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen Kryotherapie vor.			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 4</td> <td>Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 4	Expertenmeinung
GoR: ST	LoE: 4	Expertenmeinung		

Nr.	Empfehlungen/Statements		
6.46	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen irreversiblen Elektroporation (IRE) vor, insbesondere zu den Langzeitergebnissen.		
	GoR: ST	LoE: 4	Expertenmeinung
6.47	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit für die fokale Laserablation, die fokale Brachytherapie, die fokale Radiofrequenzablation (RFA), die fokale stereotaktische Bestrahlung (SBRT) die fokale Mikrowellentherapie sowie die fokale transurethrale Ultraschallablation vor.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

6.4 Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

6.4.1 Radikale Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
6.48	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.		
	GoR: ST	LoE: 1-,3	Quellen: [217] ; [130] ; [218] ; [219] ; [220] ; [221] ; [222] ; [223] ; [224] ; [225] ; [226] ; [227] ; [228] ; [229] ; [230] ; [231] ; [232] ; [233] ; [234] ; [235] ; [236] ; [237] ; [238] ; [239] ; [240] ; [241]
6.49	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.		
	GoR: A	LoE: 4	Expertenmeinung
6.50	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.		
	GoR: A	LoE: 2+	Quellen: [225] ; [239] ; [242] ; [243] ; Expertenmeinung

Tabelle 4: TNM-Klassifikation (7. Edition) für die Stadien T3 und T4 (Quelle: www.cancerstaging.org)

T-Kategorie	Definition
T3	Tumor extends through the prostate capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral), including microscopic bladder neck involvement (pT3a).
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles, such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall

6.4.2 Primäre perkutane Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements		
6.51	Die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie von mindestens 24, besser 36 Monaten ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.		
GoR: ST	LoE: 1+	Quellen: [258] ; [217] ; [220] ; [259] ; [224] ; [260] ; [261] ; [262] ; [263] ; [264] ; [265] ; [266] ; [267] ; [268] ; [269] ; [270] ; [271] ; [272] ; [273] ; [274] ; [275]	
6.52	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie (ggf. zusätzlich adjuvanter oder verzögerter Therapie) als auch einer Strahlentherapie mit zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie aufgeklärt werden.		
GoR: A	LoE: 4	Quellen: [128] ; Expertenmeinung	
6.53	Die perkutane Dosis-eskalierte Strahlentherapie soll in IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT) durchgeführt werden.		
GoR: A	LoE: 2+,2-	Quellen: [134] ; [135] ; [136] ; [137] ; [138] ; [139]	
6.54	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablative Therapie erhalten. Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate betragen.		
GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [260] ; [261] ; [262] ; [263] ; [269] ; [275] ; [258] ; [264] ; [265] ; [266] ; [271] ; [276] ; [259] ; [267] ; [268] ; [270] ; [272] ; [273] ; [274]	
6.55	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht geklärt.		
GoR: ST	LoE: 4	Quellen: [159] ; [160] ; [277] ; [278]	
6.56	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom soll eine Protonentherapie nur innerhalb klinischer Studien angeboten werden.		
GoR: A	LoE: 4	Quellen: [134] ; [147] ; [162] ; [163] ; [164] ; [165] ; [166] ; [167] ; [168] ; [170] ; Expertenmeinung	

6.4.3 HDR- Brachytherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.57	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. Für eine zusätzliche hormonablative Therapie gelten die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie.
	GoR: ST LoE: 1+,3 Quellen: [192] ; [279] ; [280]

6.4.4 Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.58	Der prognostische Nutzen einer Lymphadenektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt. Die pelvine Lymphadenektomie liefert relevante Informationen für die Entscheidung über eine adjuvante Therapie.
	GoR: ST LoE: 4 Expertenmeinung
6.59	Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte im Rahmen der radikalen Prostatektomie eine extendierte pelvine Lymphadenektomie angeboten werden.
	GoR: B LoE: 2+ Quellen: [281] ; [282]

6.4.5 Fokale Therapien

6.4.5.1 Stellenwert Fokaler Therapien

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.60	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollen keine fokale Therapie – egal mit welcher Technologie - erhalten.
	GoR: A LoE: 3 Quellen: [211] ; [215]

6.4.6 Adjuvante perkutane Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.61	<p>Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet.</p> <p>(Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 7.2 Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 7.1)</p>
GoR: ST	LoE: 4 Expertenmeinung
6.62	<p>Die Indikation zur Adjuvanten Strahlentherapie beschränkt sich auf folgende Risikogruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pN0) mit hohem Risiko und den nachfolgenden Faktoren sollte eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: pT3/pT4+R1 (positiver Schnittrand) + Gleason Score 8-10 (ISUP 4-5). (Empfehlungsgrad: B) Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pN0) mit erhöhtem Risiko und den nachfolgenden Faktoren kann eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: pT3/pT4+R0 (negativer Schnittrand) + Gleason Score 8-10 (ISUP 4-5). (Empfehlungsgrad: 0) Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom (pN0) und den nachfolgenden Faktoren kann eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: R1 (multifokal-positiver Schnittrand) + Gleason Score 8-10 + pT2. (Empfehlungsgrad: 0) 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 7.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs). (Empfehlungsgrad: A)
GoR: ST	LoE: 1-,4 Quellen: [283] ; [284] ; [285] ; [286] ; [287] ; [288] ; [289]

6.5 Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements			
6.63	<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 hormonablative Therapie zur Verfügung. Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapieverfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich. 			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 1-,3</td> <td>Quellen: [290]</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 1-,3	Quellen: [290]
GoR: ST	LoE: 1-,3	Quellen: [290]		
6.64	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.			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 1+</td> <td>Quellen: [259]; [291]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [259] ; [291]
GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [259] ; [291]		
6.65	Nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante hormonablative Therapie angeboten werden.			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: 0</td> <td>LoE: 4</td> <td>Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: 0	LoE: 4	Expertenmeinung
GoR: 0	LoE: 4	Expertenmeinung		
6.66	<p>Der therapeutische Stellenwert der Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht in prospektiven Studien geklärt.</p> <p>Der therapeutische Stellenwert der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege nach radikaler Prostatektomie mit Lymphknotendissektion beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht in prospektiven Studien geklärt. (Zur Lymphadenektomie siehe auch Empfehlung 6.49).</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 3,2-</td> <td>Quellen: [292]; [293]; [294]; [295]; [296]; [297]</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 3,2-	Quellen: [292] ; [293] ; [294] ; [295] ; [296] ; [297]
GoR: ST	LoE: 3,2-	Quellen: [292] ; [293] ; [294] ; [295] ; [296] ; [297]		
6.67	Bei Patienten mit lymphknotenpositivem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie und Lymphadenektomie kann eine adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer hormonablativen Therapie von mindestens 24 Monaten, besser 36 Monaten Dauer angeboten werden.			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: 0</td> <td>LoE: 2-</td> <td>Quellen: [293]; [294]; [295]; [296]; [297]</td> </tr> </table>	GoR: 0	LoE: 2-	Quellen: [293] ; [294] ; [295] ; [296] ; [297]
GoR: 0	LoE: 2-	Quellen: [293] ; [294] ; [295] ; [296] ; [297]		

6.6 Neoadjuvante und adjuvante hormonablative Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.68	Vor radikaler Prostatektomie soll keine neoadjuvante hormonablative Therapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium durchgeführt werden.
	GoR: A LoE: 1++ Quellen: [298] ; [299] ; [300] ; [301]
6.69	Nach radikaler Prostatektomie soll bei pathohistologisch nachgewiesenem lokal begrenztem Stadium keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.
	GoR: A LoE: 1++ Quellen: [302] ; [303] ; [304]
6.70	a) Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist ein prognostischer Vorteil einer neoadjuvanten hormonablativen Therapie nicht belegt. b) Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.
	GoR: A LoE: 1+ Quellen: [298] ; [300] ; [302] ; [303] ; [304]
6.71	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils sollen zusätzlich zur Strahlentherapie keine hormonablative Therapie erhalten.
	GoR: A LoE: 1+ Quellen: [305] ; [306]
6.72	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils sollten zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine begleitend-adjuvante hormonablative Therapie von 4 bis 6 Monaten erhalten. Diese kann vor der Strahlentherapie beginnen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Hormontherapie sollten zusätzliche Faktoren (insbesondere Gleason Score, Komorbidität) beachtet und mit dem Patienten diskutiert werden.
	GoR: B LoE: 1+ Quellen: [262] ; [263] ; [266] ; [305] ; [306] ; [307] ; [308] ; [309] ; [310] ; [311] ; [312] ; [313] ; [314]

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.73	<p>a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante hormonablative Therapie erhalten. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen.</p> <p>b. Die hormonablative Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate dauern.</p> <p>c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell insbesondere in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.</p>
GoR: A	LoE: 1+,4 Quellen: [263] ; [306] ; [315] ; [307] ; [308] ; [309] ; [311] ; [312] ; [313] ; [314]

6.7 Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.74	<p>Entscheiden sich Patient und Arzt gegen eine Therapie mit kurativer Intention, soll der Patient über Watchful Waiting mit symptomabhängiger palliativer Intervention und über eine sofortige hormonablative Therapie aufgeklärt werden. Bestandteil der Aufklärung sollen insbesondere folgende Punkte sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der palliative Charakter beider Optionen; • die mit einer hormonablativen Therapie verbundenen unerwünschten Wirkungen; • die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige hormonablative Therapie, aber die uneinheitliche Datenlage bezüglich des Gesamtüberlebens.
GoR: A	LoE: 1+,4 Quellen: [29] ; [316] ; [126] ; [317] ; [318] ; [319] ; [320] ; [321] ; [322] ; [323] ; Expertenmeinung
6.75	<p>Entscheidet sich der Patient gegen eine sofortige hormonablative Therapie, soll bei symptomatischer progredienter Erkrankung in Abhängigkeit von Beschwerden und/oder auf Wunsch behandelt werden (Watchful Waiting).</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
6.76	<p>Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen, ist eine hormonablative Therapie nach ausführlicher Aufklärung eine Option.</p>
GoR: 0	LoE: 1+ Quellen: [324]

Nr.	Empfehlungen/Statements
6.77	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die eine hormonablative Therapie erhalten sollen, können mit einer Therapie mit dem Effekt einer Kastration (z. B. bilaterale Orchiektomie, LHRH-Analogen, 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.
GoR: 0	LoE: 1++ Quellen: [317] ; [318] ; [323]

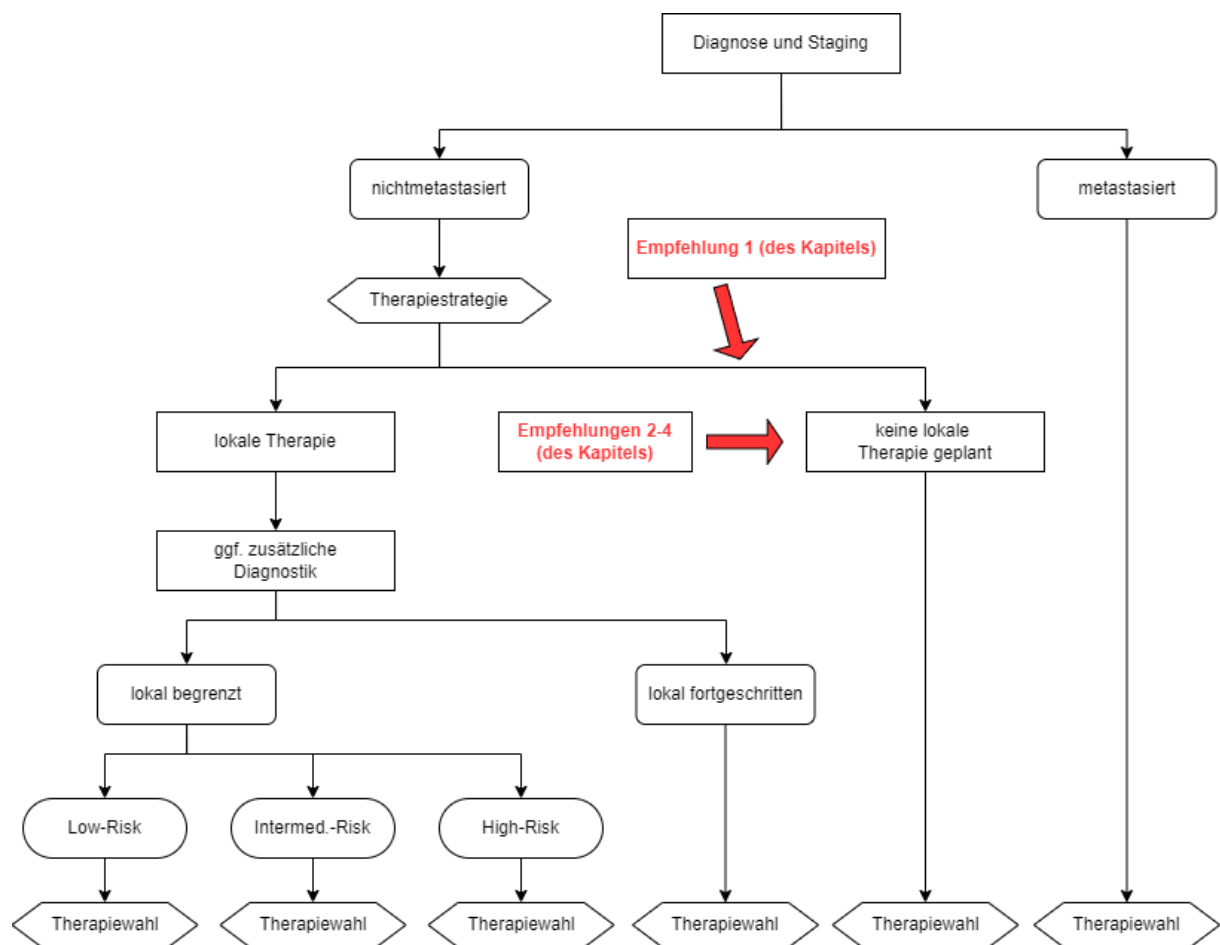


Abbildung 2: Algorithmus I – Diagnose und Staging

7 Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

7.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.1	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge eingesetzt werden.
	GoR: A LoE: 4 Quellen: [316] ; Expertenmeinung
7.2	Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf >0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv.
	GoR: ST LoE: 4 Quellen: [316] ; [325] ; [326] ; [327] ; Expertenmeinung
7.3	Nach alleiniger Strahlentherapie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg von >2 ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir ein biochemisches Rezidiv.
	GoR: ST LoE: 4 Quellen: [29] ; [328] ; Expertenmeinung
7.4	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPE ist nicht erforderlich.
	GoR: ST LoE: 4 Quellen: [34] ; [329] ; [330] ; Expertenmeinung
7.5	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden.
	GoR: B LoE: 4 Quellen: [34] ; [331] ; [332] ; Expertenmeinung
7.6	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.
	GoR: A LoE: 4 Quellen: [333] ; Expertenmeinung

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.7	Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv sollte bei einem PSA-Wert <10 ng/ml keine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.
	GoR: B LoE: 4 Expertenmeinung

7.2 Therapie des PSA-Rezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.8	Bei Patienten mit PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit von >12 Monaten, Gleason Score <8 (ISUP <4)) ist das abwartende Verhalten eine Option.
	GoR: ST LoE: 2++ Quellen: [334] ; [335]

7.2.1 Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.9	Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.
	GoR: A LoE: 2++ Quellen: [336] ; [337] ; [338] ; [339] ; [340]
7.10	Patienten mit hohem Progressionsrisiko (PSA vor SRT >0,7 ng/ml) soll zusätzlich zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid angeboten werden.
	GoR: A LoE: 1- Quellen: [338]
7.11	Die perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich und ungünstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit <12 Monate, Gleason 8-10 (ISUP 4-5)) in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.
	GoR: A LoE: 2++ Quellen: [335] ; [338] ; [339] ; [341]

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.12	Bei einer zusätzlichen Androgendeprivationstherapie (ADT) zur perkutanen Strahlentherapie (SRT) kann sich die Dauer der ADT an dem Progressionsrisiko orientieren (hohes Progressionsrisiko: 24 Monaten bzw. erhöhtes Progressionsrisiko: 6 Monate).
	GoR: 0 LoE: 2- Quellen: [342] ; [338] ; [343] ; [339]
7.13	a. Die Salvage-Strahlentherapie 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.
	GoR: A LoE: 2++,3 Quellen: [336] ; [337] ; [344] ; [345]
7.14	Die Behandlung des persistierenden PSA-Werts (oberhalb des definierten Nullbereichs) nach radikaler Prostatektomie sollte nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen.
	GoR: B LoE: 2++ Quellen: [346] ; [347] ; [348] ; [349] ; [350]

7.2.2 Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.15	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.
	GoR: ST LoE: 2++,3 Quellen: [332] ; [351]
7.16	Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden.
	GoR: B LoE: 3 Quellen: [332]
7.17	Die Salvageprostatektomie ist nur von erfahrenen Operateuren durchzuführen.
	GoR: ST LoE: 4 Expertenmeinung

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.18	<p>a. Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokalrezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden.</p> <p>b. Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden.</p>		
GoR: 0	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="518 544 699 609">LoE: 3,4</td> <td data-bbox="702 544 1437 609">Quellen: [352]; [353]; [354]</td> </tr> </table>	LoE: 3,4	Quellen: [352] ; [353] ; [354]
LoE: 3,4	Quellen: [352] ; [353] ; [354]		

7.2.3 Hormonablative Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.19	Die hormonablative Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie.		
GoR: ST	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="518 978 699 1043">LoE: 4</td> <td data-bbox="702 978 1437 1043">Quellen: [34]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	LoE: 4	Quellen: [34] ; Expertenmeinung
LoE: 4	Quellen: [34] ; Expertenmeinung		

7.3 Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC)

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.20	<p>Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom soll zeitnah nach Diagnosestellung eine Androgendeprivation zur Reduktion des Risikos typischer Komplikationen (z. B. pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, Harnleiterobstruktion) und ggf. zur palliativen tumorspezifischen Therapie eventueller Tumor- bzw. Metastasen-bedingter Symptome (z. B. Knochenschmerzen) eingeleitet werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
7.21	<p>Eine Androgendeprivation kann durch chirurgische Kastration, durch subkutan oder intramuskulär zu verabreichende Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Agonisten oder durch subkutan oder oral zu verabreichende GnRH-Antagonisten durchgeführt werden.</p> <p>GoR: 0 LoE: 1++ Quellen: [318]; [355]</p>
7.22	<p>Bei Patienten mit ausgeprägten Tumor- bzw. Metastasen-bedingten Schmerzen oder drohenden Komplikationen (z. B. Rückenmarkskompression) sollte die Androgendeprivation mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Antagonisten und/oder mit einem Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitor (ARPI: Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid) eingeleitet werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
7.23	<p>Eine Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Androgenrezeptorantagonisten der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Flutamid) soll bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom nicht durchgeführt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
7.24	<p>Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume, high- und low-risk, sowie de novo und metachron metastasiert erfolgen.</p> <p>GoR: A LoE: 1+,1- Quellen: [356]; [357]; [358]</p>

