

S3-Leitlinie Prostatakarzinom

Kurzversion 6.0 - Mai 2021
AWMF-Register-Nummer 043/022OL

Leitlinie (Kurzversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie

Kurzversion 6.0 (Mai 2021)

Für die Aktualisierung der Leitlinie wurden zu 16 Fragestellungen systematische Recherchen durchgeführt, die für die Überarbeitung der Kapitel herangezogen wurden.

Die folgenden inhaltlichen Änderungen/Ergänzungen wurden vorgenommen:

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 (siehe Kapitel [4](#), Empfehlung 4.1).
2. Die Empfehlung zur digital-rektalen Untersuchung wurde hinsichtlich des Empfehlungsgrades abgeschwächt (siehe Kapitel [4](#), Empfehlung 4.2).
3. Zusätzlich zur mpMRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen (siehe Kapitel [5.2](#), Empfehlung 5.14).
4. Die mpMRT nach geltenden Qualitätsstandards sollte in der Primärdiagnostik eingesetzt werden (siehe Kapitel [5.2](#), Empfehlung 5.16).
5. Nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige MRT soll bei fortbestehendem Karzinom-Verdacht eine Bildgebung mittels mpMRT, den geltenden Qualitätsstandards entsprechend, erfolgen (siehe Kapitel [5.2](#), Empfehlung 5.17).
6. Patienten, die eine Aktive Überwachung erwägen, sollen vor Indikationsstellung eine den geltenden Qualitätsstandards entsprechende mpMRT erhalten (siehe Kapitel [5.2](#), Empfehlung 5.18).
7. Die PSMA-PET hat eine höhere Genauigkeit (accuracy) für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigraphie. Die PSMA-PET/CT kann beim High-Risk Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA \geq 20ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden. (siehe Kapitel [5.3](#), Empfehlung 5.25)
8. Die Kapitel zur Brachytherapie ([6.3.3](#) und [6.4.3](#)) wurden hinsichtlich der aktuellen Evidenz geprüft. Die Empfehlung zur Kombinationstherapie der LDR/HDR Brachytherapie mit einer perkutanen Strahlentherapie zur Androgendeprivation (AD) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit intermediärem bzw. hohem Risiko wurde angepasst (siehe Empfehlung 6.27).
9. Die Kapitel zu anderen interventionellen Therapien ([6.3.5](#) sowie [6.4.5](#)) wurden hinsichtlich der aktuellen Evidenz geprüft und überarbeitet. Dabei wurde ein neues Kapitel zu den Fokalen Therapien eingefügt ([6.3.5](#)).
10. Die Empfehlung zur Indikation der adjuvanten Strahlentherapie wurde auf bestimmte Risikogruppen eingeschränkt (siehe Kapitel [6.4.6](#), Empfehlung 6.62).
11. Das Kapitel [7.2](#) zur Therapie des PSA-Rezidivs wurde hinsichtlich der aktuellen Evidenz geprüft. Es wurden die Definition der günstigen prognostischen Kriterien spezifiziert (Statement 7.8), der Empfehlungsgrad für die Empfehlung zur perkutanen

Salvage-Strahlentherapie angehoben (Empfehlung 7.9) sowie drei neue Empfehlungen zur Salvage-Strahlentherapie in Kombination mit einer Androgendepression (AD) eingeführt (siehe Kapitel [7.2](#) Empfehlungen 7.10 bis 7.12).

12. Die Kapitel zur systemischen Therapie wurden auf Basis der neuen Evidenz zu den Wirkstoffen Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid, Abirateron sowie Olaparib vollständig überarbeitet sowie neue Inhalte eingefügt (neu: Kapitel [7.3](#) bis [7.4](#)). Dies betrifft einerseits das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom, andererseits das metastasierte kastrationsrefraktäre Stadium. Bei Letzterem wurden die vorherige Definition von Erst- und Zweitlinientherapie aufgelöst und neue Therapiepfade dargestellt.

13. Die Empfehlungen im Kapitel [7.4](#) sowie [7.6](#) in Bezug auf die Therapie mit Radium-223 wurden im Hinblick auf den geänderten, gegenüber früher eingeschränkten Zulassungsstatus sowie die neue Evidenz in Bezug auf die Sicherheit angepasst. U.a. wurde folgende Negativempfehlung aufgenommen: Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon angewandt werden (siehe Kapitel [7.4](#), Empfehlung 7.49).

14. Der Hintergrundtext zur Therapie mit Lutetium-177-PSMA wurde auf Basis der aktuellen Evidenz überarbeitet, eine Anpassung der Empfehlung wurde nicht vorgenommen (siehe Kapitel [7.4](#), Empfehlung 7.51).

15. Es wurde auf Basis der aktuellen Evidenz ein neues Kapitel zur lokalen Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom erarbeitet, wobei eine Definition des oligometastasierten Prostatakarzinoms eingeführt wurde. Dabei wurden der Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie, der radikalen Prostatektomie und die metastasengerichtete Therapie betrachtet (siehe Kapitel [7.5](#)).