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.25	<p>Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom sollen mit Einleitung der Androgendeprivation, spätestens innerhalb von drei Monaten danach, über eine Kombinationstherapie (gemäß 7.26) aufgeklärt werden, sowie über:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die zu erwartende Überlebenszeit trotz des nicht-kurativen Charakters der Therapie • die unerwünschten Wirkungen • den Einfluss auf die Lebensqualität. 		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.26	<p>a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom und hohem Tumolvolumen („high volume disease“), die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: 0)</p>		
GoR: A/0	LoE: 1+,1++, 2+	Quellen: [359] ; [360] ; [361] ; [356] ; [357] ; [362] ; [363] ; [364] ; [365]	

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.27	<p>a. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Apalutamid, soll die Apalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 240 mg/Tag gegeben werden.</p> <p>b. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Enzalutamid, soll die Enzalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 160 mg/Tag gegeben werden.</p> <p>c. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Abirateron, soll die Abiraterongabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 1000 mg/Tag in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5 mg/Tag) gegeben werden.</p> <p>d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Darolutamid, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Darolutamid-Gabe in einer Dosierung von 2 x 600 mg/Tag innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll innerhalb von 6 Wochen nach erster Darolutamid-Gabe beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden.</p> <p>e. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Abirateron, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Abirateron-Gabe in einer Dosierung von 1000 mg/Tag (plus Prednison/Prednisolon) innerhalb von 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll ab 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden.</p>
GoR: A	<p>LoE: 1+,1++,2+</p> <p>Quellen: [360]; [361]; [356]; [357]; [362]; [363]; [364]</p>
7.28	<p>Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen. Wird die Behandlung mit einem Medikament aus der Kombination wegen intolerabler Nebenwirkungen abgebrochen, dann soll die übrige Therapie wie vorgesehen weitergeführt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
7.29	<p>Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation angeboten werden.</p>
GoR: A	<p>LoE: 1++</p> <p>Quellen: [366]; [323]</p>

Flussdiagramm mHSPC

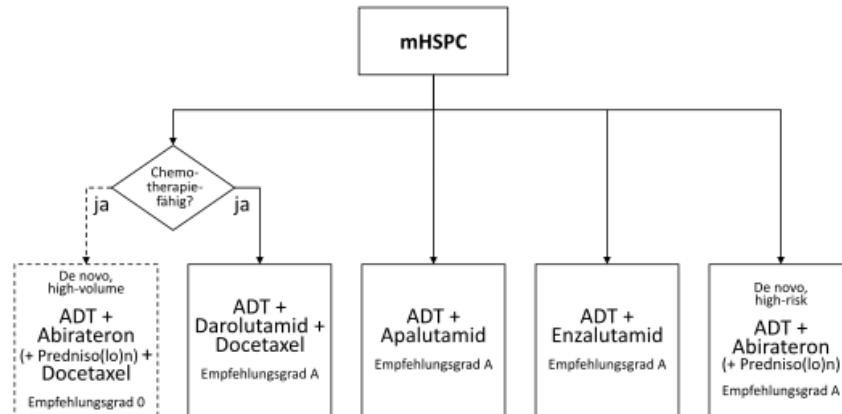


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Darstellung der gemäß 7.26 und 7.27 empfohlenen Therapieoptionen zur systemischen Therapie des mHSPC.

7.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.30	<p>Zur Definition eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms unter Androgensuppression sollen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testosteronspiegel <50 ng/dl und gleichzeitig • biochemischer Progress mit drei konsekutiven Anstiegen des PSA-Wertes im mindestens wöchentlichen Abstand, Anstieg des PSA-Wertes um mindestens 50 % gegenüber dem Nadir und PSA-Wert >2ng/ml und/oder • Progress in der Bildgebung
	Konsensbasierte Empfehlung
7.31	<p>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung.
	Konsensbasierte Empfehlung

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.32	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär im Tumorboard beraten und festgelegt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.33	Die folgenden, für eine Therapieentscheidung ausschlaggebenden Faktoren sollen berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatik • Prädiktive histologische, bildgebende und genetische Diagnostik (Darstellung der Parameter im Hintergrundtext) • Vortherapien und Therapieansprechen • Progressionsdynamik • Lokalisation von Metastasen und Tumorlast • Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität • Nebenwirkungen der Therapieoptionen • Patientenpräferenz 		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.34	Bei geriatrischen Patienten (über 70 Jahre und multimorbid, oder über 80 Jahre) sollte zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie ein geriatrisches Assessment (z. B. ISAR, G8) durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.35	Bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom soll die Androgendeprivationstherapie fortgesetzt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		
7.36	Patienten mit einem in der konventionellen Bildgebung nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) und einem hohen Risiko für Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit von <10 Monaten) soll zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) die Therapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (alphabetische Reihenfolge: Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid) angeboten werden.		
	GoR: A	LoE: 1+,1-	Quellen: [376] ; [377] ; [378] ; [379] ; [380] ; [381] ; [382] ; [383] ; [384] ; Expertenmeinung
7.37	Die systemische Therapie soll bei Bedarf in Kombination mit symptomatischen und supportiven Maßnahmen durchgeführt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

Nr.	Empfehlungen/Statements			
7.38	<p>Falls keine positiven Ergebnisse einer früher durchgeführten Keimbahntestung vorliegen, soll vor Einleitung einer systemischen Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom die Sequenzierung (Keimbahn, somatisch) von Genen, die in der Reparatur der homologen DNS-Rekombination (homologen Rekombinationsreparatur (HRR)) eine Rolle spielen, durchgeführt werden.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 560 515 627">GoR: A</td> <td data-bbox="518 560 703 627">LoE: 1-</td> <td data-bbox="707 560 1437 627">Quellen: [385]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1-	Quellen: [385]
GoR: A	LoE: 1-	Quellen: [385]		
7.39	<p>Bei Nachweis einer BRCA 1/2 Mutation und Progress nach Vortherapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron soll eine Monotherapie mit Olaparib angeboten werden.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 784 515 851">GoR: A</td> <td data-bbox="518 784 703 851">LoE: 1-</td> <td data-bbox="707 784 1437 851">Quellen: [385]; [386]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1-	Quellen: [385] ; [386]
GoR: A	LoE: 1-	Quellen: [385] ; [386]		
7.40	<p>Bei Nachweis einer BRCA 1/2 Mutation soll, falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, eine der folgenden Kombinationstherapien angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niraparib + Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) • Olaparib + Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) • Talazoparib + Enzalutamid 			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 1124 515 1191">GoR: A</td> <td data-bbox="518 1124 703 1191">LoE: 1++,1+</td> <td data-bbox="707 1124 1437 1191">Quellen: [387]; [388]; [389]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1++,1+	Quellen: [387] ; [388] ; [389]
GoR: A	LoE: 1++,1+	Quellen: [387] ; [388] ; [389]		
7.41	<p>Da keine Ergebnisse direkt vergleichender Studien vorliegen, sollen bei der Therapieentscheidung insbesondere die Charakteristika der jeweiligen Zulassungsstudien berücksichtigt werden.</p>			
	Konsensbasierte Empfehlung			
7.42	<p>Patienten mit Nachweis eines Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) außer BRCA1/2, die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) • Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) + Olaparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist) • Docetaxel • Enzalutamid • Enzalutamid + Talazoparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist) 			
	Konsensbasierte Empfehlung			

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.43	<p>Bei Entscheidung für eine Kombinationstherapie soll insbesondere die zugrundeliegende homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Alteration berücksichtigt werden.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
7.44	<p>Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) • Docetaxel • Enzalutamid
GoR: A	LoE: 1+ Quellen: [390] ; [391] ; [392]
7.45	<p>Patienten, die in der Vortherapie kein Taxan erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, soll die Therapie mit Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.</p>
GoR: A	LoE: 1+ Quellen: [392] ; [393]
7.46	<p>Alternativ kann Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, eine Kombinationstherapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) + Olaparib • Enzalutamid + Talazoparib
GoR: 0	LoE: 1++,1+ Quellen: [387] ; [389]
7.47	<p>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) soll eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cabazitaxel • Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraacetat (Kriterien für die Bildgebung im Hintergrundtext)
GoR: A	LoE: 1+,1- Quellen: [394] ; [395] ; [396] ; [397]

Nr.	Empfehlungen/Statements			
7.48	<p>Statt eines Wechsels des Therapieprinzips (siehe Empfehlungen 7.44-7.47) kann Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach Vortherapie mit ARPI (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid): Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) • nach Vortherapie mit Abirateron: Enzalutamid • nach Vortherapie mit Abirateron, ARPI oder Docetaxel und längerem Therapieintervall: Retherapie mit Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon), Enzalutamid oder Docetaxel. 			
	Konsensbasierte Empfehlung			
7.49	<p>Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand und symptomatischen ossären Metastasen und gleichzeitig ohne bekannte viszerale Metastasen, kann Radium-223 angeboten werden, wenn keine andere verfügbare systemische Therapie für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom geeignet ist.</p>			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 2px;">GoR: 0</td> <td style="width: 33%; padding: 2px;">LoE: 1+</td> <td style="width: 33%; padding: 2px;">Quellen: [398]</td> </tr> </table>	GoR: 0	LoE: 1+	Quellen: [398]
GoR: 0	LoE: 1+	Quellen: [398]		
7.50	<p>Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon angewandt werden.</p>			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 2px;">GoR: A</td> <td style="width: 33%; padding: 2px;">LoE: 1+</td> <td style="width: 33%; padding: 2px;">Quellen: [399]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [399]
GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [399]		
7.51	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq2, Karnofsky-Index <70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.</p>			
	Konsensbasierte Empfehlung			
7.52	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq2, Karnofsky-Index <70) kann zusätzlich eine der in Empfehlung 7.35 - 7.50 aufgeführten Therapieoptionen angeboten werden, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist und keine Therapie-begrenzenden Komorbiditäten vorliegen.</p>			
	Konsensbasierte Empfehlung			

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.53	<p>Bei Patienten mit mindestens einem der folgenden Kriterien sollte eine histologische Abklärung für ein neuroendokrines Prostatakarzinom angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neu aufgetretenen Lebermetastasen • Multiple oder neu aufgetretenen lytische Knochenmetastasen mit und ohne Weichteilkomponente • Niedriger PSA-Wert bei Erstvorstellung oder bei Progression im Vergleich zur Tumorlast • Verlust oder Fehlen der PSMA-Expression zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder FDG-positive, PSMA-negative Läsionen im PSMA-PET-CT. • Erhöhung von NSE oder Chromogranin A im Serum <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>
7.54	<p>Bei Nachweis eines de novo oder transdifferenzierten neuroendokrinen Karzinoms sollte eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid durchgeführt werden. Eine Behandlung innerhalb einer klinischen Studie ist zu präferieren.</p> <p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

Tabelle 5: Kriterien für die Diagnose eines AVPC (früher anaplastisches Prostatakarzinom) nach A. Aparicio et al. 2013

Kriterium	Definition
C1	Histologischer Nachweis eines kleinzelligen Prostatakarzinoms (rein oder gemischt).
C2	Ausschließlich viszerale Metastasen.
C3	Radiologisch vorherrschende lytische Knochenmetastasen durch Röntgenbild oder CT-Scan.
C4	Großflächige (≥ 5 cm) Lymphadenopathie ODER ausgedehnte Tumormasse (≥ 5 cm) mit einem Gleason ≥ 8 in Prostata/Becken.
C5	Niedriger PSA-Wert (≤ 10 ng/ml) bei Erstvorstellung (vor einer ADT oder bei symptomatischer Progression im kastrierten Setting) PLUS hochvolumige (≥ 20) Knochenmetastasen.
C6	Vorhandensein von neuroendokrinen Markern in der HISTOLOGIE (positive Färbung von Chromogranin A oder Synaptophysin) ODER im SERUM (abnorm hohe Serumspiegel für Chromogranin A oder GRP) bei der Erstdiagnose oder bei Fortschreiten der Erkrankung PLUS einer der folgenden Punkte, wenn keine anderen Ursachen vorliegen: A. Erhöhte LDH-Werte im Serum ($\geq 2 \times$ IULN), B. Maligne Hyperkalzämie, C. Erhöhte CEA-Werte im Serum ($\geq 2 \times$ IULN).
C7	Kurzes Intervall (≤ 6 Monate) bis zur androgen-unabhängigen Progression nach Beginn einer Hormontherapie mit oder ohne Vorhandensein von neuroendokrinen Markern.

Quelle: [\[400\]](#)

7.5 Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

7.5.1 Präambel

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.55	Unter einem oligometastasierten Prostatakarzinom wird ein Tumor mit maximal 4 in konventioneller Bildgebung (Skelettszintigraphie und CT oder MRT) nachweisbaren Knochenmetastasen ohne extraossäre viszerale Metastasen verstanden.
	GoR: ST LoE: 1- Quellen: [407] ; [408]

7.5.2 Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.56	<p>a. Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom sollten zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata erhalten.</p> <p>b. Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 72 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten.</p>
	GoR: B LoE: 1- Quellen: [407] ; [408]
7.57	Die perkutane Strahlentherapie der Prostata kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom mit einer erweiterten systemischen Therapie kombiniert werden (Androgendeprivation (ADT) simultan, Docetaxel sequentiell).
	GoR: 0 LoE: 1- Quellen: [408]
7.58	<p>a. Die radikale Prostatektomie ist als Therapieoption beim oligometastasierten Prostatakarzinom nicht hinreichend durch Evidenz belegt. (Statement)</p> <p>b. Die radikale Prostatektomie kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Rahmen einer multimodalen Therapie angeboten werden.</p>
	GoR: 0 LoE: 4,2++ Quellen: [409]

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.59	<p>a. Die metastasengerichtete lokal ablativ Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom ist nicht hinreichend durch Evidenz belegt, insbesondere in Bezug auf onkologische Endpunkte.</p> <p>b. Die metastasengerichtete lokal ablativ Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom kann zur Verzögerung einer Androgendeprivation und/oder Tumorprogression eingesetzt werden.</p> <p>c. Eine externe Strahlentherapie (EBRT) als ablativ Behandlung sollte hypofraktioniert erfolgen, vorzugsweise als stereotaktische Bestrahlung (SBRT).</p>
GoR: B/0	LoE: 4,2++ Quellen: [410] ; [409] ; [411]

7.6 Therapie von Knochenmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.60	<p>Die Therapie symptomatischer ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlungen 7.42, 7.46, 7.49, 7.50). 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 7.61 • operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung).
GoR: A	LoE: - Quellen: [398] ; [412] ; [413]
7.61	<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
GoR: A	LoE: 1++ Quellen: [412]
7.62	<p>Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Für die Indikation zu Radium-223 wird auf die Empfehlung 7.49 verwiesen.</p>
GoR: 0	LoE: 1+ Quellen: [413]

Nr.	Empfehlungen/Statements		
7.63	<p>Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im Hormon-naiven Stadium sollten Bisphosphonate nicht eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad: B)</p> <p>Die Wirkung von Denosumab in diesem Stadium kann derzeit nicht beurteilt werden. (Statement)</p>		
	GoR: B	LoE: 1+,4	Quellen: [414] ; [415] ; [416] ; [417] ; [418] ; [419] ; [420]
7.64	<p>Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll der monoklonale Antikörper Denosumab oder als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von Nutzen und Schaden angeboten werden.</p>		
	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [415] ; [417]
7.65	<p>Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine zahnärztliche Untersuchung und ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie • eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden. 		
	GoR: A	LoE: 3	Quellen: [415] ; [421]

7.7 Supportivtherapie und Palliativversorgung

7.7.1 Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen

7.7.1.1 Operation

Nr.	Empfehlungen/Statements			
7.66	<p>Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 8 und im Kapitel 9; • Inkontinenz: siehe Empfehlungen Kapitel 8 und im Kapitel 9; • Urethrastruktur: konservative oder operative Behandlung möglich. 			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 4</td> <td>Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 4	Expertenmeinung
GoR: A	LoE: 4	Expertenmeinung		
7.67	<p>a. Nach Lymphadenektomie soll eine Ultraschalluntersuchung - ggf. plus Doppleflowmessung - zur Diagnostik von Lymphozelen erfolgen.</p> <p>b. Lymphozelen nach Lymphadenektomie sollen behandelt werden, wenn sie symptomatisch oder gefäßkomprimierend sind.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 4</td> <td>Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 4	Expertenmeinung
GoR: A	LoE: 4	Expertenmeinung		

7.7.1.2 Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements			
7.68	<p>Eine medikamentöse Prävention strahlentherapeutischer Nebenwirkungen ist derzeit nicht möglich.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 4</td> <td>Quellen: [34]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 4	Quellen: [34] ; Expertenmeinung
GoR: ST	LoE: 4	Quellen: [34] ; Expertenmeinung		
7.69	<p>a. Die akute Proktitis kann mit Sucralfat, Butyrat oder Hydrocortison topisch behandelt werden.</p> <p>b. Die Behandlung der Diarrhoe soll symptomatisch erfolgen.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 1+,4</td> <td>Quellen: [422]; [423]; [34]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1+,4	Quellen: [422] ; [423] ; [34]
GoR: A	LoE: 1+,4	Quellen: [422] ; [423] ; [34]		

7.7.1.3 Androgenablativ Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.70	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie aufgeklärt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Tabelle 6: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an Heidenreich 2007*)

Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	Prophylaxe/ Behandlung
Kastration	
Libidoverlust	keine
Erektile Dysfunktion	Phosphodiesterasehemmer (PDE5-Hemmer), intrakavernöse Injektionen (ICI,SKAT), MUSE Vakuumpumpen, Penisimplantate
Hitzewallungen (55-80 % aller Patienten während der hormonablativen Therapie)	Cyproteronacetat (CPA), Antidepressiva (Venlafaxin), Clonidin
Gynäkomastie und Brustschmerz (50 % bei kompletter Androgenblockade (CAB), 10-20 % nach Kastration)	Prophylaktische Bestrahlung, Mastektomie, Tamoxifen (die Verordnung von Tamoxifen entspricht einem off-label-use)
Zunahme des Körperfettes	körperliche Aktivität/Sport, Ernährungsberatung
Muskelabbau	körperliche Aktivität/Sport
Anämie (schwere Form in 13 % der CAB-Patienten)	Transfusion bei symptomatischer Anämie, Erythropoese-stimulierende Substanzen (Erythropoietin u. a.) unter sorgfältiger Abwägung der Risiken
Reduktion der Knochendichte	körperliche Aktivität/ Sport, Kalzium + Vitamin D, Bisphosphonate bei Osteoporosenachweis (siehe [424])
Abnahme der kognitiven Fähigkeiten	Gehirntraining
Östrogene	
Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Ereignisse, Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)	parentale Gabe, ggf. Antikoagulation

Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	Prophylaxe/ Behandlung
Steroidale Antiandrogene	
Hauptnebenwirkungen der Wirkstoffgruppe: Libidoverlust, erektile Dysfunktion, selten Gynäkomastie	Erektile Dysfunktion
Nichtsteroidale Antiandrogene	
Hauptnebenwirkungen der Wirkstoffgruppe: Gynäkomastie (49-66 %), Brustschmerz (40-72 %), Hitzewallungen (9-13 %)	Prophylaktische Bestrahlung, Mammektomie, Tamoxifen bzw. Aromatase-Inhibitoren (die Verordnung von Tamoxifen entspricht einem off-label-use)

7.7.1.4 Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements
7.71	Die supportive Behandlung unerwünschter Wirkungen der Chemotherapie soll nach den aktuell vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen durchgeführt werden.
	Konsensbasierte Empfehlung

Tabelle 7: Prophylaxe und Behandlung häufiger Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom

Hauptnebenwirkungen	Prophylaxe und/oder Behandlung
Übelkeit/Erbrechen	prophylaktische Gabe von Dexamethason, alternativ oder bei Kontraindikationen Gabe von Metoclopramid, bei Therapieversagen dieser Medikamente: prophylaktische Gabe von 5HT3-Rezeptor-Antagonisten, ggf. auch NK1-Rezeptorantagonisten
Allergie	prphylaktische Gabe von Dexamethason
Neutropenie/Infektionen	prophylaktische und interventionelle Gabe von Antibiotika
Thrombozytopenie	bei schwerer symptomatischer Thrombozytopenie: Thrombozytenkonzentrate
Anämie	siehe Tabelle 16 zur Therapie der Nebenwirkungen der AD
Diarrhoe	symptomatische Therapie, Gabe von Loperamid, Ausgleich von Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten
Mukositis	Mundhygiene, Analgetika
Ödeme	prophylaktische Gabe von Dexamethason
Neuropathie	symptomorientierte medikamentöse und physikalische Therapie bei Auftreten sensorischer oder motorischer Polyneuropathie
Paravasat	Infusion sofort abbrechen, lokale Therapie
Onychodystrophie und Onycholyse	prophylaktische Behandlung für Docetaxel möglich (lokale Kälteapplikation)
Alopezie	Keine prophylaktische Behandlung möglich

7.7.2 Palliativversorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements			
7.72	<p>Das Ziel von Palliativversorgung ist die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von belastenden Symptomen, psychosoziale Begleitung und Unterstützung bei spirituellen Fragen. Häufige Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom sind Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression und organbezogene Symptome (z. B. Lähmungserscheinungen und Harnverhalt).</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 600 518 678">GoR: ST</td> <td data-bbox="518 600 700 678">LoE: 4</td> <td data-bbox="700 600 1437 678">Quellen: [331]; [425]</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 4	Quellen: [331] ; [425]
GoR: ST	LoE: 4	Quellen: [331] ; [425]		
7.73	<p>Die Möglichkeiten von Palliativversorgung sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend und frühzeitig besprochen werden. Hierzu gehören:</p> <ol style="list-style-type: none"> Informationen über alle verfügbaren Betreuungsangebote (Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, ambulante Hospizdienste, stationäre Hospize, spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV), Palliativdienste im Krankenhaus, Palliativstationen). Informationen über alle Behandlungsmethoden. Erstellung eines umfassenden Behandlungsplans unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen des Patienten. 			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 1070 518 1149">GoR: A</td> <td data-bbox="518 1070 700 1149">LoE: 4</td> <td data-bbox="700 1070 1437 1149">Quellen: [426]; [427]; [428]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [426] ; [427] ; [428] ; Expertenmeinung
GoR: A	LoE: 4	Quellen: [426] ; [427] ; [428] ; Expertenmeinung		
7.74	<ol style="list-style-type: none"> Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär und multiprofessionell erfolgen. (Empfehlungsgrad: A) Dem Patienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungsteam zur Verfügung stehen (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal).(Empfehlungsgrad: B) 			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 1373 518 1451">GoR: A/B</td> <td data-bbox="518 1373 700 1451">LoE: 4</td> <td data-bbox="700 1373 1437 1451">Quellen: [34]; [426]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A/B	LoE: 4	Quellen: [34] ; [426] ; Expertenmeinung
GoR: A/B	LoE: 4	Quellen: [34] ; [426] ; Expertenmeinung		
7.75	<ol style="list-style-type: none"> Die medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen soll auf der Basis des Stufenschemas der WHO erfolgen. Im Rahmen der palliativen Schmerztherapie sollen auch nichtmedikamentöse physikalische (u. a. Lagerung, Lymphdrainage, aktivierende Pflege) und psychosoziale (psychologischer, ggf. seelsorgerischer Beistand) Maßnahmen erwogen werden. 			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 1686 518 1765">GoR: A</td> <td data-bbox="518 1686 700 1765">LoE: 4</td> <td data-bbox="700 1686 1437 1765">Quellen: [425]; [427]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [425] ; [427] ; Expertenmeinung
GoR: A	LoE: 4	Quellen: [425] ; [427] ; Expertenmeinung		
7.76	<p>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.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 1910 518 1977">GoR: A</td> <td data-bbox="518 1910 700 1977">LoE: 4</td> <td data-bbox="700 1910 1437 1977">Quellen: [426]; [427]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [426] ; [427] ; Expertenmeinung
GoR: A	LoE: 4	Quellen: [426] ; [427] ; Expertenmeinung		

Tabelle 8: WHO-Schema zur Schmerztherapie

Das WHO-Schema zur Schmerztherapie weist drei Stufen auf:	
Stufe I	ein Nichtopioid-Analgetikum, z. B. Paracetamol oder NSAR (Ibuprofen, Diclofenac), Koanalgetika und/oder Adjuvantien.
Stufe II	ein schwach wirkendes Opioid (nicht unter BtMVV), z. B. Tramadol oder Tilidin/Naloxon ± Nichtopioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien.
Stufe III	ein stark wirkendes Opioid (BtMVV), z.B. Morphin ± Nichtopioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien.

8 Rehabilitation

8.1 Rehabilitation nach kurativer intendierter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements			
8.1	<p>Patienten nach lokaler Therapie sollen über eine fachspezifische Rehabilitation insbesondere in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) informiert werden.</p> <p>Expertenkonsens basierend auf Empfehlungen 8.4, 8.5 und 8.7.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="338 745 513 745">GoR: A</td> <td data-bbox="513 745 697 745">LoE: 1+,1-</td> <td data-bbox="697 745 1436 745">Quellen:</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1+,1-	Quellen:
GoR: A	LoE: 1+,1-	Quellen:		
8.2	<p>a. Die Zielsetzung der Rehabilitation nach radikaler Prostatektomie besteht:</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 nach Strahlentherapie besteht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in der Therapie der postradiogenen Funktionsstörungen, insbesondere von Funktionsstörungen von Blase und Darm erektiler 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. 			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="338 1319 513 1319">GoR: ST</td> <td data-bbox="513 1319 697 1319">LoE: 4</td> <td data-bbox="697 1319 1436 1319">Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 4	Expertenmeinung
GoR: ST	LoE: 4	Expertenmeinung		
8.3	<p>Die Rehabilitation sollte fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="338 1581 513 1581">GoR: B</td> <td data-bbox="513 1581 697 1581">LoE: 4</td> <td data-bbox="697 1581 1436 1581">Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: B	LoE: 4	Expertenmeinung
GoR: B	LoE: 4	Expertenmeinung		
8.4	<p>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.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="338 1762 513 1762">GoR: A</td> <td data-bbox="513 1762 697 1762">LoE: 1+</td> <td data-bbox="697 1762 1436 1762">Quellen: [429]; [430]; [431]; [432]; [433]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [429] ; [430] ; [431] ; [432] ; [433]
GoR: A	LoE: 1+	Quellen: [429] ; [430] ; [431] ; [432] ; [433]		

Nr.	Empfehlungen/Statements			
8.5	<p>a. Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können PDE-5-Inhibitoren, Vakuumerektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) in Kombination mit physiotherapeutischem ED-Training eingesetzt werden.</p> <p>b. Zur Therapie 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 in Kombination mit physiotherapeutischem ED-Training erwogen werden.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="338 716 513 775">GoR: B</td> <td data-bbox="513 716 699 775">LoE: 1-,4</td> <td data-bbox="699 716 1436 775">Quellen: [434]; [435]; [436]</td> </tr> </table>	GoR: B	LoE: 1-,4	Quellen: [434] ; [435] ; [436]
GoR: B	LoE: 1-,4	Quellen: [434] ; [435] ; [436]		
8.6	<p>Der Bedarf einer psychoonkologischen Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung soll geprüft und entsprechende Maßnahmen sollen ggf. angeboten werden.</p> <p>Siehe auch S3-Leitlinie Psychoonkologie.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="338 990 513 1048">GoR: A</td> <td data-bbox="513 990 699 1048">LoE: 4</td> <td data-bbox="699 990 1436 1048">Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 4	Expertenmeinung
GoR: A	LoE: 4	Expertenmeinung		

8.2 Rehabilitation für Patienten unter Hormonentzugstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements			
8.7	<p>Die Zielsetzung der Rehabilitation während Hormonentzugstherapie besteht</p> <ul style="list-style-type: none"> • in der Therapie der Nebenwirkungen; • im Erhalt bzw. in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit; • im Erhalt bzw. in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, • soweit der Patient noch im Berufsleben steht, im Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. 			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: ST</td> <td>LoE: 4</td> <td>Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 4	Expertenmeinung
GoR: ST	LoE: 4	Expertenmeinung		
8.8	<p>Patienten unter Hormonentzugstherapie sollen rehabilitative Maßnahmen empfohlen werden, die Elemente der Bewegungstherapie enthalten.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 1+,1-</td> <td>Quellen: [437]; [438]; [439]</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 1+,1-	Quellen: [437] ; [438] ; [439]
GoR: A	LoE: 1+,1-	Quellen: [437] ; [438] ; [439]		

8.3 Rehabilitation für Patienten in der Palliativsituation

Nr.	Empfehlungen/Statements
8.9	<p>Auch in der nicht-kurativen Situation sollten rehabilitative Maßnahmen symptomorientiert empfohlen werden.</p>
	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p>

9 Nachsorge

9.1 Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements			
9.1	<p>a. Asymptomatische Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie sollen innerhalb von zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine Nachsorgeuntersuchung erhalten. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>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. (Empfehlungsgrad: B)</p>			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 907 512 1003">GoR: A/B</td> <td data-bbox="512 907 687 1003">LoE: 4</td> <td data-bbox="687 907 1431 1003">Quellen: [34]; [316]; [331]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A/B	LoE: 4	Quellen: [34] ; [316] ; [331] ; Expertenmeinung
GoR: A/B	LoE: 4	Quellen: [34] ; [316] ; [331] ; Expertenmeinung		
9.2	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden.			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 1205 512 1301">GoR: A</td> <td data-bbox="512 1205 687 1301">LoE: 4</td> <td data-bbox="687 1205 1431 1301">Quellen: [34]; [316]; [331]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [34] ; [316] ; [331] ; Expertenmeinung
GoR: A	LoE: 4	Quellen: [34] ; [316] ; [331] ; Expertenmeinung		
9.3	Bei Patienten ohne biochemisches Rezidiv ist die DRU in der Nachsorge des Prostatakarzinoms nicht routinemäßig indiziert.			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 1397 512 1494">GoR: ST</td> <td data-bbox="512 1397 687 1494">LoE: 4</td> <td data-bbox="687 1397 1431 1494">Quellen: [34]; [316]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: ST	LoE: 4	Quellen: [34] ; [316] ; Expertenmeinung
GoR: ST	LoE: 4	Quellen: [34] ; [316] ; Expertenmeinung		
9.4	Bildgebende Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/oder Symptome bestehen.			
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 1541 512 1637">GoR: A</td> <td data-bbox="512 1541 687 1637">LoE: 4</td> <td data-bbox="687 1541 1431 1637">Quellen: [331]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [331] ; Expertenmeinung
GoR: A	LoE: 4	Quellen: [331] ; Expertenmeinung		

9.2 Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements			
9.5	<p>Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern. (Statement)</p> <p>Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen. (Empfehlungsgrad: B)</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: B</td> <td>LoE: 3,4</td> <td>Quellen: [440]; [441]; [442]</td> </tr> </table>	GoR: B	LoE: 3,4	Quellen: [440] ; [441] ; [442]
GoR: B	LoE: 3,4	Quellen: [440] ; [441] ; [442]		

9.3 Follow-up unter hormonablativer Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements			
9.6	<p>Im Rahmen drei- bis sechsmonatiger Kontrolluntersuchungen unter hormonablativer Therapie sollten eine Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Werts eingesetzt werden.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: B</td> <td>LoE: 4</td> <td>Quellen: [331]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: B	LoE: 4	Quellen: [331] ; Expertenmeinung
GoR: B	LoE: 4	Quellen: [331] ; Expertenmeinung		
9.7	<p>Über zusätzliche Labordiagnostik (z. B. Hämoglobin-, AP-Bestimmung) sollte individuell und in Abhängigkeit von der klinischen Situation und Symptomatik entschieden werden.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: B</td> <td>LoE: 4</td> <td>Quellen: [316]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: B	LoE: 4	Quellen: [316] ; Expertenmeinung
GoR: B	LoE: 4	Quellen: [316] ; Expertenmeinung		
9.8	<p>Über Bildgebung zur Verlaufskontrolle soll in Abhängigkeit von Symptomatik und möglichen therapeutischen Konsequenzen entschieden werden. Bei fehlender Symptomatik ist eine bildgebende Diagnostik nicht erforderlich.</p>			
	<table border="1"> <tr> <td>GoR: A</td> <td>LoE: 4</td> <td>Quellen: [316]; Expertenmeinung</td> </tr> </table>	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [316] ; Expertenmeinung
GoR: A	LoE: 4	Quellen: [316] ; Expertenmeinung		

10 Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität

10.1 Aufklärung und Beratung

Nr.	Empfehlungen/Statements		
10.1	Dem Patienten soll angeboten werden, seine Partnerin/seinen Partner an Aufklärungs- und Beratungsgesprächen teilhaben zu lassen.		
	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [34] ; [443] ; [444] ; [445] ; [446] ; Expertenmeinung
10.2	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.		
	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [34] ; [443] ; [447] ; [448] ; [449] ; [450] ; Expertenmeinung
10.3	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.		
	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [34] ; [443] ; [447] ; [448] ; [449] ; [450] ; Expertenmeinung
10.4	Der Patient soll auf die evidenzbasierten Patientenleitlinien zum Prostatakarzinom hingewiesen werden.		
	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [34] ; [443] ; [447] ; [448] ; [451] ; Expertenmeinung
10.5	Der Patient soll durch ebenso qualifizierte wie allgemeinverständliche Informationen zur Therapieentscheidung befähigt werden.		
	Konsensbasierte Empfehlung		

10.2 Psychosoziale Unterstützung

Nr.	Empfehlungen/Statements		
10.6	Standardisierte Fragebögen ermöglichen die Erfassung und Quantifizierung der Lebensqualität.		
	GoR: ST	LoE: 4	Quellen: [34]; [446]; [452]; [453]; [454]; [450]; Expertenmeinung
10.7	Dem Patienten sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden (siehe S3-Leitlinie Psychoonkologie).		
	Konsensbasierte Empfehlung		
10.8	Der Patient soll auf die Möglichkeit hingewiesen werden, sich mit einer Selbsthilfegruppe in Verbindung zu setzen. Die Internetseite des Bundesverbandes Prostatakrebs-Selbsthilfe https://www.prostatakrebs-bps.de/ enthält die Adressen aller bundesdeutschen Prostatakrebs-Selbsthilfegruppen.		
	GoR: A	LoE: 4	Quellen: [448]; [455]; Expertenmeinung

11 **Qualitätsindikatoren und Forschungsfragen**

Details zu diesen Kapiteln können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

12 Anhänge

12.1 Änderungen in der Version 7

Tabelle 9: Änderungen der Empfehlungen von Version 6.2 zu 7.0

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
5.30	5.30	modifiziert 2024
Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollen folgende drei Parameter berücksichtigt werden: Tumor-Graduierung nach Gleason (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung 5.39); TNM-Kategorie (entsprechend der TNM-Klassifikation der aktuellen Auflage); chirurgische Resektionsränder des Karzinoms.	Für die prognostische Evaluation des radikalen Prostatektomiepräparates sollen folgende drei histopathologische Parameter berücksichtigt werden: Tumor-Graduierung nach Gleason nach WHO/ISUP (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung 5.40); TNM-Kategorie (entsprechend der TNM-Klassifikation der aktuellen Auflage); chirurgische Resektionsränder des Karzinoms.	
5.31	5.31	modifiziert 2024
Für die Abschätzung der Prognose sollen in der Routineversorgung keine über die Pathomorphologie hinausgehenden weiterführenden Untersuchungen (Molekularbiologie, Immunhistochemie, Zytometrie) durchgeführt werden.	Für die Abschätzung der Prognose aufgrund der Pathologie sollen in der Routineversorgung keine über die Pathomorphologie hinausgehenden weiterführenden Untersuchungen (Molekularbiologie, Immunhistochemie, Zytometrie) durchgeführt werden.	
	5.32	neu 2024
	Für die Abschätzung der Prognose sollten über die Pathomorphologie hinausgehende validierte genomische/transkriptomische Tests nur dann durchgeführt werden, wenn deren Ergebnis die Therapieplanung ändern würde.	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
	5.33	neu 2024
	Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom sollen eine Sequenzierung von BRCA2 und -1 angeboten bekommen.	
	5.34	neu 2024
	Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom kann eine immunhistochemische Untersuchung der Mismatch Repair (MMR)-Proteine im Karzinom angeboten werden.	
5.32	5.35	modifiziert 2024
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 5.50. Die Fixierung soll in einem ausreichenden	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 (PI-RADS), vorausgegangene antiandrogene/hormonablativ Behandlung, lokale Vorbehandlung). 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.	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
Volumen vierprozentiger wässriger Formaldehydlösung (gepuffert) erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1).	Für Gewebesenahmen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen siehe Empfehlung 5.53. Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen vierprozentiger wässriger Formaldehydlösung (gepuffert) erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1).	
5.36	5.39	modifiziert 2024
Das gewöhnliche Prostatakarzinom soll gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation histologisch typisiert werden.	Das Prostatakarzinom soll gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation histologisch typisiert werden.	
5.39	5.41	modifiziert 2024
Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason Scores nach ISUP 2014 / WHO 2016 erfolgen.	Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason-Scores nach aktueller ISUP/WHO-Klassifikation erfolgen.	
	5.42	neu 2024
	Eine intraduktale Tumorkomponente (IDC-P nach WHO-Definition) soll in der Diagnose erwähnt werden.	
	5.43	neu 2024
	Bei Gleason-Scores von 7-8 (WHO/ISUP Graduierungsgruppen/Grade Groups 2-4) sollen cribriforme Tumorkomponenten im Kommentar erwähnt werden.	
5.40	5.44	modifiziert 2024
Zusätzlich zur Unterklassifikation des pT2 Karzinoms soll ein	Zusätzlich zur Unterklassifikation des pT2 Karzinoms (Prostatektomiepräparat) soll ein	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
metrisches Maß für die Tumorgröße angegeben werden.	metrisches Maß für die Tumorgröße angegeben werden.	
5.41	5.45	modifiziert 2024
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).	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 drei repräsentative Schnittstufen pro Paraffinblock).	
5.42	5.46	modifiziert 2024
Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden: Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben. Semiquantitative Abschätzung der Tumorausdehnung (in Prozent und/oder mm). Gleason-Score gemäß ISUP 2014 und WHO 2016. wenn beurteilbar, sollen Perineuralscheideninfiltration (Pn1), eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum und eine Samenblaseninfiltration angegeben werden.	Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Einsendenden übermittelt werden: Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben. Quantitative Abschätzung der Tumorausdehnung (in mm). Gleason-Score gemäß aktueller ISUP/WHO-Klassifikation wenn beurteilbar, sollen Perineuralscheideninfiltration (Pn1), eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum und eine Samenblaseninfiltration angegeben werden bei gezielten Biopsien mit mehreren Stanzen aus einem bildgebenden Herd werden diese im Gleason-Score zusammengefasst bei systematischen Biopsien werden pro Stanze die Tumorausdehnung und der Gleason-Score bestimmt.	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
5.43	5.47	modifiziert 2024
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.	Unabhängig vom Karzinomnachweis sollen Angaben zur Repräsentativität der Proben sowie zu PSA-relevanten Befunden (z. B. unspezifische oder granulomatöse Prostatitis, noduläre Hyperplasie, Infarkt) gemacht werden. Falls bei fehlendem Karzinomnachweis Anhaltspunkte dafür bestehen, dass die Biopsien nicht repräsentativ sind, soll dies im Befund angegeben werden.	
5.44	5.48	modifiziert 2024
Nach hormonablativer Therapie (LHRH-Analoga, Antiandrogene) oder Bestrahlung kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden.	Nach hormonablativer/antiandrogener Therapie, Bestrahlung oder fokaler Therapie kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden.	
5.45	5.49	modifiziert 2024
Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden: · 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	Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden: 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 (=basale) und apikale Absetzungsflächen sollen ebenfalls mit Tusche markiert werden. Beide Flächen sollen in Form 3-5 mm	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
<p>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 möglichst komplett eingebettet werden (Großflächenschnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln).</p>	<p>dicker Scheiben im rechten Winkel zur Urethra abgetrennt werden.</p> <p>Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und eingebettet werden.</p> <p>Die Absetzungsränder beider Samenleiter und beide Samenblasen sollen seitengetreunt eingebettet werden.</p> <p>Das Prostatektomiepräparat soll in der transversalen Ebene in 3-5 mm dicke Scheiben lamelliert und repräsentativ oder komplett eingebettet werden (Großflächenschnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln).</p>	
5.46	5.50	modifiziert 2024
<p>Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden: · 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. [251] 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</p>	<p>Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden:</p> <p>Angabe der Karzinomlokalisierung (anatomische Zonen)</p> <p>Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie).</p> <p>Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung der Kategorie pT3a (Kapselüberschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. 1996 in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (= höheres Ausmaß der Penetration).</p> <p>Angabe zum chirurgischen Resektionsrand.</p> <p>Bei R1-Status (definiert als positiver Schnitttrand) aufgrund eines nicht tumorfreien Randsaums sollen der</p>	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
eines nicht tumorfreien Randsaums sollen der Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, posterolateral, anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral), die Ausdehnung der Beteiligung (in mm) sowie das Fehlen oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden.	Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, posterolateral, anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral), die Ausdehnung der Beteiligung (in mm), das Gleasonmuster am positiven Schnitttrandes sowie das Fehlen oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden.	
5.47	5.51	modifiziert 2024
Das Material sollte gewogen werden. Es sollten mindestens zehn Kapseln eingebettet werden. Vom Restmaterial sollte pro 3 g eine weitere Kapsel eingebettet werden.	Das Material soll gewogen werden. Es sollten mindestens zehn Kapseln eingebettet werden.	
6.7	6.6	modifiziert 2024
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 6.8)	Patienten mit einem lokal begrenzten Niedrigrisiko-Prostatakarzinom (ISUP Gruppe 1 und low risk nach d'Amico-Kriterien) sollen aktiv überwacht werden.	
6.7	6.7	modifiziert 2024
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	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom der ISUP Gruppe 2 und günstigem Risikoprofil können aktiv überwacht werden (Active Surveillance). Das günstige Risikoprofil beinhaltet kein cribriformes und/oder intraduktales Wachstum und einen	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
Brachytherapie, sondern auch über Aktive Überwachung (Active Surveillance) informiert werden. (Kriterien für Aktive Überwachung siehe Empfehlung 6.8)	Anteil Gleason-Muster 4 unter 10 %.	
6.8	6.8	modifiziert 2024
a) Empfehlungsgrad: A Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung sollen folgende Parameter sein: PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; Gleason-Score ≤ 6 ; cT1 und cT2a; Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen; ≤ 50 % Tumor pro Stanze. b) Empfehlungsgrad: B Bei Gleason 3+4 (7a) sollte die Aktive Überwachung im Rahmen von Studien geprüft werden. c) Empfehlungsgrad: A Bei der Indikationsstellung sollen Alter und Komorbidität berücksichtigt werden.	<p>Patienten mit folgenden Parametern sollen keine Aktive Überwachung erhalten:</p> <p>PSA-Werte ≥ 15 ng/ml</p> <p>ISUP Gruppe 2 mit ungünstigem Risikoprofil* oder ISUP Gruppe 3 bis 5 (Gleason-Score $\geq 7b$)</p> <p>Lokal fortgeschrittenes Tumorstadium ($\geq cT3$ und/oder cN+)</p> <p>*cribriformes oder intraduktales Wachstum, Anteil Gleason-Muster 4 über 10 %.</p>	
6.9	6.9	modifiziert 2024
a) Empfehlungsgrad: 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 danach 6-monatlich zu untersuchen. Eine Rebiopsie soll erfolgen (siehe b. und Text). b) Empfehlungsgrad: B Patienten mit initialem MRT und systematischer plus ggf. gezielter Biopsie vor Einschluss in die Aktive Überwachung sollten eine Re-Biopsie mit erneu-tem MRT plus systematischer Biopsie nach 12 Monaten erhalten. ohne initiales MRT vor Einschluss in die Aktive Überwachung sollten eine MRT mit systematischer plus ggf.	<p>a. Der Tumor soll nach Beginn der Aktiven Überwachung und innerhalb der ersten 2 Jahre bei ISUP Gruppe 1 alle 6 Monate und bei ISUP Gruppe 2 alle 3 Monate durch PSA-Bestimmung kontrolliert werden.</p> <p>b. Erste Re-Biopsie [s. Flussdiagramm]:</p> <p>Bei Patienten mit initialer mpMRT soll eine erneute mpMRT mit gezielter und systematischer Biopsie nach 12-18 Monaten erfolgen.</p> <p>Bei Patienten ohne initiale mpMRT soll eine mpMRT mit gezielter und systematischer Biopsie innerhalb von 6 Monaten erfolgen.</p>	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
gezielter Biopsie innerhalb von 6 Monaten erhalten.	Die mpMRT soll geltenden Qualitätsstandards entsprechen.	
6.9	6.10	modifiziert 2024
Biopsien sollten danach in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate vorgenommen werden, später bei stabilem Befund alle drei Jahre.	Weitere gezielte und systematische Biopsien sollten abhängig vom Ergebnis der ersten Re-Biopsie entsprechend der Ergebnisse der im Verlauf durchgeführten MRT-Bildgebung und den erhobenen PSA-Werten durchgeführt werden, spätestens jedoch alle 3 Jahre innerhalb der ersten 10 Jahre aktiver Überwachung.	
6.10	6.11	modifiziert 2024
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.	Bei signifikantem PSA-Anstieg (Verdopplungszeit <3 Jahre) sollte eine erneute mpMRT mit gezielter und systematischer Re-Biopsie erfolgen. Eine alleinige Progression des PSA-Wertes und/oder einer mpMRT-Läsion sollte nicht zum Abbruch der Aktiven Überwachung führen. Die Aktive Überwachung soll beendet werden, bei: Upgrading zu ISUP Gruppe 2 mit ungünstigem Risikoprofil* Upgrading zu >= ISUP Gruppe 3 Lokal fortgeschrittenem Tumorstadium (≥cT3 und/oder cN+) *cribriformes oder intraduktales Wachstum, Anteil Gleason-Muster 4 über 10 %.	
	7.20	neu 2024
	Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom soll zeitnah nach Diagnosstellung eine	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
	Androgendeprivation zur Reduktion des Risikos typischer Komplikationen (z. B. pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, Harnleiterobstruktion) und ggf. zur palliativen tumorspezifischen Therapie eventueller Tumor- bzw. Metastasen-bedingter Symptome (z. B. Knochenschmerzen) eingeleitet werden.	
	7.21	neu 2024
	Eine Androgendeprivation kann durch chirurgische Kastration, durch subkutan oder intramuskulär zu verabreichende Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Agonisten oder durch subkutan oder oral zu verabreichende GnRH-Antagonisten durchgeführt werden.	
	7.22	neu 2024
	Bei Patienten mit ausgeprägten Tumor- bzw. Metastasen-bedingten Schmerzen oder drohenden Komplikationen (z. B. Rückenmarkskompression) sollte die Androgendeprivation mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Antagonisten und/oder mit einem Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitor (ARPI: Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid) eingeleitet werden.	
	7.23	neu 2024
	Eine Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Androgenrezeptorantagonisten der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Flutamid) soll bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
	Prostatakarzinom nicht durchgeführt werden.	
7.20	7.24	modifiziert 2024
Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume sowie high- und low-risk erfolgen.	Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume, high- und low-risk, sowie de novo und metachron metastasiert erfolgen.	
7.21	7.25	modifiziert 2024
Bestandteil der Patientenaufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein: · der palliative Charakter der Therapie; · Einfluss auf die Lebensqualität; · die unerwünschten Wirkungen.	<p>Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom sollen mit Einleitung der Androgendeprivation, spätestens innerhalb von drei Monaten danach, über eine Kombinationstherapie (gemäß 7.26) aufgeklärt werden, sowie über:</p> <p>die zu erwartende Überlebenszeit trotz des nicht-kurativen Charakters der Therapie</p> <p>die unerwünschten Wirkungen</p> <p>den Einfluss auf die Lebensqualität.</p>	
7.22	7.26	modifiziert 2024
a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid angeboten werden. b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll	<p>a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden.</p> <p>(Empfehlungsgrad: A)</p>	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
<p>zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Enzalutamid angeboten werden. c.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden. d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, high-volume Prostatakarzinom (mHSPC) soll unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden. e. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, low-volume Prostatakarzinom (mHSPC) kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.</p>	<p>b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A)</p> <p>d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom und hohem Tumolvolumen („<i>high volume disease</i>“), die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: 0)</p>	
7.24	7.27	modifiziert 2024
a-c geprüft, d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Chemotherapie und	a. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
<p>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/m² gegeben werden. Bei Entscheidung 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/m² gegeben werden. e. neue Empfehlung</p>	<p>Apalutamid, soll die Apalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 240 mg/Tag gegeben werden.</p> <p>b. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Enzalutamid, soll die Enzalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 160 mg/Tag gegeben werden.</p> <p>c. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Abirateron, soll die Abiraterongabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 1000 mg/Tag in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5 mg/Tag) gegeben werden.</p> <p>d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Darolutamid, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Darolutamid-Gabe in einer Dosierung von 2 x 600 mg/Tag innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll innerhalb von 6 Wochen nach erster Darolutamid-Gabe beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden.</p> <p>e. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Abirateron, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die</p>	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
	Abirateron-Gabe in einer Dosierung von 1000 mg/Tag (plus Prednison/Prednisolon) innerhalb von 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll ab 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m ² Körperoberfläche verabreicht werden.	
7.24	7.28	modifiziert 2024
Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen.	Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen. Wird die Behandlung mit einem Medikament aus der Kombination wegen intolerabler Nebenwirkungen abgebrochen, dann soll die übrige Therapie wie vorgesehen weitergeführt werden.	
7.25	7.29	modifiziert 2024
a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.	Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation angeboten werden.	
	7.30	neu 2024
	Zur Definition eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms unter Androgensuppression sollen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Testosteronspiegel <50 ng/dl und gleichzeitig biochemischer Progress mit drei konsekutiven Anstiegen des PSA-	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
	Wertes im mindestens wöchentlichen Abstand, Anstieg des PSA-Wertes um mindestens 50 % gegenüber dem Nadir und PSA-Wert >2ng/ml und/oder Progress in der Bildgebung	
7.31	7.32	modifiziert 2024
Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär im Tumorboard beraten und festgelegt werden.	
7.28	7.33	modifiziert 2024
Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden: · Symptomatik · Nebenwirkungen der Therapieoptionen · Patientenpräferenz · Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität · Progressionsdynamik · Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.	Die folgenden, für eine Therapieentscheidung ausschlaggebenden Faktoren sollen berücksichtigt werden: Symptomatik Prädiktive histologische, bildgebende und genetische Diagnostik (Darstellung der Parameter im Hintergrundtext) Vortherapien und Therapieansprechen Progressionsdynamik Lokalisation von Metastasen und Tumorlast Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität Nebenwirkungen der Therapieoptionen Patientenpräferenz	
7.29	7.34	modifiziert 2024
Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig	Bei geriatrischen Patienten (über 70 Jahre und multimorbid, oder über	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	80 Jahre) sollte zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie ein geriatrisches Assessment (z. B. ISAR, G8) durchgeführt werden.	
	7.35	neu 2024
	Bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom soll die Androgendeprivationstherapie fortgesetzt werden.	
7.32	7.36	modifiziert 2024
Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) und einem hohen Risiko für Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit von <10 Monaten) soll zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid (alphabetische Reihenfolge) angeboten werden.	Patienten mit einem in der konventionellen Bildgebung nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) und einem hohen Risiko für Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit von <10 Monaten) soll zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) die Therapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (alphabetische Reihenfolge: Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid) angeboten werden.	
	7.37	neu 2024
	Die systemische Therapie soll bei Bedarf in Kombination mit symptomatischen und supportiven Maßnahmen durchgeführt werden.	
	7.38	neu 2024
	Falls keine positiven Ergebnisse einer früher durchgeführten Keimbahntestung vorliegen, soll vor Einleitung einer systemischen	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
	Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom die Sequenzierung (Keimbahn, somatisch) von Genen, die in der Reparatur der homologen DNS-Rekombination (homologen Rekombinationsreparatur (HRR)) eine Rolle spielen, durchgeführt werden.	
7.45	7.39	modifiziert 2024
Bei Nachweis einer BRCA1/2 Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	Bei Nachweis einer BRCA 1/2 Mutation und Progress nach Vortherapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron soll eine Monotherapie mit Olaparib angeboten werden.	
	7.40	neu 2024
	Bei Nachweis einer BRCA 1/2 Mutation soll, falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, eine der folgenden Kombinationstherapien angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): Niraparib + Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) Olaparib + Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) Talazoparib + Enzalutamid	
	7.41	neu 2024
	Da keine Ergebnisse direkt vergleichender Studien vorliegen, sollen bei der Therapieentscheidung insbesondere die Charakteristika	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
	der jeweiligen Zulassungsstudien berücksichtigt werden.	
	7.42	neu 2024
	<p>Patienten mit Nachweis eines Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) außer BRCA1/2, die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):</p> <p>Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon)</p> <p>Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) + Olaparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist)</p> <p>Docetaxel</p> <p>Enzalutamid</p> <p>Enzalutamid + Talazoparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist)</p>	
	7.43	neu 2024
	Bei Entscheidung für eine Kombinationstherapie soll insbesondere die zugrundeliegende homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Alteration berücksichtigt werden.	
	7.44	neu 2024
	Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
	Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) Docetaxel Enzalutamid	
	7.45	neu 2024
	Patienten, die in der Vortherapie kein Taxan erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, soll die Therapie mit Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	
	7.46	neu 2024
	Alternativ kann Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, eine Kombinationstherapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) + Olaparib Enzalutamid + Talazoparib	
7.51	7.47	modifiziert 2024
Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.46) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) soll eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): Cabazitaxel Lutetium (177Lu) Vipivotidtraxetan (Kriterien für die Bildgebung im Hintergrundtext)	
7.46	7.48	modifiziert 2024
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: (alphabetische Reihenfolge) · Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) · Cabazitaxel · Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49.	Statt eines Wechsels des Therapieprinzips (siehe Empfehlungen 7.44-7.47) kann Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: nach Vortherapie mit ARPI (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid): Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) nach Vortherapie mit Abirateron: Enzalutamid nach Vortherapie mit Abirateron, ARPI oder Docetaxel und längerem Therapieintervall: Retherapie mit Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon), Enzalutamid oder Docetaxel.	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
7.50	7.52	modifiziert 2024
<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: (alphabetische Reihenfolge) · Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) · Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist · Enzalutamid · Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</p>	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq2, Karnofsky-Index $<$70) kann zusätzlich eine der in Empfehlung 7.35 - 7.50 aufgeführten Therapieoptionen angeboten werden, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist und keine therapiebegrenzenden Komorbiditäten vorliegen.</p>	
	7.53	neu 2024
	<p>Bei Patienten mit mindestens einem der folgenden Kriterien sollte eine histologische Abklärung für ein neuroendokrines Prostatakarzinom angeboten werden:</p> <p>Neu aufgetretenen Lebermetastasen</p> <p>Multiple oder neu aufgetretenen lytische Knochenmetastasen mit und ohne Weichteilkomponente</p> <p>Niedriger PSA-Wert bei Erstvorstellung oder bei Progression im Vergleich zur Tumorlast</p> <p>Verlust oder Fehlen der PSMA-Expression zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder FDG-positive, PSMA-negative Läsionen im PSMA-PET-CT.</p>	

Version 6.2	Version 7.0	Änderung
	Erhöhung von NSE oder Chromogranin A im Serum	
	7.54	neu 2024
	Bei Nachweis eines de novo oder transdifferenzierten neuroendokrinen Karzinoms sollte eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid durchgeführt werden. Eine Behandlung innerhalb einer klinischen Studie ist zu präferieren.	