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie	2
1. Informationen zu dieser Kurzversion	7
1.1. Herausgeber	7
1.2. Federführende Fachgesellschaft.....	7
1.3. Finanzierung der Leitlinie	7
1.4. Kontakt.....	7
1.5. Zitierweise	7
1.6. Besonderer Hinweis	8
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	8
1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie	9
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	10
1.9.1. Steuergruppe der Leitlinie	10
1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	10
1.9.3. Patientenbeteiligung.....	13
1.9.4. Redaktion, Koordination und methodische Begleitung.....	13
1.10. Verwendete Abkürzungen	14
2. Einführung	17
2.1. Geltungsbereich und Zweck.....	17
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung.....	17
2.1.2. Adressaten.....	17
2.1.3. Gültigkeitsdauer der Leitlinie.....	17
2.2. Grundlagen der Methodik.....	17
2.2.1. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	18
3. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung.....	19
3.1. Epidemiologie	19
3.2. Risikofaktoren.....	20
3.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms	20
3.2.2. Testosteronsubstitution	20
3.3. Prävention und Ernährung	20
4. Früherkennung	21
4.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening.....	21
5. Diagnostik und Stadieneinteilung	22

5.1.	Stanzbiopsie der Prostata	22
5.2.	Primärdiagnose	24
5.2.1.	Erstbiopsie	25
5.2.2.	Rebiopsie	25
5.3.	Staging	26
5.4.	Pathomorphologische Untersuchungen	28
5.4.1.	Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom	28
5.4.2.	Allgemeine Grundsätze	28
5.4.3.	Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate	30
5.4.4.	Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben	33
6.	Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms	34
6.1.	Therapieplanung und Aufklärung	34
6.2.	Aktive Überwachung (Active Surveillance)	35
6.3.	Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	36
6.3.1.	Radikale Prostatektomie	36
6.3.2.	Perkutane Strahlentherapie	37
6.3.3.	Brachytherapie	39
6.3.4.	Lymphadenektomie	40
6.3.5.	Fokale Therapien	40
6.4.	Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	43
6.4.1.	Radikale Prostatektomie	43
6.4.2.	Primäre perkutane Strahlentherapie	43
6.4.3.	HDR-Brachytherapie	44
6.4.4.	Lymphadenektomie	44
6.4.5.	Fokale Therapien	45
6.4.6.	Adjuvante perkutane Strahlentherapie	45
6.5.	Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms	46
6.6.	Neoadjuvante und adjuvante hormonablativ Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	47
6.7.	Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting	48
7.	Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms	49
7.1.	Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs	49
7.2.	Therapie des PSA-Rezidivs	50
7.2.1.	Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie	50
7.2.2.	Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie	51
7.2.3.	Hormonablativ Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression	52
7.3.	Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC)	52
7.4.	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)	54
7.4.1.	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)	55
7.4.2.	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)	56

7.5.	Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom	60
7.5.1.	Präambel.....	60
7.5.2.	Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatatektomie	60
7.6.	Therapie von Knochenmetastasen	61
7.7.	Supportiv- und Palliativtherapie	62
7.7.1.	Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen	62
7.7.2.	Palliativversorgung	63
8.	Rehabilitation	65
8.1.	Rehabilitation nach kurativ intendierter Therapie	65
8.2.	Rehabilitation für Patienten unter Hormonentzugstherapie	66
8.3.	Rehabilitation für Patienten in der Palliativsituation.....	66
9.	Nachsorge	67
9.1.	Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie.....	67
9.2.	Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom.....	67
9.3.	Follow-up unter hormonablativer Therapie.....	68
10.	Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität	69
10.1.	Aufklärung und Beratung	69
10.2.	Psychosoziale Unterstützung.....	70
11.	Qualitätsindikatoren	71
12.	Tabellenverzeichnis.....	76
13.	Anlagen	77
13.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	77
13.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung.....	77
13.2.1.	Statements	78
13.2.2.	Expertenkonsens (EK)	78
14.	Literatur	79

1. Informationen zu dieser Kurzversion

1.1. Herausgeber

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

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)



1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

1.4. Kontakt

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

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

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Kurzversion 6.0, Mai 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

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

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

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

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. (AWMF), die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Stiftung 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 Gesundheitssystems 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 zur Leitlinie

Die Inhalte dieser Kurzversion 6.0 beziehen sich auf die Langversion der Leitlinie, welche über folgende Seiten zugänglich ist

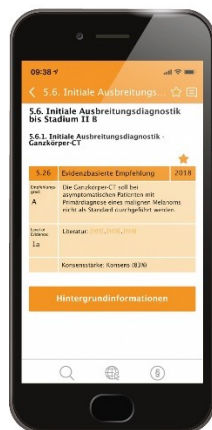
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>)
- AWMF (www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html)
- Guidelines International Network (www.gin.net)

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Leitlinienreport zur Leitlinie
- Dokument mit dem Evidenzbericht zum Leitlinienreport
- Kurzfassung der Leitlinie (dieses Dokument)
- Patientenleitlinie "Früherkennung von Prostatakrebs"
- Patientenleitlinie "Prostatakrebs 1 - Lokal begrenztes Prostatakarzinom"
- Patientenleitlinie "Prostatakrebs 2 - Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom"
- Englische Übersetzung (geplant)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Steuergruppe der Leitlinie

Marc-Oliver Grimm (Vorsitzender), Manfred Wirth (Sprecher), Dirk Böhmer, Christian Bolenz, Michael Fröhner, Peter Jürgen Goebell, Oliver Hakenberg, Thomas Wiegel, Bernhard Wörmann.