12.2 Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung

Tabelle 10: Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
Erektile Dysfunktion				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [459]	70 % markedly reduced by nerve sparing operation (14 %-56,6 %)	50-70 %	10-70 %	keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [29]	29-100 % (56 % nerve sparing, 75 % standard) Late effect: 75 % both	45 % Late effect (2y): 48 %	34 % Late effect (1y): 34 %	40.86 % Late effect (2y): 40 %
Wilt 2008 (syst. Review) [460]	< 5-86 %	77 %	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force, 2002 (syst. Review) [461]	20-70 %	20-45 %	45-57 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [462]	76-80 %	45-63,5 %	36 % (?)	Keine Angaben

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
Vargas 2005 [463] , Grills 2004 [464] (Kohortenstudien)	--	--	--	45-61,6 %
Blasenstörungen (Harninkontinenz/ Entleerungsstörungen)				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [465]	5-10 % (persistenz incontinence)	30-40 % (acute form of incontinence) 1-7,2 % late urinary symptoms	5-10 % (acute retention)	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [29]	0-50 % (inkl. Fistel 0,3-15,4 %)	15,9 % (5,3 % incontinence)	1,5-22 % (acute retention) Incontinence 0-19 % Chronical urinary morbidity: = 20 %	--
Wilt 2008 (syst. Review) [460]	5-62 %	2-23,9 %	2-32 %	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [461]	15-50 %	2-16 %	6-57 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [462]	10-20 %	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
Vargas 2005 [463] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 [466] (Kohortenstudien)	--	--	--	13,7-32 %
Interstinale Problematik (ohne Blutung)				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [467]	keine	30 % (persistent events: 10 %)	3-21 % (Grade II/III proctitis)	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [29]	keine	12,4 % (only persistent events)	--	--
Wilt 2008 (syst. Review) [460]	15 %	31,8&	8-13	5
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [461]	0 %	6-25 %	18 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [462]	20,9-23,9 %	26,7-435	Keine Angaben	Keine Angaben
Vargas 2005 [463] (nur Toxizität Grad 3-4)	--	--	--	3,9-6 %

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
berichtet), Grills 2004 [468] (Kohortenstudien)				
Andere Nebenwirkungen				
Rektale Blutung				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [469]	--	< 30 %, 8 % required treatment	Keine Angaben	Keine Angaben
Wilt 2008 (syst. Review) [460]	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [461]	Keine Angaben	Keine Angaben	19 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [462]	0 %	8-25 %	Keine Angaben	Keine Angaben
Grills 2004 (Kohortenstudie) [470]	--	--	--	2 %

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
Rektale Verletzung				
EAU 2007 (Leitlinie) [29]	0-5,4 %	--	--	--
Strahleninduziertes Karzinom				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [471]	--	RR 1-1,7	--	--
EAU 2007 (Leitlinie) [29]	--	RR 1,7-2,34 (Baxter, Liauw, s.u.)	--	--

13 Anhang

13.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

13.1.1 Koordination

Steuergruppe der Leitlinie

Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Vorsitzender), PD Dr. Dirk Böhmer, Prof. Dr. Christian Bolenz, Prof. Dr. Franiel, Prof. Dr. Michael Fröhner, Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell, Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Prof. Dr. Ken Herrmann, Prof. Dr. Thomas Wiegel (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. Bernhard Wörmann.

13.1.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Nachfolgend sind die an der Leitlinienaktualisierung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt. Nähere Informationen zu den Beteiligten der Vorversionen finden sich in der Dokumentationshistorie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>).

Tabelle 11: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Prof. Dr. Freerk Baumann Dr. Wilfried Hoffmann - Stellvertreter
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Prof. Dr. Oliver Micke
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	PD Dr. Dirk Böhmer Prof. Dr. Stefan Höcht PD Dr. Bülent Polat
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AUO)	Prof. Dr. Peter Hammerer Prof. Dr. Axel Merseburger
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dr. André Karger
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	Prof. Dr. Arndt-Christian Müller Prof. Dr. Peter Niehoff PD Dr. Constantinos Zamboglou Prof. Dr. Daniel Zips

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Berufsverband der Deutschen Radiologen (BDR)	Prof. Dr. Patrick Asbach Prof. Dr. Kolja Thierfelder - Stellvertreter
Berufsverband der Deutschen Urologen (BvDU)	Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Arndt Hartmann Prof. Dr. Glen Kristiansen Prof. Dr. Guido Sauter
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)	Hans-Josef Beckers Ernst-Günther Carl Udo Ehrmann Werner Seelig
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. Thomas Kötter
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	Prof. Dr. Andreas Wiedemann
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Ulrich Kaiser Prof. Dr. Bernhard Wörmann Prof. Dr. Gunhild von Amsberg
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Prof. Dr. Stefan Holdenrieder
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Matthias Eiber Prof. Dr. Ken Herrmann Prof. Dr. Bernd Krause Prof. Dr. Kambiz Rahbar Prof. Dr. Ali Afshar-Oromieh - Stellvertreter
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Peter Kirschner Dr. Claudia Schmalz - Stellvertreterin
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Arndt Hartmann Prof. Dr. Glen Kristiansen Prof. Dr. Guido Sauter
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Daniel Aebbersold Prof. Dr. Ute Ganswindt

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	PD Dr. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann Prof. Dr. Thomas Wiegel
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Peter Albers PD Dr. Burkhard Beyer Prof. Dr. Andreas Blana Prof. Dr. Christian Bolenz PD Dr. Angelika Borkowetz Prof. Dr. Martin Burchardt Prof. Dr. Maximilian Burger Prof. Dr. Michael Fröhner Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm Prof. Dr. Boris Hadaschik Prof. Dr. Oliver Hakenberg Prof. Dr. Axel Heidenreich Prof. Dr. Julia Heinzelbecker Dr. Thomas-Oliver Henkel PD Dr. Thomas Höfner Prof. Dr. Laura-Maria Krabbe Prof. Dr. Tillmann Loch Prof. Dr. Gerd Lümmen Dr. Stefan Machtens PD Dr. Carsten-Henning Ohlmann Prof. Dr. Manuel Ritter Prof. Dr. Martin Schostak Prof. Dr. Stefan Siemer Prof. Dr. Dr. Arnulf Stenzl Prof. Dr. Thomas Steuber Prof. Dr. Derya Tilki Dr. Sigrid Wagner Prof. Dr. Friedhelm Wawroschek
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Tobias Franiel Prof. Dr. Sascha Kaufmann Prof. Dr. Lars Schimmöller Prof. Dr. Dipl.-Phys. Heinz-Peter Schlemmer

13.1.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 12: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Aktive Überwachung	Prof. Dr. Christian Bolenz Prof. Dr. Daniel Aebersold, Prof. Dr. Patrick Asbach, Prof. Dr. Andreas Blana, Udo Ehrmann, Prof. Dr. Boris Hadaschik, Prof. Dr. Axel Heidenreich, Prof. Dr. Stefan Holdenrieder, PD Dr. Thomas Höfner, Prof. Dr. Glen Kristiansen, Prof. Dr. Gerd Lümmer, Prof. Dr. Lars Schimmöller, Prof. Dr. Martin Schostak, Werner Seelig, Prof. Dr. Derya Tilki, Prof. Dr. Daniel Zips
AG Bildgebung	PD Dr. Carsten-Henning Ohlmann Carl Ernst-Günther, Prof. Dr. Ute Ganswindt, Prof. Dr. Sascha Kaufmann, Prof. Dr. Bernd Krause, Prof. Dr. Tillmann Loch, Prof. Dr. Kambiz Rahbar, Prof. Dr. Manuel Ritter, Prof. Dr. Dipl.-Phys. Heinz-Peter Schlemmer, PD Dr. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann, Prof. Dr. Stefan Siemer, Dr. Sigrid Wagner, Prof. Dr. Friedhelm Wawroschek
AG Brachytherapie	PD Dr. Dirk Böhmer Prof. Dr. Patrick Asbach, PD Dr. Angelika Borkowetz, Udo Ehrmann, Dr. Thomas-Oliver Henkel, Prof. Dr. Laura-Maria Krabbe, Dr. Stefan Machtens, Prof. Dr. Peter Niehoff, PD Dr. Bülent Polat, Prof. Dr. Martin Schostak, Prof. Dr. Dr. Arnulf Stenzl
AG Früherkennung, Stadieneinteilung und Staging	Prof. Dr. Peter Albers Prof. Dr. Daniel Aebersold, PD Dr. Angelika Borkowetz, Prof. Dr. Martin Burchardt, Prof. Dr. Maximilian Burger, Ernst-Günther Carl, Prof. Dr. Matthias Eiber, Prof. Dr. Tobias Franiel, Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Prof. Dr. Boris Hadaschik, Prof. Dr. Peter Hammerer, Prof. Dr. Ken Herrmann, Prof. Dr. Stefan Holdenrieder, Prof. Dr. Stefan Höcht, Prof. Dr. Sascha Kaufmann, Prof. Dr. Thomas Kötter, Prof. Dr. Tillmann Loch, Prof. Dr. Gerd Lümmer, Dr. Stefan Machtens, Prof. Dr. Manuel Ritter, Prof. Dr. Guido Sauter, Prof. Dr. Lars Schimmöller, Prof. Dr. Dipl.-Phys. Heinz-Peter Schlemmer, Prof. Dr. Martin Schostak, Prof. Dr. Dr. Arnulf Stenzl, Prof. Dr. Derya Tilki
AG Pathologie	Prof. Dr. Glen Kristiansen PD Dr. Angelika Borkowetz, PD Dr. Dirk Böhmer, Prof. Dr. Michael Fröhner, Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Prof. Dr. Arndt Hartmann, PD Dr. Carsten-Henning Ohlmann, Prof. Dr. Guido Sauter, PD Dr. Constantinos Zamboglou
AG Perkutane Strahlentherapie	Prof. Dr. Thomas Wiegel Ernst-Günther Carl, Prof. Dr. Michael Fröhner, Prof. Dr. Peter Hammerer, Prof. Dr. Axel Heidenreich, Prof. Dr. Oliver Mücke, Prof. Dr. Manuel Ritter, Prof. Dr. Martin Schostak, Prof. Dr. Stefan Siemer, Prof. Dr. Daniel Zips

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Radikale Prostatektomie	Prof. Dr. Michael Fröhner Prof. Dr. Andreas Blana, Prof. Dr. Martin Burchardt, Prof. Dr. Maximilian Burger, Ernst-Günther Carl, Prof. Dr. Peter Hammerer, Prof. Dr. Julia Heinkelbecker, PD Dr. Thomas Höfner, Dr. André Karger, Prof. Dr. Arndt-Christian Müller, Prof. Dr. Thomas Steuber, Prof. Dr. Friedhelm Wawroschek, Prof. Dr. Thomas Wiegel
AG Supportiv- /Palliativtherapie	Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell Prof. Dr. Freerk Baumann, PD Dr. Burkhard Beyer, Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Prof. Dr. Ulrich Kaiser, Dr. André Karger, Dr. Peter Kirschner, Prof. Dr. Oliver Micke, PD Dr. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann, Prof. Dr. Thomas Wiegel, Prof. Dr. Bernhard Wörmann
AG mCRPC	Prof. Dr. Bernhard Wörmann Udo Ehrmann, Prof. Dr. Matthias Eiber, Prof. Dr. Michael Fröhner, Prof. Dr. Ute Ganswindt, Prof. Dr. Axel Heidenreich, Prof. Dr. Julia Heinkelbecker, Prof. Dr. Ulrich Kaiser, Dr. Peter Kirschner, Prof. Dr. Bernd Krause, Prof. Dr. Axel Merseburger, Prof. Dr. Peter Niehoff, PD Dr. Bülent Polat, Prof. Dr. Kambiz Rahbar, Prof. Dr. Andreas Wiedemann, Prof. Dr. Gunhild von Amsberg
AG mHSPC	Prof. Dr. Bernhard Wörmann Ernst-Günther Carl, Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Prof. Dr. Peter Hammerer, Prof. Dr. Arndt Hartmann, Prof. Dr. Ken Herrmann, Prof. Dr. Stefan Höcht, Prof. Dr. Laura-Maria Krabbe, Prof. Dr. Arndt-Christian Müller, PD Dr. Carsten-Henning Ohlmann, Prof. Dr. Dr. Arnulf Stenzl, Prof. Dr. Thomas Steuber, Prof. Dr. Andreas Wiedemann, Prof. Dr. Gunhild von Amsberg
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

13.1.4 Patientenbeteiligung

Während des gesamten Erstellungsprozesses waren Patientenvertreter (Herr Beckers, Herr Carl, Herr Ehrmann, Herr Seelig) des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e. V. an der Erarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen direkt beteiligt.

13.2 Grundlagen der Methodik

13.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das im folgenden aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf).

Tabelle 13: 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 von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, 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

13.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [[AWMF-Leitlinien-Regelwerk 2020](#)]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 4 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe 2.2.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 16), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 14: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 15: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95 % der Stimmberechtigten
Konsens	>75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50–75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50 % der Stimmberechtigten

13.2.3 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.

13.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 16.

14 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Flussdiagramm Aktive Überwachung	43
Abbildung 2: Algorithmus I – Diagnose und Staging	59
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Darstellung der gemäß 7.26 und 7.27 empfohlenen Therapieoptionen zur systemischen Therapie des mHSPC	67

15 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	12
Tabelle 2: Übersicht der absoluten Angaben zu Nutzen und Schaden der PSA-gestützten Früherkennung nach Schröder et al. 2014	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 3: Übersicht der in Lilja et al. 2011 ermittelten Risiken und von den Autoren der Studie vorgeschlagenen Kontrollintervallen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 4: Detektionsraten-Ratio (Drost et al. 2019)	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 5: Diagnostische Präzision bei der Detektion von Metastasen (primärer Endpunkt).....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 6: Gewicht der zum Charlson-Score beitragenden Begleiterkrankungen (Charlson et al. 1987). Der Charlson-Score wird durch Addition der Punkte eines Patienten berechnet.	40
Tabelle 7: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) (American Society of Anesthesiologists 2013).....	41
Tabelle 8: Morbidität und Mortalität nach radikaler Prostatektomie... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Tabelle 9: Ergebnisse der drei großen RCT zur Hypofraktionierung... Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Tabelle 10: LDR-Brachytherapie in nicht vergleichenden Kohortenstudien	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 11: Kohortenstudien zum Vergleich der LDR Brachytherapie . Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Tabelle 12: Onkologische Endpunkte der großen Kohortenstudien (n>300) zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 13: Ergebnisse (Follow-up > 7 Jahre) von Kollektiven mit cT3-cT4, die mit RPE behandelt wurden	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 14: TNM-Klassifikation (7. Edition) für die Stadien T3 und T4 (Quelle: www.cancerstaging.org).....	52
Tabelle 15: Auszug aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien der Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitor (ARPI) sowie Abirateron Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Tabelle 16: Ergebnisse der RCT TITAN zur Kombinationstherapie mit Apalutamid.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 17: Ergebnisse der RCT ARCHES zur Kombinationstherapie mit Enzalutamid. Fehler! Textmarke nicht definiert.	
Tabelle 18: Ergebnisse der RCT zur Kombinationstherapie mit Abirateron:	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 19: Ergebnisse der RCT ARASENS zur Dreifachtherapie aus ADT, Docetaxel und Darolutamid.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Tabelle 20: Ergebnisse der RCT PEACE-1 zur Dreifachtherapie aus ADT, Docetaxel und Abirateron	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 21: Kriterien für die Diagnose eines AVPC (früher anaplastisches Prostatakarzinom) nach A. Aparicio et al. 2013	73
Tabelle 22: Klinische Studien zum neuroendokrinen Prostatakarzinom (NEPC) und zu aggressiven Varianten eines Prostatakarzinoms (AVPC).....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 23: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an Heidenreich 2007*)	78
Tabelle 24: Prophylaxe und Behandlung häufiger Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom.....	80
Tabelle 25: WHO-Schema zur Schmerztherapie.....	82
Tabelle 26: Qualitätsindikatoren	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 27: Schlüsselfragen und Autorengruppen.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 28: Änderungen der Empfehlungen von Version 6.2 zu 7.0	91
Tabelle 29: Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung.....	113
Tabelle 30: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	118
Tabelle 31: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	121

16 Literaturverzeichnis

1. Zeegers M, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003;97:1894-1903. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673715>
2. Johns L, Houlston R. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003;91:789-794. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780833>
3. Taylor M, Mainous A, Wells B. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med*. 2005;37:506-512. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988645>
4. Calof O, Singh A, Lee M, Kenny A, Urban R, Tenover J, 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;60:1451-1457. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
5. Gerstenbluth R, Maniam P, Corty E, Seftel A. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl*. 2002;23:922-926. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399540>
6. Hajjar R, Kaiser F, Morley J. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol. Metab*. 1997;82:3793-3796. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360543>
7. Marks L, Mazer N, Mostaghel E, Hess D, Dorey F, Epstein J, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:2351-2361. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
8. Rhoden E, 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;170:2348-2351. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634413>
9. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto A, Snyder P, 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;89:2085-2098. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126525>
10. Boyle P, Koechlin A, Bota M, d'Onofrio A, Zaridze D, Perrin P, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis. *BJU Int*. 2016; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779889>
11. Kang D, Li H. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e410. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621688>
12. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic. Dis*. 2014;17:132-143. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445948>
13. Thompson I, Goodman P, Tangen C, Lucia M, Miller G, Ford L, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:215-224. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>