1.9.2. 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 1: Mitglieder der Leitliniengruppe (Version Mai 2021)

Name	Organisation
Aebersold, Prof. Dr. med. Daniel	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Afshar-Oromieh, Prof. Dr. med. Ali	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Albers, Univ.-Prof. Dr. med. Peter	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Albrecht, Dr. med. Clemens	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST), Stellvertreter
Asbach, Prof. Dr. med. Patrick	Berufsverband der Deutschen Radiologen (BDR)
Baumann, PD Dr. Freerk	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)
Beckers, Hans-Josef	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
Beyersdorff, PD Dr. Dirk	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Blana, Prof. Dr. med. Andreas	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Böhmer, PD Dr. med. Dirk	Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO)
Bolenz, Prof. Dr. med. Christian	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Borkowetz, PD Dr. med. Angelika	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Burchardt, Prof. Dr. med. Martin	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Burger, Prof. Dr. med. Maximilian	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Carl, Ernst-Günther	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
Cash, PD Dr. Hannes	Fachexperte
Dietz, Josef	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS), Stellvertreter
Ehrmann, Udo	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
Eiber, Prof. Dr. med. Matthias	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Enders, Dipl. Ing. Paul	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
Flentje, Prof. Dr. med. Michael	Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO)
Franiel, Prof. Dr. med. Tobias	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Fröhner, Prof. Dr. med. Michael	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Name	Organisation
Fugmann, Dr. med. Dominik	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
Ganzer, Prof. Dr. med. Roman	Fachexperte
Gerlach, Dr. med. Christina	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
Ghadjar, Prof. Dr. med. Pirus	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
Goebell, Prof. Dr. med. Peter Jürgen	Berufsverband der Deutschen Urologen (BvDU)
Graefen, Prof. Dr. med. Markus	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)
Gratzke, Prof. Dr. med Christian	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Grimm, Prof. Dr. med. habil. Marc-Oliver	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Hadaschik, Univ.-Prof. Dr. med. Boris	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Hakenberg, Prof. Dr. med. Oliver	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Hammerer, Prof. Dr. med. Peter	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)
Hartmann, Prof. Dr. med. Arndt	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
Heidenreich, Prof. Dr. med. Axel	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Henkel, Dr. med. Thomas-Oliver	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Höcht, Prof. Dr. med. Stefan	Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO)
Hoffmann, Dr. med. Wilfried	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) / Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)
Holdenrieder, Prof. Dr. med. Stefan	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
Kaiser, Prof. Dr. med. Ulrich	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Karger, Dr. med. André	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
Kötter, Prof. Dr. med. Thomas, MPH	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Krause, Prof. Dr. med. Bernd Joachim	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Kristiansen, Prof. Dr. med. Glen	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
Loch, Prof. Dr. med. Tillmann	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Lümmen, Prof. Dr. med. Gerd	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Machtens, Dr. med. Stefan	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Micke, Prof. Dr. med. Oliver	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)
Müller, Prof. Dr. med. Arndt-Christian	Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO)
Niehoff, Prof. Dr. med. Peter	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
Ohlmann, Prof. Dr. med. Carsten	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Name	Organisation
Otto, Prof. Dr. med. Ullrich	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Paradies, Kerstin	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
Penzkofer, PD Dr. Tobias	Fachexperte
Pinkawa, Prof. Dr. med. Michael	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
Pummer, Univ. - Prof. Dr. med. Karl	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Radtke, PD Dr. Jan-Philipp	Fachexperte
Rahbar, Prof. Dr. med. Kambiz	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Roth, Prof. Dr. med. Wilfried	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
Schimmöller, PD Dr. Lars	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Schlemmer, Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Heinz-Peter	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Schmidt, PD Dr. Dr. Thorsten	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)
Schmidt, Prof. Dr. med. Matthias	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Schmidt-Hegemann, PD Dr. med. Nina Sophie	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Schostak, Prof. Dr. med. Martin	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Sedlmayer, Univ. -Prof. Dr. Felix	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Semjonow, Prof. Dr. med. Axel	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Siemer, Prof. Dr. med. Stefan	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Stenzl, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Arnulf	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Steuber, Prof. Dr. Thomas	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Uebel, Dr. med. Til	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Volkmer, Prof. Dr. med. Björn	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
von Amsberg, Prof. Dr. med. Gunhild	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Wagner, Dr. med. Sigrid	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Wawroschek, Univ.-Prof. Dr. med. Friedhelm	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Wedding, PD Dr. med. Ulrich	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
Wiedemann, Prof. Dr. med. Andreas	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
Wiegel, Prof. Dr. med. Thomas	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Wirth, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Manfred P.	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Wolff, Prof. Dr. med. Johannes M.	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Wörmann, Prof. Dr. med. Bernhard	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Zacharias, Dipl. Ing. Jens-Peter	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)

Name	Organisation
Zastrow, PD Dr. med. Stefan	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

1.9.3. Patientenbeteiligung

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

1.9.4. Redaktion, Koordination und methodische Begleitung

- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin ÄZQ, Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (Katrin Krueger; Corinna Schaefer)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (Prof. Dr. med. Ina Kopp; Dr. med. Monika Nothacker, MPH)
- Leitlinienprogramm Onkologie, OL (Dr. med. Markus Follmann, MPH, MSc; Thomas Langer)
- UroEvidence (Dr. Stefanie Schmidt, MPH)
- Universitätsklinikum Jena (Dr. Katharina Leucht)