14. Thompson I, Lucia M, Redman M, Darke A, La Rosa F, Parnes H, et al. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*. 2007;178:107-109. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499284>
15. Wilt T, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer B. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD007091. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425978>
16. Kramer B, Hagerty K, Justman S, Somerfield M, Albertsen P, Blot W, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009;27:1502-1516. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>
17. Harris R, Lohr K. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:917-929. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12458993>
18. 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;16:95-101. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12665174>
19. Auvinen A, Maattanen L, Finne P, Stenman U, Aro J, Juusela H, et al. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. *Int J Cancer*. 2004;111:940-943. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300807>
20. Maattanen L, Hakama M, Tammela T, Ruutu M, Ia-Opas M, Juusela H, et al. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer*. 2007;96:56-60. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213825>
21. McLernon D, Donnan P, Gray M, Weller D, Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen*. 2006;13:102-107. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792835>
22. Halpern J, Shoag J, Mittal S, Oromendia C, Ballman K, Hershman D, et al. Prognostic Significance of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Arm. *J Urol*. 2017;197:363-368. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569432>
23. Cui T, Kovell R, Terlecki R. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Curr Med Res Opin*. 2016;1-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264113>
24. Belbase N, Agrawal C, Pokharel P, Agrawal S, Lamsal M, Shakya V. Prostate cancer screening in a healthy population cohort in eastern Nepal: an explanatory trial study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:2835-2838. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803040>
25. Rabah D, Arafa M. Prostate cancer screening in a Saudi population: an explanatory trial study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13:191-194. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066007>
26. Candas B, Cusan L, Gomez J, Diamond P, Suburu R, Levesque J, et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate*. 2000;45:19-35. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960839>
27. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, El-Gazzaz G, Aucejo F, Pelley R, et al. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World J Surg*. 2013;37:1333-9. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00268-013-1981-1>

28. Lilja H, Cronin A, Dahlin A, Manjer J, Nilsson P, Eastham J, 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;117:1210-1219. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960520>
29. Heidenreich A, Aus G, Abbou C, Bolla M, Joniau S, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. 2007
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer Early Detection Clinical Practice Guidelines in Oncology V22007. 2007
31. Turkeri L, Tarcan T, Biren T, Kullu S, Akdas A. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Br J Urol*. 1995;76:184-186. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545063>
32. Renfer L, Schow D, Thompson I, Optenberg S. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy?. *J Urol*. 1995;154:1390-1391. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658544>
33. Hodge K, McNeal J, Terris M, Stamey T. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142:71-74. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659827>
34. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008; URL: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>
35. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann L, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175:1605-1612. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>
36. NHS Cancer Screening Programmes. Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate PCRMP Guide No 1. 2006
37. Bootsma A, Laguna Pes M, Geerlings S, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol*. 2008;54:1270-1286. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>
38. Hergan L, Kashefi C, Parsons J. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology*. 2007;69:520-525. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382157>
39. Richman J, Carter H, Hanna M, Murphy J, Rowlingson A, Andrews R, et al. Efficacy of periprostatic local anesthetic for prostate biopsy analgesia: a meta-analysis. *Urology*. 2006;67:1224-1228. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765183>
40. Tiong H, Liew L, Samuel M, Consigliere D, Esuvaranathan K. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2007;10:127-136. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211441>
41. Borboroglu P, Sur R, Roberts J, Amling C. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol*. 2001;166:866-870. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490235>
42. Iczkowski K, Bassler T, Schwob V, Bassler I, Kunnel B, Orozco R, et al. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology*. 1998;51:749-757. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610588>

43. Davidson D, Bostwick D, Qian J, Wollan P, Oesterling J, Rudders R, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol*. 1995;154:1295-1299. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544835>
44. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet H. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*. 1999;16:621-626. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625141>
45. Philip J, Dutta RS, Ballal M, Foster C, Javle P. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer?. *BJU Int*. 2005;95:969-971. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839915>
46. Lavoipierre A, Snow R, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce P, et al. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:205-210. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9648790>
47. Halpern E, Strup S. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:623-627. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701599>
48. Lee H, Lee H, Byun S, Lee S, Hong S, Kim S. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol*. 2009;10:244-251. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412512>
49. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52:24-28. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373822>
50. Aigner F, Pallwein L, Mitterberger M, Pinggera G, Mikuz G, Horninger W, et al. Contrast-enhanced ultrasonography using cadence-contrast pulse sequencing technology for targeted biopsy of the prostate. *BJU Int*. 2009;103:458-463. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021610>
51. Colleselli D, Bektic J, Schaefer G, Frauscher F, Mitterberger M, Brunner A, 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;100:1264-1267. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850369>
52. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *Prostate*. 2007;67:1537-1542. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705242>
53. Tang J, Yang J, Li Y, Li J, Shi H. Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 2007;26:1671-1679. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029918>
54. Taymoorian K, Thomas A, Slowinski T, Khiabanchian M, Stephan C, Lein M, 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;27:4315-4320. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214038>
55. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, Chapelon J, Palwein L, Mitterberger M, et al. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research coordination project. *Eur Urol*. 2008;54:982-992. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18584944>
56. Yang J, Tang J, Li J, Luo Y, Li Y, Shi H. Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Acad Radiol*. 2008;15:1291-1297. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790401>

57. Cochlin D, Ganatra R, Griffiths D. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol*. 2002;57:1014-1020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409113>
58. Eggert T, Khaled W, Wenske S, Ermert H, Noldus J. Stellenwert der Elastographie in der klinischen Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms Vergleich von Detektionsraten der B-Modus-Sonographie und der elastographieunterstützten systematischen 10fach-Biopsie. *Urologe A*. 2008;47:1212-1217. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704361>
59. Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, Ukimura O, Mizutani Y, Kawauchi A, et al. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34:1025-1032. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18255215>
60. König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol*. 2005;174:115-117. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947593>
61. Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, et al. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:394-398. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359330>
62. Nelson E, Sotoroff C, Gomella L, Halpern E. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology*. 2007;70:1136-1140. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158034>
63. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun F, Budäus L, Schlomm T, 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;54:1354-1362. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374470>
64. Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama 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;12:250-255. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701002>
65. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal M, Soviany C, Nir R, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU. Int*. 2008;101:293-298. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922870>
66. Braeckman J, Autier P, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU. Int*. 2008;102:1560-1565. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710457>
67. Schoots I, Barentsz J, Bittencourt L, Haider M, Macura K, Margolis D, et al. PI-RADS Committee Position on MRI Without Contrast Medium in Biopsy-Naive Men With Suspected Prostate Cancer. *AJR. American journal of roentgenology*. 2021;216:3-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812795/>
68. Turkbey B, Rosenkrantz A, Haider M, Padhani A, Villeirs G, Macura K, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 21. *European urology*. 2019;76:340-351. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898406/>
69. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD012663. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/>
70. Wegelin O, van Melick H, Hooft L, Bosch J, Reitsma H, Barentsz J, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus

- Cognitive Registration Is There a Preferred Technique?. *Eur Urol.* 2017;71:517-531. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568655>
71. Gayet M, van der Aa A, Beerlage H, Schrier B, Mulders P, Wijkstra H. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review. *BJU Int.* 2016;117:392-400. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237632>
72. Wu J, Ji A, Xie B, Wang X, Zhu Y, Wang J, et al. Is magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy better than systematic prostate biopsy? An updated meta- and trial sequential analysis. *Oncotarget.* 2015;6:43571-43580. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498362>
73. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik B, Marks L, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2015;68:8-19. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454618>
74. Schoots I, Roobol M, Nieboer D, Bangma C, Steyerberg E, Hunink M. 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;68:438-450. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312>
75. Filson C, Natarajan S, Margolis D, Huang J, Lieu P, Dorey F, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer.* 2016;122:884-892. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749141>
76. Klein J, de Gorski A, Benamran D, Vallee J, De PT, Wirth G, et al. Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy for Cancer Detection: Performance of 2D-, 3D- and 3D-MRI Fusion Targeted Techniques. *Urol Int.* 2017;98:7-14. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784024>
77. Mendhiratta N, Rosenkrantz A, Meng X, Wysock J, Fenstermaker M, Huang R, et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy in a Consecutive Cohort of Men with No Previous Biopsy: Reduction of Over Detection through Improved Risk Stratification. *J Urol.* 2015;194:1601-1606. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100327>
78. Porpiglia F, De Luca S, Passera R, Manfredi M, Mele F, Bollito E, et al. Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score. *Anticancer Res.* 2016;36:4833-4839. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27630337>
79. Siddiqui M, Rais BS, Turkbey B, George A, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA.* 2015;313:390-397. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035>
80. Rastinehad A, Waingankar N, Turkbey B, Yaskiv O, Sonstegard A, Fakhoury M, et al. Comparison of Multiparametric MRI Scoring Systems and the Impact on Cancer Detection in Patients Undergoing MR US Fusion Guided Prostate Biopsies. *PLoS One.* 2015;10:e0143404. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605548>
81. Porpiglia F, Russo F, Manfredi M, Mele F, Fiori C, Regge D. Preoperative prostate biopsy and multiparametric magnetic resonance imaging: reliability in detecting prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2015;41:124-133. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928518>
82. de Gorski A, Roupert M, Peyronnet B, Le CC, Granger B, Comperat E, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant

- Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *J Urol*. 2015;194:669-673. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784374>
83. Drost FJH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2020;77:78-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326219/>
84. Cheikh A, Girouin N, Colombel M, Marechal J, Gelet A, Bissery A, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol*. 2009;19:770-778. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925403>
85. Labanaris A, Engelhard K, Zugor V, Nutzelt R, Kuhn R. 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;13:65-70. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752886>
86. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, 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;16:1875-1883. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197480>
87. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian P, et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol*. 2009;55:801-814. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185981>
88. Haider M, Yao X, Loblaw A, Finelli A. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28:550-567. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256655>
89. Delongchamps N, Portalez D, Bruguere E, Rouviere O, Malavaud B, Mozer P, et al. Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer?. *J Urol*. 2016;196:1069-1075. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079582>
90. Peltier A, Aoun F, Lemort M, Kwizera F, Paesmans M, van VR. MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naive men. *Biomed Res Int*. 2015;2015:571708. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692142>
91. Mariotti G, Costa D, Pedrosa I, Falsarella P, Martins T, Roehrborn C, et al. Magnetic resonance/transrectal ultrasound fusion biopsy of the prostate compared to systematic 12-core biopsy for the diagnosis and characterization of prostate cancer: multi-institutional retrospective analysis of 389 patients. *Urol Oncol*. 2016;34:416-416. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197921>
92. Baco E, Rud E, Eri L, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol*. 2016;69:149-156. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862143>
93. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Ciardi A, Indino E, Papalia R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol*. 2015;33:17-17. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443268>

94. Tonttila P, Lantto J, Paakko E, Piippo U, Kauppila S, Lammentausta E, et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol*. 2016;69:419-425. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033153>
95. Ahmed H, El-Shater BA, Brown L, Gabe R, Kaplan R, Parmar M, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389:815-822. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28110982>
96. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. NICE Guideline; 175. 2014; URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-35109753913285>
97. Krause B, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urol Oncol*. 2011; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388835>
98. Manikandan R, Qazi H, Philip J, Mistry R, Lamb G, Woolfenden K, et al. Routine use of magnetic resonance imaging in the management of T(1c) carcinoma of the prostate: is it necessary?. *J Endourol*. 2007;21:1171-1174. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949319>
99. Nogueira L, Wang L, Fine S, Pinochet R, Kurta J, Katz D, et al. Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. *Urology*. 2010;75:472-477. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643467>
100. Turkbey B, Pinto P, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney Y, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology*. 2010;255:89-99. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308447>
101. Weinreb J, Blume J, Coakley F, Wheeler T, Cormack J, Sotito C, 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;251:122-133. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332850>
102. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004;171:2122-2127. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770>
103. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard N, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int*. 2006;76:209-212. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601380>
104. Ishizuka O, Tanabe T, Nakayama T, Kawakami M, Kinebuchi Y, Nishizawa O. 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;12:728-732. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174046>
105. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA). *Lancet*. 2020;395:1208-1216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/>
106. Briganti A, Chun F, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo L, 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;98:788-793. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>
107. Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun F, Schlom T, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol.* 2006;175:939-944. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587>
108. Chun F, Briganti A, Graefen M, Montorsi F, Porter C, Scattoni V, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol.* 2007;52:436-444. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010505>
109. Engelbrecht M, Jager G, Laheij R, Verbeek A, van Lier H, Barentsz J. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2002;12:2294-2302. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195484>
110. Soulie M, Aziza R, Escourrou G, Seguin P, Tollon C, Molinier L, 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;58:228-232. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489708>
111. Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, Mukai M, Horiguchi Y, Nakagawa K, et al. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology.* 2004;64:101-105. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245944>
112. Wang L, Hricak H, Kattan M, Schwartz L, Eberhardt S, Chen H, et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:743-748. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498101>
113. Park B, Kim B, Kim C, Lee H, Kwon G. Comparison of phased-array 30-T and endorectal 15-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31:534-538. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17882027>
114. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F, 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; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993315>
115. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, 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;43:34-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404016>
116. Morigi J, Stricker P, van Leeuwen P, Tang R, Ho B, Nguyen Q, 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;56:1185-1190. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112024>
117. Afshar-Oromieh A, Zechmann C, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart H, 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;41:11-20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072344>
118. van Leeuwen P, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, 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;117:732-739. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683282>

119. Shakespeare T. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol.* 2015;10:233. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582424>
120. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark J, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1708-1717. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>
121. Wilt T, Brawer M, Jones K, Barry M, Aronson W, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N. Engl. J Med.* 2012;367:203-213. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>
122. Ip S, Dahabreh I, Chung M, Yu W, Balk E, Iovin R, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep. Technol. Assess. (Full. Rep.).* 2011;1-341. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126653>
123. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic. Dis.* 1987;40:373-383. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
124. American Society of Anesthesiologists (ASA). ASA Physical Status Classification System. 2014; URL: <https://www.asahq.org/-/media/sites/asahq/files/public/resources/standards-guidelines/asa-physical-status-classification-system.pdf>
125. Thompson I, Thrasher J, Aus G, Burnett A, Canby-Hagino E, Cookson M, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update (confirmed 2009). *J Urol.* 2007;177:2106-2131. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297>
126. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1144-1154. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>
127. Hamdy F, Donovan J, Lane J, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1415-1424. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626136>
128. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, et al. EAU guidelines on prostate cancer. 2011
129. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson S, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:1977-1984. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698>
130. Swindle P, Eastham J, Ohori M, Kattan M, Wheeler T, Maru N, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.* 2005;174:903-907. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16093984>
131. Nuttall M, van der MJ, Phillips N, Sharpin C, Gillatt D, McIntosh G, 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;172:2145-2152. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538220>
132. Hollenbeck B, Dunn R, Miller D, Daignault S, Taub D, Wei J. Volume-based referral for cancer surgery: informing the debate. *J Clin Oncol.* 2007;25:91-96. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194909>

133. 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;58:25-33. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>
134. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One.* 2016;11:e0154499. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171271>
135. Bauman G, Rumble R, Chen J, Loblaw A, Warde P. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24:461-473. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22673744>
136. Zelefsky M, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:125-129. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330997>
137. Wortel R, Incrocci L, Pos F, van der Heide U, Lebesque J, Aluwini S, et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:680-689. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055398>
138. Zapatero A, Roch M, Buchser D, Castro P, Fernandez-Banda L, Pozo G, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl. Oncol.* 2017;19:1161-1167. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28374321>
139. Sveistrup J, af Rosenschold P, Deasy J, Oh J, Pommer T, Petersen P, et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol.* 2014;9:44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495815>
140. Peeters S, Lebesque J, Heemsbergen W, van Putten W, Slot A, Dielwart M, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;64:1151-1161. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414208>
141. Zietman A, DeSilvio M, Slater J, Rossi C, Miller D, Adams J, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:1233-1239. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>
142. Dearnaley D, Sydes M, Graham J, Aird E, Bottomley D, Cowan R, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:475-487. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>
143. Kuban D, Tucker S, Dong L, Starkschall G, Huang E, Cheung M, et al. Long-term results of the M D Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:67-74. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>
144. Zapatero A, Valcarcel F, Calvo F, Algas R, Bejar A, Maldonado J, et al. Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin. Oncol.* 2005;23:6561-6568. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170164>

145. Viani G, Stefano E, Afonso S. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1405-1418. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743>
146. Al-Mamgani A, Heemsbergen W, Levendag P, Lebesque J. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose escalation trial. *Radiother Oncol.* 2010;96:13-18. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227123>
147. Zietman A, Bae K, Slater J, Shipley W, Efstathiou J, Coen J, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol.* 2010;28:1106-1111. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124169>
148. Al-Mamgani A, van Putten W, van der Wielen G, Levendag P, Incrocci L. 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;79:1004-1012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421153>
149. Beckendorf V, Guerif S, Le PE, Cosset J, Lefloch O, Chauvet B, 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;60:1056-1065. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>
150. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1047-1060. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115>
151. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, 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;16:1605-1616. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522334>
152. Lee W, Dignam J, Amin M, Bruner D, Low D, Swanson G, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:2325-2332. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935>
153. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn P, de JH, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:464-474. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968359>
154. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van LE, Krol S, van der Toorn P, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:274-283. URL: http://www.researchgate.net/publication/272079148_Hypofractionated_vs_conventionally_fractionated_radiotherapy_for_patients_with_prostate_cancer_HYPRO_Late_toxicity_results_from_a_randomised_non-inferiority_phase_3_trial
155. Incrocci L, Wortel R, Alemayehu W, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1061-1069. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116>

156. Cozzarini C, Fiorino C, Deantoni C, Briganti A, Fodor A, La MM, 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;66:1024-1030. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24985964>
157. Lewis S, Patel P, Song H, Freedland S, Bynum S, Oh D, et al. Image Guided Hypofractionated Postprostatectomy Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94:605-611. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867889>
158. Koontz B, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68:683-691. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171903>
159. Pommier P, Chabaud S, Lagrange J, Richaud P, Lesaunier F, Le PE, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:5366-5373. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>
160. Lawton C, DeSilvio M, Roach M, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:646-655. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>
161. Morikawa L, Roach M. 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;80:6-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481721>
162. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (3 Update-Recherche). 2008; URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf
163. Ollendorf D, Hayes J, McMahon P, Pearson S, Kuba M, Tramontano A. Brachytherapy & Proton Beam Therapy for treatment of clinically-localized, low-risk prostate cancer Institute for Clinical and Economic Review Final Appraisal Document. 2008
164. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami 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; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832180>
165. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, Raman G, Lau J, Trikalinos T. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med.* 2009;151:556-565. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>
166. Mendenhall N, Li Z, Hoppe B, Marcus R, Mendenhall W, Nichols R, et al. Early Outcomes from Three Prospective Trials of Image-guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:213-221. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093164>
167. Brada M, Pijls-Johannesma M, De RD. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J.* 2009;15:319-324. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672149>
168. Fang P, Mick R, Deville C, Both S, Bekelman J, Christodouleas J, et al. A case-matched study of toxicity outcomes after proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer.* 2015;121:1118-1127. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25423899>
169. Yu J, Soulos P, Herrin J, Cramer L, Potosky A, Roberts K, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:25-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243199>

170. Sheets N, Goldin G, Meyer A, Wu Y, Chang Y, Sturmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 2012;307:1611-1620. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511689>
171. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer. *World J Urol*. 2009;27:607-612. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19455340/>
172. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *The Canadian journal of urology*. 2017;24:8728-8733. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436359/>
173. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick G, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969-974. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>
174. Beyer D, Brachman D. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2000;57:263-267. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104883>
175. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick S, Behar R, 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;4:34-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737905>
176. Zaorsky N, Doyle L, Hurwitz M, Dicker A, Den R. Do theoretical potential and advanced technology justify the use of high-dose rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer?. *Expert review of anticancer therapy*. 2014;14:39-50. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24124755
177. Hinnen K, Battermann J, van Roermund J, Moerland M, Jurgenliemk-Schulz I, Frank S, et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:1433-1438. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540075>
178. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol*. 2009;327945. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730753>
179. Jackson WC, Hartman HE, Dess RT, Birer SR, Soni PD, Hearn JWD, et al. Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:3024-3031. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396488/>
180. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:275-285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262473/>
181. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:286-295. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433432/>
182. Routman D, Funk R, Stish B, Mynderse L, Wilson T, McLaren R, et al. Permanent prostate brachytherapy monotherapy with I-125 for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Brachytherapy*. 2019;18:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293836/>
183. Tom M, Reddy C, Smile T, Zhang R, Ciezki J, Stephans K, et al. Validation of the NCCN prostate cancer favorable- and unfavorable-intermediate risk groups among men treated with I-125 low

- dose rate brachytherapy monotherapy. *Brachytherapy*. 2020;19:43-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813740/>
184. Fellin G, Mirri MA, Santoro L, Jereczek-Fossa BA, Divan C, Mussari S, et al. Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy. *Br J Radiol*. 2016;89:20150981. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27384381/>
185. Lo AC, Morris WJ, Pickles T, Keyes M, McKenzie M, Tyldesley S. Patterns of recurrence after low-dose-rate prostate brachytherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;91:745-751. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752387/>
186. Goy BW, Burchette R, Soper MS, Chang T, Cosmatos HA. Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients With Intermediate-risk Prostate Cancer. *Urology*. 2020;136:180-189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704459/>
187. Pompe RS, Davis-Bondarenko H, Zaffuto E, Tian Z, Shariat SF, Leyh-Bannurah S, et al. Population-Based Validation of the 2014 ISUP Gleason Grade Groups in Patients Treated With Radical Prostatectomy, Brachytherapy, External Beam Radiation, or no Local Treatment. *The Prostate*. 2017;77:686-693. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28156003/>
188. Krishnan V, Delouya G, Bahary JP, Larrivé S, Taussky D. The Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) score predicts biochemical recurrence in intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy (EBRT) dose escalation or low-dose rate (LDR) brachytherapy. *BJU international*. 2014;114:865-871. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24274784/>
189. Smith G, Pickles T, Crook J, Martin A, Vigneault E, Cury F, et al. Brachytherapy improves biochemical failure-free survival in low- and intermediate-risk prostate cancer compared with conventionally fractionated external beam radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;91:505-516. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596107/>
190. Martinez A, Demanes D, Galalae R, Vargas C, Bertermann H, Rodriguez 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;62:1322-1331. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029788>
191. Galalae R, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, 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;58:1048-1055. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001244>
192. Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke K, Wiegel T, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2005;47:441-448. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774239>
193. Demanes D, Rodriguez R, Schour L, Brandt D, Altieri G. 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;61:1306-1316. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817332>
194. Galalae R, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, 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;52:81-90. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>

195. Galalae R, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J, 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;182:135-141. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520907>
196. Hoskin P, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol.* 2007;84:114-120. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>
197. Sathya J, Davis I, Julian J, Guo Q, Daya D, Dayes I, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:1192-1199. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718316>
198. Grills I, Martinez A, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen P, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol.* 2004;171:1098-1104. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>
199. Vargas C, Martinez A, Boike T, Spencer W, Goldstein N, Gustafson G, 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;66:416-423. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879929>
200. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, 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;48:675-681. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020563>
201. Bader P, Burkhard F, Markwalder R, Studer U. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer?. *J Urol.* 2002;168:514-518. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>
202. Briganti A, Chun F, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, 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;49:1019-1026. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530933>
203. Joslyn S, Konety B. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 2006;68:121-125. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>
204. Touijer K, Rabbani F, Otero J, Secin F, Eastham J, Scardino P, 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;178:120-124. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499306>
205. or =6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU. Int.* 2006;97:1173-1178. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686707>
206. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol.* 2007;177:916-920. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>
207. DiMarco D, Zincke H, Sebo T, Slezak J, Bergstrahl E, Blute M. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific

- antigen era. J Urol. 2005;173:1121-1125. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758719>
208. Allaf M, Palapattu G, Trock B, Carter H, Walsh P. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2004;172:1840-1844. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540734>
209. Bhatta-Dhar N, Reuther A, Zippe C, Klein E. 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;63:528-531. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028451>
210. Azzouzi A, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclaus F, van der Poel H, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2017;18:181-191. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007457>
211. Crouzet S, Chapelon J, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. Eur Urol. 2014;65:907-914. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669165>
212. Uchida T, Tomonaga T, Kim H, Nakano M, Shoji S, Nagata Y, et al. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer. J Urol. 2015;193:103-110. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079940>
213. Thuroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. J Urol. 2013;190:702-710. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415962>
214. Dickinson L, Arya M, Afzal N, Cathcart P, Charman S, Cornaby A, et al. Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Nonmetastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry Cohort. Eur Urol. 2016;70:668-674. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951947>
215. Ganzer R, Fritsche H, Brandtner A, Brundl J, Koch D, Wieland W, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. BJU Int. 2013;112:322-329. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356910>
216. Berge V, Dickinson L, McCartan N, Hindley R, Diep L, Emberton M, et al. Morbidity associated with primary high intensity focused ultrasound and redo high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. J Urol. 2014;191:1764-1769. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373800>
217. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, 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;36:789-793. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082219>
218. White W, Sadetsky N, Waters W, Carroll P, Litwin M. Quality of life in men with locally advanced adenocarcinoma of the prostate: an exploratory analysis using data from the CaPSURE database. J. Urol. 2008;180:2409-2413. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930270>
219. Carver B, Bianco F, Scardino P, Eastham J. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. J Urol. 2006;176:564-568. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890>

220. Edamura K, Saika T, Senoh T, Koizumi F, Manabe D, Ebara S, et al. Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute. *Acta Med Okayama*. 2005;59:195-199. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286958>
221. Fletcher S, Mills S, Smolkin M, Theodorescu D. Case-matched comparison of contemporary radiation therapy to surgery in patients with locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:1092-1099. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965872>
222. Hachiya T, Akakura K, Saito S, Shinohara N, Sato K, Harada M, 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;95:534-540. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705075>
223. Johnstone P, Ward K, Goodman M, Assikis V, Petros J. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer*. 2006;106:2603-2609. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>
224. Saito T, Kitamura Y, Komatsubara S, Matsumoto Y, Sugita T, Hara N. Outcomes of locally advanced prostate cancer: a single institution study of 209 patients in Japan. *Asian J. Androl*. 2006;8:555-561. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847528>
225. Ward J, Slezak J, Blute M, Bergstralh E, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. 2005;95:751-756. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>
226. Namiki S, Tochigi T, Ishidoya S, Ito A, Numata I, Arai Y. Long-term quality of life following primary treatment in men with clinical stage T3 prostate cancer. *Qual. Life Res*. 2011;20:111-118. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680687>
227. Amling C, Leibovich B, Lerner S, Bergstralh E, Blute M, Myers R, et al. Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. *Semin Urol Oncol*. 1997;15:215-221. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9421448>
228. Berglund R, Jones J, Ulchaker J, Fergany A, Gill I, Kaouk J, et al. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology*. 2006;67:1253-1256. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678888>
229. Freedland S, Partin A, Humphreys E, Mangold L, Walsh P. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer*. 2007;109:1273-1278. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165>
230. Gerber G, Thisted R, Chodak G, Schroder F, Frohmuller H, Scardino P, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol*. 1997;32:385-390. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>
231. Ham W, Park S, Rha K, Kim W, Choi Y. 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;19:329-332. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19397390>
232. Hsu C, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol*. 2007;51:121-128. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>
233. Hsu C, Wildhagen M, Van Poppel H, Bangma C. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2010;105:1536-1540. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912180>
234. Riva IMdl, Belon Lopez-Tomasety J, Marrero DR, Alvarez CE, Santamaria BP. Prostatectomia radical como monoterapia en el cancer de prostata localmente avanzado T3a: 12 anos de

- seguimiento. Arch Esp Urol. 2004;57:679-692. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>
235. Mearini L, Zucchi A, Costantini E, Bini V, Nunzi E, Porena M. Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced NOMO prostate cancer. Urol. Int. 2010;85:166-172. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558980>
236. Patel V, Palmer K, Coughlin G, Samavedi S. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. J. Endourol. 2008;22:2299-2305. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837657>
237. Powell I, Tangen C, Miller G, Lowe B, Haas G, Carroll P, 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;168:2016-2019. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394698>
238. Sciarra A, Gentile V, Voria G, Mariotti G, Seccareccia F, Pastore A, et al. Role of radical retropubic prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer: the influence of Gleason score 8-10. Urol. Int. 2003;70:186-194. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660455>
239. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. Eur. Urol. 2000;38:372-379. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025373>
240. Xylinas E, Drouin S, Comperat E, Vaessen C, Renard-Penna R, Misrai V, et al. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. BJU. Int. 2009;103:1173-1178. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040530>
241. Yossepowitch O, Eggener S, Serio A, Carver B, Bianco F, Scardino P, 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;53:950-959. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950521>
242. Loeb S, Smith N, Roehl K, Catalona W. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. Urology. 2007;69:1170-1175. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>
243. Van Poppel H, Vekemans K, Da PL, Bono A, Kliment J, Montironi R, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). Eur. J. Cancer. 2006;42:1062-1067. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>
244. Amling, C.L., Leibovich, B.C., Lerner, S.E., Bergstralh, E.J., Blute, M.L., Myers, R.P., et al. Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. Semin Urol Oncol, 1997. 15(4): p. 215-221.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9421448>
245. Ward, J.F., Slezak, J.M., Blute, M.L., Bergstralh, E.J., Zincke, H., Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU. Int, 2005. 95(6): p. 751-756., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>
246. Gerber, G.S., Thisted, R.A., Chodak, G.W., Schroder, F.H., Frohmuller, H.G., Scardino, P.T., et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. Eur Urol, 1997. 32(4): p. 385-390.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>
247. Walz J, Joniau S, Chun F, Isbarn H, Jeldres C, Yossepowitch O, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. BJU. Int. 2011;107:765-770. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875089>

248. Yossepowitch, O., Eggener, S.E., Serio, A.M., Carver, B.S., Bianco, F.J., Jr., Scardino, P.T., 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): p. 950-959.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950521>
249. Thompson, I.M., Jr., Tangen, C.M., Paradelo, J., Lucia, M.S., Miller, G., Troyer, D., et.al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2006. 296(19): p. 2329-2335.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>
250. Thompson, I.M., Tangen, C.M., Paradelo, J., Lucia, M.S., Miller, G., Troyer, D., 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): p. 956-962., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
251. Hsu, C.Y., Joniau, S., Oyen, R., Roskams, T., Van Poppel, H., Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol*, 2007. 51(1): p. 121-128.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>
252. Carver, B.S., Bianco, F.J., Jr., Scardino, P.T., Eastham, J.A., Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol*, 2006. 176(2): p. 564-568.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890>
253. Hsu, C.Y., Wildhagen, M.F., Van Poppel, H., Bangma, C.H., Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU. Int*, 2010. 105(11): p. 1536-1540.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912180>
254. Sciarra, A., Gentile, V., Voria, G., Mariotti, G., Seccareccia, F., Pastore, A., 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): p. 186-194.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660455>
255. Riva, Isorna Martinez de la, Belon Lopez-Tomasety, J., Marrero, Dominguez R., Alvarez, Cruz E., Santamaria, Blanco P., Prostatectomia radical como monoterapia en el cancer de prostata localmente avanzado T3a: 12 anos de seguimiento. *Arch Esp Urol*, 2004. 57(7): p. 679-692., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>
256. Freedland, S.J., Partin, A.W., Humphreys, E.B., Mangold, L.A., Walsh, P.C., Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer*, 2007. 109(7): p. 1273-1278.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165>
257. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, Zaramella S, Sogni F, Kocjancic E, et al. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol*. 2007;51:922-929. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049718>
258. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois J, Mirimanoff R, 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;360:103-106. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
259. Bolla M, de Reijke T, van Tienhoven G, Van Den Bergh A, Oddens J, Poortmans P, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:2516-2527. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>
260. Denham J, Steigler A, Lamb D, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 9601 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:841-850. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257791>

261. Pilepich M, Winter K, John M, Mesic J, Sause W, Rubin P, 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;50:1243-1252. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483335>
262. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya L, Ebacher A, Fortin A, Wang C, 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. *J Urol.* 2004;171:1137-1140. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767287>
263. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt T, Mason M. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD006019. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>
264. Pilepich M, Winter K, Lawton C, Krisch R, Wolkov H, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;61:1285-1290. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>
265. Zagars G, Johnson D, von Eschenbach A, Hussey D. 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;14:1085-1091. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133327>
266. Tyrrell C, Payne H, See W, McLeod D, Wirth M, Iversen P, 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;76:4-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145740>
267. Granfors T, Modig H, Damber J, Tomic R. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol.* 2006;176:544-547. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813885>
268. See W, Tyrrell C. 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. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>
269. Shelley M, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason M. 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;35:9-17. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>
270. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet.* 2009;373:301-308. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>
271. Shelley M, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason M. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat. Rev.* 2009;35:540-546. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493624>
272. Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov H, Rubin P, Lee R, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:585-591. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>

273. Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, Vaccaro V, Milella M, Nistico C, 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. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143897>
274. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri E, Sperduti I, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2009;115:3446-3456. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484790>
275. Denham J, Steigler A, Lamb D, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 9601 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:451-459. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>
276. Bolla M, Van TG, Warde P, Dubois J, Mirimanoff R, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010;11:1066-1073. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>
277. Pilepich M, Krall J, Johnson R, Sause W, Perez C, Zininger M, et al. Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate--analysis of RTOG 75-06. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986;12:345-351. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3514555>
278. Asbell S, Martz K, Shin K, Sause W, Doggett R, Perez C, 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;40:769-782. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531360>
279. Deger S, Boehmer D, Turk I, Roigas J, Wernecke K, Wiegel T, et al. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2002;41:420-426. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074814>
280. Kalkner K, Wahlgren T, Ryberg M, Cohn-Cedermark G, Castellanos E, Zimmerman R, 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;46:909-917. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917823>
281. Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol*. 2002;167:1681-1686. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>
282. Stone N, Stock R, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J. Urol*. 1997;158:1891-1894. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334624>
283. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Lancet*. 2012;380:2018-2027. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084481/>
284. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT). *Lancet*. 2020;396:1413-1421. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002429/>
285. Vale C, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer. *Lancet*. 2020;396:1422-1431. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002431/>

286. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 0803/ANZUP RAVES). *Lancet Oncol.* 2020;21:1331-1340. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002437/>
287. Thompson I, Tangen C, Paradelo J, Lucia M, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009;181:956-962. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
288. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17). *Lancet Oncol.* 2020;21:1341-1352. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002438/>
289. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy. *European urology.* 2014;66:243-250. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680359
290. Swanson G, Thompson I, Basler J. Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. *Cancer.* 2006;106:2531-2539. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700035>
291. Horwitz E, Bae K, Hanks G, Porter A, Grignon D, Brereton H, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2497-2504. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>
292. Fossati N, Willemse P, Van den Broeck T, van den Bergh R, Yuan C, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;72:84-109. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351>
293. Da Pozzo L, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol.* 2009;55:1003-1011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211184>
294. Briganti A, Karnes R, Da Pozzo L, Cozzarini C, Capitanio U, Gallina A, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol.* 2011;59:832-840. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694>
295. Abdollah F, Karnes R, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:3939-3947. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445>
296. Tilki D, Preisser F, Tennstedt P, Tober P, Mandel P, Schlomm T, et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int.* 2016; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743493>
297. Jegadeesh N, Liu Y, Zhang C, Zhong J, Cassidy R, Gillespie T, et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. *Cancer.* 2017;123:512-520. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859018>
298. Aus G, Abrahamsson P, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a

- randomized controlled trial. *BJU Int.* 2002;90:561-566. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230618>
299. Klotz L, Goldenberg S, Jewett M, Fradet Y, Nam R, Barkin J, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol.* 2003;170:791-794. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913699>
300. Schulman C, Debruyne F, Forster G, Selvaggi F, Zlotta A, Witjes W. 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;38:706-713. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111188>
301. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt T, Mason M. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD006018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054269/>
302. Messing E, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford E, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:1781-1788. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>
303. Wirth M, Weissbach L, Marx F, Heckl W, Jellinghaus W, Riedmiller H, 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;45:267-270. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036669>
304. McLeod D, Iversen P, See W, Morris T, Armstrong J, Wirth M. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 2006;97:247-254. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
305. Jones C, Hunt D, McGowan D, Amin M, Chetner M, Bruner D, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:107-118. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>
306. Schmidt-Hansen M, Hoskin P, Kirkbride P, Hasler E, Bromham N. Hormone and radiotherapy versus hormone or radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer: a systematic review with meta-analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26:e21-e46. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25059922>
307. D'Amico A, Manola J, Loffredo M, Renshaw A, DellaCroce A, Kantoff P. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:821-827. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315996>
308. Hu J, Xu H, Zhu W, Wu F, Wang J, Ding Q, et al. Neo-adjuvant hormone therapy for non-metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of 5,194 patients. *World J Surg Oncol.* 2015;13:73. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884478>
309. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans P, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol.* 2016;34:1748-1756. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976418>
310. McPartlin A, Glicksman R, Pintilie M, Tsuji D, Mok G, Bayley A, et al. PMH 9907: Long-term outcomes of a randomized phase 3 study of short-term bicalutamide hormone therapy and