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

1.10. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ACP	American College of Physicians
AD	Androgendeprivation
AHB	Anschlussheilbehandlung
AP	Anteroposterior
AS	Active Surveillance (Aktive Überwachung)
AS	Androgen Suppression
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
AUA	American Urological Association
BMV	Bundesmantelverträge
BOO	Bladder outlet (oder: orifice) obstruction
BT	Brachytherapie
CAB	Complete Androgen Blockade (Androgenblockade)
COMB	Combined Seeds and External Beam Radiotherapy
CSI	Chemical Shift Imaging
CT	Computertomographie
DCE-MRI	Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging
DES	Diethylstilbestrol
DRU	Digital-Rektale Untersuchung
DWI	Diffusion-weighted imaging
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiotherapy = Perkutane Strahlentherapie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ePLND	Extended Pelvic Lymph Node Dissection
FDG	Fluordesoxyglucose
fPSA	freies Prostata-spezifisches-Antigen
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
GS	Gleason-Score

Abkürzung	Erläuterung
Gy	Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis Gray
HDR	High-Dose Rate
HIFU	Hochintensiver Fokussierter Ultraschall
HR	Hazard Ratio
HT	hormonablative Therapie
HTA	Health Technology Assessment
ICI	Intrakavernöse Injektionen
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement
IGeL	Individuelle Gesundheits-Leistungen
IGF	Insulin-like Growth Factors (deutsch Insulinähnliche Wachstumsfaktoren)
IGRT	Image-guided radiation therapy (Bildgesteuerte Strahlentherapie)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPSS	International Prostate Symptom Score
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmetastase
LDR	Low-Dose Rate
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LND	Lymph node dissection
LoE	Level of Evidence
MRS	Magnetresonanztomographie
MRSI	Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Number Needed to Treat
NW	Nebenwirkungen
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival

Abkürzung	Erläuterung
PCa	Prostatakarzinom
PCTCG	Prostate Cancer Trialists Collaborative Group
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PIN	Prostatische Intraepitheliale Neoplasie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
PPW	Positiver prädikativer Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	PSA-Doubling-Time
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
QOL	Quality Of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RPE	Radikale Prostatektomie
RT	Strahlentherapie, Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SRT	Salvagestrahlentherapie
TED	Tele-Dialog
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TTP	Time To Progression
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UTI	Urinary Tract Infections
V. a.	Verdacht auf
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urology Research Group
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WW	Watchful Waiting

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 der Leitlinie

Die Leitlinie (Mai 2021) ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 3-jährlichen Abstand.

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

prostatakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de.

2.2. Grundlagen der Methodik

Informationen zur Methodik der 5. Aktualisierung können dem Leitlinienreport sowie dem begleitenden Evidenzbericht zu dieser Version der Leitlinie entnommen werden.

Ausführliche Angaben zur Methodik bei der Ersterstellung der Leitlinie und bei der 1. bis 4. Aktualisierung finden sich in der Dokumentationshistorie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>).

2.2.1. **Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten**

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 (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) aufgeführt.

Teilnehmende, die keine Erklärung abgaben, wurden von den Konsentierungsprozessen ausgeschlossen. Die Bewertung der Interessen sollte im Rahmen einer Selbsterklärung erfolgen. In 2021 wurden die Erklärungen im online-Portal durch Mitarbeitende der AWMF und des ÄZQ bewertet.

- Geringe Interessen: von der Industrie finanzierte Vorträge + Industrierberatung für Medikamente, für die kein Patentschutz mehr besteht: keine Konsequenz für die Abstimmung
- Moderate Interessen: Beratertätigkeit/Wissenschaftlicher Beirat oder Studienverantwortung von der Industrie finanziert für Systemtherapie mit Patentschutz und für Medizin-produkte sowie Patente/Eigentümerinteresse: Enthaltung bei der Abstimmung
- Hohe Interessenkonflikte: Verdienst überwiegend aus der Industrie

Das Thema Interessenkonflikte wurde in der Leitliniengruppe besprochen und zudem in den Konsensuskonferenzen thematisiert. Die Fachkundigen wurde angehalten, sich bei den Abstimmungen zu enthalten, bei denen sie einen finanziellen Interessenkonflikt haben. Enthaltungen wurden im Protokoll dokumentiert. Die offengelegten Beziehungen und Sachverhalte sind im Leitlinienreport jeweils dargestellt.

Die Gefahr von unangemessener Beeinflussung durch Interessen wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur durch Methodiker (des ÄZQ) 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

In Deutschland ist das Prostatakarzinom beim Mann der häufigste bösartige Tumor. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit 2003 weitgehend konstant und verlief zwischen 2011 und 2016 rückläufig [1]. Die altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms ist weltweit unterschiedlich. In Europa zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle. Für Schweden liegen altersstandardisierte Inzidenzen von 175,2 Erkrankte/100.000 Männer vor, für Griechenland 34,2 Erkrankte/100.000 Männer [2]. In Deutschland erkrankten im Jahre 2016 58.780 Männer neu an diesem Tumor, was einer altersstandardisierten Inzidenz von 91,6 pro 100.000 Einwohner entspricht [1]. Die weltweit höchste beschriebene Inzidenz findet sich in den USA (124,8/100.000), insbesondere bei afroamerikanischen Männern (185,4/100.000) [3]. Angaben zur Prävalenz, die auf Autopsiebefunden basieren, liegen für Deutschland nicht vor. Aus internationalen Studien lassen sich für die Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren Prävalenzen zwischen 70/100.000 (US-afroamerikanische Männer) und 14/100.000 (griechische Männer) ableiten.

Im Mittel lag in 2016 das Erkrankungsalter bei 72 Jahren [1]. Der Tumor ist eine Alterserkrankung. Vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom selten. Das Prostatakarzinom stellt unter den Krebstodesursachen beim Mann die dritthäufigste Entität dar. 14.417 Männer verstarben 2016 daran, was einer altersstandardisierten Sterberate von 19,5 pro 100.000 Einwohner in Deutschland entspricht [1]. Bis zum Jahr 2050 wird der Anteil der über 60-Jährigen in der Bevölkerung voraussichtlich auf ca. 28 Millionen Männer anwachsen (37 %) und damit doppelt so hoch sein wie heute [4]. Bereits 2014 lebte etwa eine halbe Million Männer mit einer bis zu 10 Jahre zurückliegenden Diagnose eines Prostatakrebses [4]. Aufgrund der demografischen Entwicklung ist zu erwarten, dass sowohl Inzidenz als auch Prävalenz zunehmen werden. Dieser demographischen Entwicklung müssen Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Prostatakarzinoms Rechnung tragen.

Insbesondere steigt der Anteil früher Stadien. Diese Stadienverschiebung wird auf die Bestimmung des Tumormarkers PSA (Prostata-spezifisches Antigen) zurückgeführt. Insgesamt tragen ca. 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln, aber nur etwa 10 % werden symptomatisch und nur 3 % versterben daran [5]. Die weitaus häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern sind die kardiovaskulären Erkrankungen [6]. Der Unterschied zwischen der Inzidenz und der Mortalität des PCa nimmt derzeit weiter zu. Vermutlich ist die durchschnittliche Lebenserwartung von Männern, die an einem Prostatakarzinom versterben, höher als die Lebenserwartung von Männern, die an anderen Ursachen versterben. Der Einfluss anderer Erkrankungen (Komorbidität) auf das Überleben ist bei allen Altersgruppen anteilmäßig größer als der des PCa selbst [7].

3.2. Risikofaktoren

3.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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“).	A	4	EK
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.	A	2++	[8-10]

3.2.2. Testosteronsubstitution

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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.	0	1+	[11-19]
3.4.	Bei Nachweis eines Hypogonadismus soll der Patient vor einer Testosteronsubstitution digital-rektal untersucht und der PSA-Wert soll bestimmt werden.	A	4	EK

3.3. Prävention und Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.5.	Männer sollen über eine gesunde Lebensweise beraten werden. Hierzu gehören Aspekte der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation.	A	4	EK
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.	ST	4	[20-23]

4. Früherkennung

4.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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.	A	4	EK
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 empfohlen werden.	A 0	2+	[24-33]
4.3.	Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung nicht geeignet.	ST	2-3	[24-29]
4.4.	Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden.	A	4	EK
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.	B	4	EK auf der Grundlage von: [34]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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 Früherkennungs-konsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren; karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung; <p>auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens).</p>	A	2+	[24]

5. Diagnostik und Stadieneinteilung

5.1. Stanzbiopsie der Prostata

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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.		EK	
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 Prostatakarzinom-suspekte Areale sollen zusätzlich gezielt biopsiert werden.</p>	A A A	2+ 4 4	a. und b. [35-40] c. EK
5.3.	Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden.	A	1++	[36,40-42]
5.4.	Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaschutz erfolgen.	A	1+	[43]
5.5.	Die lokale infiltrative Anästhesie sollte zur Verminderung des Schmerzempfindens während der Stanzbiopsie der Prostata vorgenommen werden.	B	1++	[44-46]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.6.	Bei folgenden Befundkonstellationen soll eine erneute Biopsie innerhalb von sechs Monaten empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> • ausgedehnte High-Grade-PIN (Nachweis in mindestens 4 Gewebeprobe(n)); • Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP); • isoliertes intraduktales Karzinom der Prostata (IDC-P); • suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf. 	A	2+	[47-49]
5.7.	Vor jeder weiteren Biopsie soll zwischen Arzt und Patient eine erneute Abstimmung über deren potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen vorgenommen werden	EK		

5.2. Primärdiagnose

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.8.	Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden.	A	2++	[50,51]
5.9.	Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt.	0	1+ bis 3	[52-55]
5.10.	Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	B	1+ bis 3	[56-62]
5.11.	Die Ultraschall-Elastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	1+ bis 3	[63-70]
5.12.	Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	2-	[71,72]
5.13.	Eine MRT der Prostata soll multiparametrisch (mpMRT) entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards durchgeführt werden. (Zur Indikation siehe 5.15. bis 5.18.)	A	2+	[73-75]
5.14.	a. Die in der mpMRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde sollen gezielt biopsiert werden. b. Zusätzlich zur mpMRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen.	A B	2++ 2++ bis 2-	[76-88,74,89]

5.2.1. Erstbiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.15.	Die Studienergebnisse zu mpMRT-gestützter vs. systematischer Biopsie vs. einer Kombination beider Verfahren bei zuvor biopsienaiven 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 gezielten 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.	ST	1- bis 2	[90-94,80,84,95-97,85,88,81,98-101]
5.16.	a. Die mpMRT nach geltenden Qualitätsstandards sollte in der Primärdiagnostik eingesetzt werden.	B	2++	zu a: [89,74] zu b: EK
	b. Ein unauffälliges mpMRT (PI-RADS <3) birgt ein Restrisiko für signifikante Tumoren, sodass eine systematische Biopsie alternativ zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden sollte.	B	4	