- dose-escalated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2016;122:2595-2603. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219522>
311. Zhou Z, Zhu X, Xia J, Zou Z, Qu S, Zeng X, et al. Short-term versus long-term hormone therapy plus radiotherapy or prostatectomy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:783-796. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380891>
312. Leal F, Figueiredo M, Sasse A. Optimal duration of androgen deprivation therapy following radiation therapy in intermediate- or high-risk nonmetastatic prostate cancer: A systematic review and metaanalysis. *Int Braz J Urol*. 2015;41:425-434. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200535>
313. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San SC, Cabeza Rodriguez M, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:320-327. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702876>
314. Denham J, Joseph D, Lamb D, Spry N, Duchesne G, Matthews J, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 0304 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1076-1089. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130995>
315. D'Amico A, Chen M, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff P. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:289-295. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>
316. Dutch Urological Association. Prostate Cancer Nation-wide guideline Version 10. 2007
317. Iversen P, Johansson J, Lodding P, Kylmala T, Lundmo P, Klarskov 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 71 years. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40:441-452. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130095>
318. Studer U, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de RT, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J. Clin. Oncol*. 2006;24:1868-1876. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
319. 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;79:235-246. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
320. Parker M, Cook A, Riddle P, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer R. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate?. *Br. J. Urol*. 1985;57:724-728. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>
321. Herr H, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2000;163:1743-1746. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>
322. Boustead G, Edwards S. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2007;99:1383-1389. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346269>

323. Wilt T, air B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane. Database. Syst. Rev. 2001;CD003506. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>
324. Studer U, Whelan P, Wimpissinger F, Casselman J, de Reijke T, Knonagel H, et al. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of follow-up. Eur Urol. 2014;66:829-838. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932338>
325. Amling C, Bergstralh E, Blute M, Slezak J, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?. J Urol. 2001;165:1146-1151. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>
326. Stephenson A, Kattan M, Eastham J, Dotan Z, Bianco F, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J. Clin. Oncol. 2006;24:3973-3978. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
327. Freedland S, Sutter M, Dorey F, Aronson W. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy Prostate-specific antigen. Urology. 2003;61:365-369. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597949>
328. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley W, Sokol G, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006;65:965-974. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>
329. Foster L, Jajodia P, Fournier G, Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. J Urol. 1993;149:1024-1028. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>
330. Fowler J, Brooks J, Pandey P, Seaver L. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol. 1995;153:1011-1014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>
331. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Matveev V, Mason M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. 2009
332. Nguyen P, D'Amico A, Lee A, Suh W. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. Cancer. 2007;110:1417-1428. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>
333. Pound C, Partin A, Eisenberger M, Chan D, Pearson J, Walsh P. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA. 1999;281:1591-1597. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
334. Tilki D, Preisser F, Graefen M, Huland H, Pompe R. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. Eur Urol. 2019;75:896-900. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955970/>
335. van den Broeck T, van den Bergh R, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer. Eur Urol. 2019;75:967-987. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843/>

336. Tendulkar R, Agrawal S, Gao T, Efstathiou J, Pisansky T, Michalski J, et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *Journal of clinical oncology*. 2016;34:3648-3654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528718/>
337. 05 ng/ml and impact of post-SRT PSA nadir in post-prostatectomy recurrent prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2019;22:344-349. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487644/>
338. Shipley W, Seiferheld W, Lukka H, Major P, Heney N, Grignon D, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376:417-428. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146658/>
339. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange JL, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16). *The Lancet. Oncology*. 2019;20:1740-1749. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629656/>
340. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Hocht S, Miller K, Siegmann A, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;73:1009-1016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>
341. Ghadjar P, Aebbersold DM, Albrecht C, Böhmer D, Flentje M, Ganswindt U, et al. Use of androgen deprivation and salvage radiation therapy for patients with prostate cancer and biochemical recurrence after prostatectomy. *Strahlenther Onkol.* 2018;194:619-626. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383406/>
342. Kishan AU, Tendulkar RD, Tran PT, Parker CC, Nguyen PL, Stephenson AJ, et al. Optimizing the Timing of Salvage Postprostatectomy Radiotherapy and the Use of Concurrent Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *European urology oncology*. 2018;1:3-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100226/>
343. Spratt D, Dess R, Zumsteg Z, Lin D, Tran P, Morgan T, et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *European urology*. 2018;73:156-165. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716370/>
344. Bartkowiak D, Thamm R, Siegmann A, Böhmer D, Budach V, Wiegel T. Lead-time bias does not falsify the efficacy of early salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2020;154:255-259. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920006/>
345. King CR. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;121:199-203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863963/>
346. Preisser F, Chun FKH, Pompe RS, Heinze A, Salomon G, Graefen M, et al. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *European urology*. 2019;76:106-114. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772034/>
347. Ploussard G, Fossati N, Wiegel T, D'Amico A, Hofman MS, Gillissen S, et al. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy. *European urology oncology*. 2021;[Epub ahead of print]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574012/>
348. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Thamm R, Hinke A, Stöckle M, et al. Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and

- overall survival. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2015;91:288-294. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445556
349. Bartkowiak D, Siegmann A, Böhmer D, Budach V, Wiegel T. The impact of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy on the efficacy of salvage radiotherapy in patients with primary N0 prostate cancer. BJU international. 2019;124:785-791. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220400/>
350. Dess RT, Sun Y, Jackson WC, Jairath NK, Kishan AU, Wallington DG, et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. JAMA oncology. 2020;6:735-743. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215583/>
351. Heidenreich A, Richter S, Thuer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. Eur Urol. 2010;57:437-443. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>
352. Parekh A, Graham P, Nguyen P. Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. Semin Radiat Oncol. 2013;23:222-234. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763889>
353. Crouzet S, Blana A, Murat F, Pasticier G, Brown S, Conti G, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. BJU Int. 2017;119:896-904. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063191>
354. Kanthabalan A, Peters M, van Vulpen M, McCartan N, Hindley R, Emara A, et al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. BJU Int. 2017;120:246-256. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258616>
355. Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;6:CD003506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194882/>
356. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE). Lancet Oncol. 2019;20:686-700. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987939/>
357. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2017;377:352-360. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/>
358. Sweeney C, Chen Y, Carducci M, Liu G, Jarrard D, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373:737-746. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>
359. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes A, Chung B, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN). Lancet Oncol. 2019;20:1518-1530. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578173/>
360. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;381:13-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574/>

361. Armstrong A, Szmulewitz R, Petrylak D, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:2974-2986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516/>
362. Smith M, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg C, Crawford E, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-1142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179323/>
363. Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg C, Crawford E, et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(20):3595-3607. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795843/>
364. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399(10336):1695-1707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405085/>
365. 70 years): The PEACE-1 trial. *ASCO GU*. 2023
366. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30:1992-2003. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068/>
367. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev B, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:352-360. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607>
368. European Medicines Agency. Zytiga: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024; URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_de.pdf
369. European Medicines Agency. Erleada: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024; URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/erleada-epar-product-information_de.pdf
370. European Medicines Agency. Nubeqa: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024; URL: http://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_de.pdf
371. European Medicines Agency. Xtandi: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024; URL: www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.pdf
372. Chi K, Chowdhury S, Bjartell A, Chung B, Pereira de Santana Gomes A, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(20):2294-2303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914595/>
373. Armstrong A, Azad A, Iguchi T, Szmulewitz R, Petrylak D, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1616-1622. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420921/>
374. James N, de Bono J, Spears M, Clarke N, Mason M, Dearnaley D, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:338-351. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578639>

375. James N, Clarke N, Cook A, Ali A, Hoyle A, Attard G, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer*. 2022;151(3):422-434. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411939/>
376. Smith M, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1408-1418. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420164/>
377. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik B, Mainwaring P, Oudard S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19:1404-1416. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213449/>
378. Small E, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2019;30:1813-1820. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560066/>
379. Smith M, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2020;79:150-158. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907777/>
380. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1235-1246. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/>
381. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med*. 2020;383:1040-1049. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905676/>
382. Sternberg C, Fizazi K, Saad F, Shore N, Giorgi U, Penson D, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2197-2206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469184/>
383. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2465-2474. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/>
384. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg C, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER). *Lancet Oncol*. 2019;20:556-569. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770294/>
385. Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2091-2102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/>
386. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2345-2357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/>
387. Saad F, Clarke N, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes J, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(10):1094-1108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714168/>
388. Chi K, Rathkopf D, Smith M, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3339-3351. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36952634/>

389. Agarwal N, Azad A, Carles J, Fay A, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10398):291-303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37285865/>
390. Ryan C, Smith M, de Bono J, Molina A, Logothetis C, de SP, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368:138-148. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>
391. Beer T, Armstrong A, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg C, Higano C, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371:424-433. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>
392. Tannock I, de WR, Berry W, Horti J, Pluzanska A, Chi K, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2004;351:1502-1512. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>
393. Kellokumpu-Lehtinen P, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:117-124. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294853>
394. de Bono J, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-1154. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>
395. Sartor O, de Bono J, Chi K, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161051/>
396. Hofman M, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua A, Goh J, et al. [*Lancet*. 2021;397(10276):797-804. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/>
397. Buteau J, Martin A, Emmett L, Iravani A, Sandhu S, Joshua A, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [*Lancet Oncol*. 2022;23(11):1389-1397. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36261050/>
398. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle S, O'Sullivan J, Fossa S, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213-223. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>
399. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng Q, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223). *Lancet Oncol*. 2019;20:408-419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/>
400. Aparicio A, Harzstark A, Corn P, Wen S, Araujo J, Tu S, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(13):3621-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649003/>
401. Papandreou C, Daliani D, Thall P, Tu S, Wang X, Reyes A, et al. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3072-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118020/>
402. Steineck G, Reuter V, Kelly W, Frank R, Schwartz L, Scher H. Cytotoxic treatment of aggressive prostate tumors with or without neuroendocrine elements. *Acta Oncol*. 2002;41(7-8):668-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14651212/>

403. Culine S, El Demery M, Lamy P, Iborra F, Avancès C, Pinguet F. Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. *J Urol*. 2007;178(3 Pt 1):844-8; discussion 848. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631339/>
404. Fléchon A, Pouessel D, Ferlay C, Perol D, Beuzeboc P, Gravis G, et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncol*. 2011;22(11):2476-2481. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21436186/>
405. Corn P, Heath E, Zurita A, Ramesh N, Xiao L, Sei E, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1432-1443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515154/>
406. Apostolidis L, Nientiedt C, Winkler E, Berger A, Kratochwil C, Kaiser A, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes and potential novel therapeutic options for patients with neuroendocrine carcinoma of the prostate. *Oncotarget*. 2019;10(1):17-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713600/>
407. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;76:115-124. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826218/>
408. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE). *Lancet*. 2018;392:2353-2366. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355464/>
409. Slaoui A, Albisinni S, Aoun F, Assenmacher G, Al Hajj Obeid W, Diamand R, et al. A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer. *World J Urol*. 2019;37:2343-2353. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706122/>
410. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6:650-659. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215577/>
411. Connor MJ, Smith A, Miah S, Shah TT, Winkler M, Khoo V, et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2020;3:582-593. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891600/>
412. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol*. 2003;42:620-633. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
413. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*. 2005;75:258-270. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>
414. James N, Sydes M, Clarke N, Mason M, Dearnaley D, Spears M, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163-1177. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>
415. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:813-822. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>

416. Smith M, Coleman R, Klotz L, Pittman K, Milecki P, Ng S, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol.* 2015;26:368-374. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25425475>
417. Yuen K, Shelley M, Sze W, Wilt T, Mason M. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD006250. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>
418. James N, Pirrie S, Pope A, Barton D, Andronis L, Goranitis I, et al. Clinical Outcomes and Survival Following Treatment of Metastatic Castrate-Refractory Prostate Cancer With Docetaxel Alone or With Strontium-89, Zoledronic Acid, or Both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2016;2:493-499. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794729>
419. Kamba T, Kamoto T, Maruo S, Kikuchi T, Shimizu Y, Namiki S, et al. A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial. *Int J Clin Oncol.* 2016;1-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614621>
420. Smith M, Halabi S, Ryan C, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol.* 2014;32:1143-1150. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590644>
421. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer.* 2005;4:31-37. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992459>
422. Vernia P, Fracasso P, Casale V, Villotti G, Marcheggiano A, Stigliano V, et al. Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial. *Lancet.* 2000;356:1232-1235. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072942>
423. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Foppiano F, Vitale V. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma A randomized study. *Strahlenther. Onkol.* 2003;179:464-470. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835883>
424. Dachverband Osteologie (DVO). Evidenz-basierte Konsensus-Leitlinien zur Osteoporose. 2006
425. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. *Arzneiverordnung in der Praxis*; 34. 2007
426. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey D, Cross J, Owens D, 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;148:141-146. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195338>
427. Leitliniengruppe Hessen. Palliativversorgung Hausärztliche Leitlinie. 2009
428. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 1 Aktualisierung. 2008
429. MacDonald R, Fink H, Huckabay C, Monga M, Wilt T. Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review of effectiveness. *BJU. Int.* 2007;100:76-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433028>
430. Manassero F, Traversi C, Ales V, Pistolesi D, Panicucci E, Valent F, 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;26:985-989. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487874>
431. Anderson C, Omar M, Campbell S, Hunter K, Cody J, Glazener C. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD001843. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25602133>
432. Wang W, Huang Q, Liu F, Mao Q. Effectiveness of preoperative pelvic floor muscle training for urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis. *BMC Urol.* 2014;14:99. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515968>
433. Zhu Y, Yao X, Zhang S, Dai B, Ye D. Pelvic floor electrical stimulation for postprostatectomy urinary incontinence: a meta-analysis. *Urology.* 2012;79:552-555. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386394>
434. Geraerts I, Van PH, Devoogdt N, De GA, Fieuws S, Van KM. Pelvic floor muscle training for erectile dysfunction and climacturia 1 year after nerve sparing radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Int J Impot. Res.* 2016;28:9-13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538105>
435. Prota C, Gomes C, Ribeiro L, de BJ, Nakano E, Dall'oglio M, et al. Early postoperative pelvic-floor biofeedback improves erectile function in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Int J Impot. Res.* 2012;24:174-178. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573231>
436. Zippe C, Pahlajani G. Penile rehabilitation following radical prostatectomy: role of early intervention and chronic therapy. *Urol Clin. North Am.* 2007;34:601-18, viii. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983900>
437. Bo Y, Jiansheng W. Effects of Exercise on Cancer-related Fatigue and Quality of Life in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Chin Med Sci J.* 2017;32:13-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399980>
438. Teleni L, Chan R, Chan A, Isenring E, Vela I, Inder W, et al. Exercise improves quality of life in androgen deprivation therapy-treated prostate cancer: systematic review of randomised controlled trials. *Endocr. Relat Cancer.* 2016;23:101-112. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584972>
439. Hasenoehrl T, Keilani M, Sedghi Komanadj T, Mickel M, Margreiter M, Marhold M, et al. The effects of resistance exercise on physical performance and health-related quality of life in prostate cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2015;23:2479-2497. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003426>
440. Sarosdy M. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer.* 2007;109:536-541. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>
441. Agarwal P, Oefelein M. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol.* 2005;173:533-536. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643240>
442. Kaufman J, Graydon R. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol.* 2004;172:920-922. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>
443. Echlin K, Rees C. Information needs and information-seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature. *Cancer Nurs.* 2002;25:35-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838718>

444. Kornblith A, Herr H, Ofman U, Scher H, Holland J. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses The value of a data base in clinical care. *Cancer*. 1994;73:2791-2802. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194021>
445. Carlson L, Ottenbreit N, St PM, Bultz B. Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. *Cancer Nurs*. 2001;24:231-239. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409068>
446. Lavery J, Clarke V. Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment. *Health Med*. 1999;4:289-302
447. Feldman-Stewart D, Brundage M, Hayter C, Groome P, Nickel J, Downes H, et al. What questions do patients with curable prostate cancer want answered?. *Med Decis Making*. 2000;20:7-19. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>
448. Crawford E, Bennett C, Stone N, Knight S, DeAntoni E, Sharp L, et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology*. 1997;50:366-372. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>
449. da Silva F, Fossa S, Aaronson N, Serbouti S, Denis L, Casselman J, 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:72-77. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695246>
450. Stetinga S, Dunn J, Gardiner R, Heathcote P, Yaxley J. The supportive care needs of men with prostate cancer. *Psychooncology*. 2001;10:66-75
451. Davison B, Goldenberg S, Gleave M, Degner L. Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2003;30:107-114. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515988>
452. Voerman B, Visser A, Fischer M, Garssen B, van Andel G, Bensing J. Determinants of participation in social support groups for prostate cancer patients. *Psychooncology*. 2007;16:1092-1099. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278186>
453. Roesch S, Adams L, Hines A, Palmores A, Vyas P, Tran C, et al. Coping with prostate cancer: a meta-analytic review. *J. Behav. Med*. 2005;28:281-293. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015462>
454. Gray R, Fitch M, Phillips C, Labrecque M, Fergus K. To tell or not to tell: patterns of disclosure among men with prostate cancer. *Psychooncology*. 2000;9:273-282. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960925>
455. Gray R, Fitch M, Davis C, Phillips C. Interviews with men with prostate cancer about their self-help group experience. *J Palliat Care*. 1997;13:15-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105153>
456. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-213. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273542/>
457. National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. 2010; URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
458. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. Apalutamid (Prostatakarzinom) Addendum zum Auftrag A20-20 Version: 10. IQWiG-Berichte. 2020; URL: <G:\ÄZQ-Berlin\7000 IVS\Citavi\Prostata 2020\PCa2020Attachments\30459.pdf>

459. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0Dutch Urological Association, 2007.
460. Wilt T, MacDonald R, Rutks I, Shamlivan T, Taylor B, Kane R. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. Ann. Intern. Med. 2008;148:435-448. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18252677>
461. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. Annals of Internal Medicine. 2002;137:915-916
462. Mambourg F, van den Bruel A, Devries S, Leys M, Vinck I, Lona M, et al. HTA of prostate cancer screening. 2006
463. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, Gustafson G, Korman H, Gonzalez J, et al. A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. J Urol. 2005;174:882-887. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093980>
464. Grills, I.S., Martinez, A.A., Hollander, M., Huang, R., Goldman, K., Chen, P.Y., et.al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. J Urol, 2004. 171(3): p. 1098-1104., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>
465. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0Dutch Urological Association, 2007.
466. Grills, I.S., Martinez, A.A., Hollander, M., Huang, R., Goldman, K., Chen, P.Y., et.al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. J Urol, 2004. 171(3): p. 1098-1104., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>
467. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0Dutch Urological Association, 2007.
468. Grills, I.S., Martinez, A.A., Hollander, M., Huang, R., Goldman, K., Chen, P.Y., et.al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. J Urol, 2004. 171(3): p. 1098-1104., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>
469. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0Dutch Urological Association, 2007.
470. Grills, I.S., Martinez, A.A., Hollander, M., Huang, R., Goldman, K., Chen, P.Y., et.al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. J Urol, 2004. 171(3): p. 1098-1104., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>
471. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0Dutch Urological Association, 2007.