5.2.2. Rebiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.17.	a. Nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige mpMRT soll bei fortbestehendem Karzinom-Verdacht eine Bildgebung mittels mpMRT, den geltenden Qualitätsstandards entsprechend, erfolgen.	A	2++	a. [76,102,78,79,81,83,85,86,74,89] b. EK
	b. Nach negativer Rebiopsie soll bei gleichbleibenden klinischen Parametern (DRU und PSA) keine weitere invasive Intervention erfolgen.	A	4	
5.18.	a. Patienten, die Aktive Überwachung erwägen, sollen vor Indikationsstellung eine den geltenden Qualitätsstandards entsprechende mpMRT erhalten.	A	2++	[103,74,89]
	b. Wenn sich im mpMRT verdächtige Areale (PI-RADS 3-5) zeigen, sollen diese gezielt biopsiert werden.	A		
5.19.	Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	3	[104], EK

5.3. Staging

Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden [105]. Die Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation liegt allen klinischen Studien zugrunde und wird analog von allen anderen verfügbaren Prostataleitlinien genutzt [40,106,107]. 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 [108]:

- 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 [107,108]

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	EG	LoE	Quellen
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.	A	4	EK
5.21.	Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonografie, Skelettszintigrafie, CT, PET/CT) erhalten.	B	2 bis 3	[109-112]
5.22.	Für Patienten mit intermediärem Risiko können aufgrund der mangelnden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Bildgebung im Rahmen des Stagings ausgesprochen werden.	ST	4	EK
5.23.	Patienten mit einem Gleason-Score von \geq 8 oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme abhängig von der Fragestellung eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten.	B	2++	[113]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.24.	Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von > 10 ng/ml oder einem Gleason-Score \geq 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen sollten eine Skelettszintigraphie erhalten.	B	2++	[113-115]
5.25.	a. Das PSMA-PET hat eine höhere Genauigkeit (accuracy) für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigraphie. b. Das PSMA-PET/CT kann beim High-Risk Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA \geq 20ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden.	0	1+	[116]
5.26.	Im Falle von unklaren szintigraphischen Befunden oder bei Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen soll eine weitere radiologische und gegebenenfalls neurologische Diagnostik veranlasst werden.	EK		
5.27.	a. Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom sowie bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden. b. Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden.	0 A	2+ 4	EK [117-119]
5.28.	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.	0	2++	[120-124]
5.29.	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 Prostatakarzinom-Ausdehnung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt. b. Ein negatives PSMA-PET soll eine frühe Salvage-Therapie nicht verzögern.	0 A	2+ bis 3 4	[125-130] EK

5.4. Pathomorphologische Untersuchungen

5.4.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.30.	<p>Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollen folgende drei Parameter berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	A	4	[105,131] EK
5.31.	<p>Für die Abschätzung der Prognose sollen in der Routineversorgung keine über die Pathomorphologie hinausgehenden weiterführenden Untersuchungen (Molekularbiologie, Immunhistochemie, Zytometrie) durchgeführt werden.</p>	A	4	EK

5.4.2. Allgemeine Grundsätze

5.4.2.1. Erforderliche klinische Angaben und Entnahme von Gewebeproben

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.32.	<ul style="list-style-type: none"> • Dem Pathologen sollen folgende Angaben übermittelt werden: Patientendaten, Art der Entnahme (z. B. Stanzbiopsie, radikale Prostatektomie, transurethrale Resektion, Enukleation), Entnahmelokalisation der Gewebeproben sowie weitere relevante klinische Informationen (PSA-Werte, Ergebnisse der digitalen-rektalen Untersuchung und bildgebender Verfahren, vorausgegangene konservative Behandlung). • Das Prostatektomiepräparat soll ohne vorherige Gewebsentnahme an den Pathologen übersandt werden, um Artdiagnose des Tumors, Bestimmung der pT-Kategorie und Beurteilung des Resektionsrands nicht zu beeinträchtigen. • Für Gewebsentnahmen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen siehe Empfehlung 5.50. • Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen vierprozentiger wässriger Formaldehydlösung (gepuffert) erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1). 	A	4	EK

5.4.2.2. Histopathologische Karzinomdiagnose und Differentialdiagnose

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.33.	<p>Zur Diagnose des azinären Adenokarzinoms der Prostata sind in der Regel folgende histomorphologische Kriterien erforderlich: 1. Architekturstörungen + 2. Kernatypien + 3. Ausschluss einer benignen Läsion.</p> <ul style="list-style-type: none"> Sind nur zwei der genannten Kriterien vorhanden, sollte die Diagnose atypischer Drüsen bzw. einer so genannten atypischen mikroglandulären Proliferation („atypical small acinar proliferation – ASAP“) oder „atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“ gestellt werden. <p>Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen sollten in unklaren Fällen geeignete immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden.</p>	B	4	EK auf der Grundlage von: [132-138]
5.34.	In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benignen oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden.	A	4	EK
5.35.	In den Fällen, in denen mit konventionell-morphologischen Methoden die Dignität einer Läsion nicht eindeutig festzustellen ist, soll eine immunhistochemische Abklärung mit ein oder zwei Basalzellmarker erfolgen. Zusätzlich können Positivmarker des Prostatakarzinoms eingesetzt werden.	A	4	EK
5.36.	Das gewöhnliche Prostatakarzinom und seine Varianten sollen gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation unterteilt werden.	A	4	EK auf der Grundlage von: [139]
5.37.	Bei Vorliegen einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) soll im histopathologischen Befund nur die „High-Grade-PIN“ erwähnt werden mit einem zusätzlichen Hinweis auf ein uni- oder multifokales Auftreten.	A	4	EK auf der Grundlage von: [47,49,134,140-142]
5.38.	Bei begründeten Zweifeln am prostatistischen Ursprung eines Karzinoms sollen zur Diagnosesicherung organspezifische Marker eingesetzt werden. Darüber hinaus sollen Marker der differentialdiagnostisch erwogenen Tumoren ergänzt werden.	A	4	EK

5.4.2.3. Grading

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.39.	Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason Scores nach ISUP 2014 / WHO 2016 erfolgen.	A	4	EK auf der Grundlage von: [105,131]
5.40.	Zusätzlich zur Unterklassifikation des pT2 Karzinoms soll ein Maß für die Tumorgöße angegeben werden.	A	4	EK

5.4.3. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepräparate

5.4.3.1. Stanzbiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.41.	<ul style="list-style-type: none"> Jede Gewebeprobe soll eindeutig einer Lokalisation zuzuordnen sein. Vom Pathologen sollen Anzahl und Länge der Gewebeprobe bestimmt werden. Die Stanzzyylinder sollen flach und in der gesamten Länge eingebettet und in Stufenschnitten aufgearbeitet werden (mindestens fünf Schnittstufen pro Paraffinblock). 	A	4	EK auf der Grundlage von: [143,144]
5.42.	Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeprobe. 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. 	A	4	EK auf der Grundlage von: [145-149]
5.43.	Bei fehlendem Karzinomnachweis sollen Angaben zur Repräsentativität der Proben sowie zu PSA-relevanten Befunden (z. B. unspezifische oder so genannte granulomatöse Prostatitis, noduläre Hyperplasie, Infarkt) gemacht werden.	A	4	EK
5.44.	Nach hormonablativer Therapie (LHRH-Analoga, Antiandrogene) oder Bestrahlung kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden.	0	4	EK auf der Grundlage von: [150]

5.4.3.2. Präparat aus radikaler Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.45.	<p>Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prostatektomiepräparate sollen in drei Dimensionen (mm) ausgemessen werden. • Zur Bestimmung des minimalen Randsaums soll das Präparat ventral und dorsal verschiedenfarbig mit Tusche markiert werden. • Vesikale und apikale Absetzungsflächen sollen ebenfalls mit Tusche markiert werden. Beide Flächen sollen in Form 3-5 mm dicker Scheiben im rechten Winkel zur Urethra abgetrennt werden. • Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und komplett eingebettet werden. • Die Absetzungsråder 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) 	A	4	EK
5.46.	<p>Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angabe der Karzinomlokalisierung und der semiquantitativ geschätzten Tumorausdehnung (% des befallenen Parenchyms). • Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie). • Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung der Kategorie pT3a (Kapselüberschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. [151] in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (= höheres Ausmaß der Penetration). • Angabe zum chirurgischen Resektionsrand. Bei freiem Randsaum soll der minimale Randabstand in mm angegeben werden. • Bei R1-Status (= positiver Residualtumor) aufgrund eines nicht tumorfreien Randsaums sollen der Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, posterolateral, anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral), die Ausdehnung der Beteiligung (in mm) sowie das Fehlen 	A	4	EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden.			

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.47.	Das Material sollte gewogen werden. Es sollten mindestens zehn Kapseln eingebettet werden. Vom Restmaterial sollte pro 3 g eine weitere Kapsel eingebettet werden.	B	4	EK auf der Grundlage von: [152,153]
5.48.	Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms, einer tumorverdächtigen oder einer potenziell präkanzerösen Veränderung (z. B. atypische adenomatöse Hyperplasie, „High-Grade-PIN“) soll das Restmaterial komplett eingebettet werden, falls dies therapeutische Konsequenzen hat. Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms sollen eine Graduierung nach Gleason durchgeführt, die T-Kategorie (T1a, T1b) festgelegt sowie weitere Parameter zum Prostatakarzinom angegeben werden (siehe Gewebeproben aus der Stanzbiopsie).	A	4	EK auf der Grundlage von: [154]

5.4.3.4. Regionale Lymphadenektomie

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

5.4.4. Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.50.	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Gewebsentnahme für wissenschaftliche oder andere Untersuchungen soll nur nach Einverständnis des aufgeklärten Patienten und Vorliegen eines positiven Ethikvotums durchgeführt werden. • Gewebeproben sollen vom Urologen oder vom Pathologen in gegenseitiger Absprache entnommen werden. Entnahme und Lokalisation der Gewebeproben sollen auf dem Einsendeschein dokumentiert werden. • Von allen asservierten Proben soll ein konventionell gefärbter (HE) Schnitt als Kontrolle diagnostisch ausgewertet werden. 	A	4	EK auf der Grundlage von: [155,156]

6. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

6.1. Therapieplanung und Aufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1.	Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention einschließlich des Konzepts der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) sowie abwartendes Verhalten/langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie (Watchful Waiting) aufgeklärt werden. Die Kriterien für das Konzept der Aktiven Überwachung sind in Empfehlung 6.8. aufgeführt.			EK
6.2.	Aktive Überwachung (Active Surveillance) erfordert eine besonders intensive ärztliche Beratung und Begleitung.	ST	4	EK
6.3.	Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgendeprivation sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten: <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpräferenz; • eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten; • Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko. 	ST	4	EK
6.4.	Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) abgewogen werden.	A	1+	[157-159]
6.5.	Patienten, für die eine kurative Therapie in Frage kommt, sollte vor der Therapieentscheidung angeboten werden, sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten über die Vor- und Nachteile der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie aufgeklärt zu werden. <u>Anmerkung:</u> Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom.	B	4	EK

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

6.2. Aktive Überwachung (Active Surveillance)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.7.	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, für die eine kurativ intendierte Behandlung in Frage kommt, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über Aktive Überwachung (Active Surveillance) informiert werden. (Kriterien für Aktive Überwachung siehe Empfehlung 6.8.)	A	4	EK auf der Grundlage von [160]
6.8.	<p>a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung sollen folgende Parameter sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; • Gleason-Score ≤ 6; • cT1 und cT2a; • Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen; • ≤ 50 % Tumor pro Stanze. <p>b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte die Aktive Überwachung im Rahmen von Studien geprüft werden.</p> <p>c. Bei der Indikationsstellung sollen Alter und Komorbidität berücksichtigt werden.</p>	A B A	4	EK auf der Grundlage von: [161-163]
6.9.	<p>a. Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist danach 6-monatlich zu untersuchen. Eine Rebiopsie soll erfolgen (siehe b. und Text).</p> <p>b. Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit initialem MRT und systematischer plus ggf. gezielter Biopsie vor Einschluss in die Aktive Überwachung sollten eine Re-Biopsie mit erneutem MRT plus systematischer Biopsie nach 12 Monaten erhalten. 	A B	4	EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"> ohne initiales MRT vor Einschluss in die Aktive Überwachung sollten eine MRT mit systematischer plus ggf. gezielter Biopsie innerhalb von 6 Monaten erhalten. <p>c. Biopsien sollten danach in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate vorgenommen werden, später bei stabilem Befund alle drei Jahre.</p>	B		
6.10.	Wenn die Einschlusskriterien in einem Kriterium nicht mehr erfüllt sind, oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt, soll zu einer Beendigung der Aktiven Überwachung geraten werden.	A	4	EK
6.11.	Langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie („Watchful Waiting“) statt kurativer Behandlung soll bei Patienten erörtert werden, die eine mutmaßliche Lebenserwartung unter zehn Jahren haben.	A	3	[164-167]

6.3. Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

6.3.1. Radikale Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.12.	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	ST	1+	[168,40,107,169,170,160,158]
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.	A	1+	[107,158,168]
6.14.	Die radikale Prostatektomie sollte vor allem bei Prostatakarzinomen eingesetzt werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann.	B	2+	[171]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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.	ST	2+, 4	[171]; (Exstirpation der Prostata); Harnkontinenz und Erektionsfunktion (Expertenkonsens)
6.16.	Patienten sollen über die Möglichkeit und Grenzen einer potenziellerhaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden.	A	4	[169]; EK
6.17.	a. Die radikale Prostatektomie soll nur unter Leitung eines erfahrenen Operateurs durchgeführt werden.	A	2++	[172,173]; EK
	b. Dies beinhaltet die Durchführung von mindestens 50 Prostatektomien in einer Einrichtung pro Jahr sowie mindestens 25 pro Operateur pro Jahr sowie ein entsprechendes Ausbildungsprogramm.	ST	4	

6.3.2. Perkutane Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.18.	Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	ST	1+ (low u. med. risk) 2+ (high risk)	niedriges und mittleres Risikoprofil: [160]; hohes Risikoprofil: [174]
6.19.	Die perkutane Dosis-eskalierte Strahlentherapie soll in IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT) durchgeführt werden.	A	IMRT: 2(+/-) IGRT: 2-	IMRT: [175,176] IGRT: [177-180]
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.	A	1++	[174,181-190]
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.	ST	1+	[191-196]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.22.	a. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie kann unter folgenden Bedingungen erwogen werden: <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. 	0	1+	[191-196]
	b. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei jeder Bestrahlung mit IGRT erfolgen.	A	4	EK
	c. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie in der postoperativen Situation (adjuvante und Salvage-RT) soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	A	4	EK auf der Basis von: [197,198]
	d. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflussgebiete soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	A	4	EK
	e. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom nicht eingesetzt werden.	A	4	EK
	Die extreme Hypofraktionierung soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	A	4	EK auf der Basis von: [199]
6.23.	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils ist nicht geklärt.	ST	4	EK auf der Basis von: [200-202]
6.24.	Es besteht kein Hinweis auf einen Patienten-relevanten Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur hochkonformalen Photonentherapie (IMRT) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom.	ST	2+	[203-211]

6.3.3. Brachytherapie

6.3.3.1. LDR-Brachytherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.25.	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.	ST	1-	[212,213]
6.26.	Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.	A	2+	[108,174,214-217]
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-Androgendeprivationstherapie (ADT) durchgeführt werden.</p> <p>b. Patienten sollen über die mit dieser Therapieform verbundene signifikante Erhöhung der Spättoxizität (\geq Grad 3) aufgeklärt werden.</p> <p>c. Eine Androgendeprivationstherapie (ADT) soll bei Einsatz der Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden.</p>	0 A A	1- bis 2+	[218-220]

6.3.3.2. HDR-Brachytherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.28.	Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.	ST	1+ bis 3	[221,222]
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>	ST	1+ bis 3	[221-228]
6.30.	Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.	A	3	[229-231]

6.3.4. Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.31.	Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden.	A	4	EK
6.32.	Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden.	0	4	EK
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.	ST	2+	[232-237]
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.	B	2+	[233,234]
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.	ST	2+	1. Satz: [234,238]; 2. Satz: [234,239,240]

6.3.5. Fokale Therapien

6.3.5.1. Einleitung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.36.	Bei der fokalen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms wird nur ein Teil der Prostata behandelt.			EK

6.3.5.2. Statement

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.37.	Ziel der fokalen Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ist die Eradikation aller signifikanten Tumoren.			EK

6.3.5.3. Einsatz Fokaler Therapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.38.	<p>Patienten mit einem unilateralen, lokal begrenzten 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 Stenzen nur auf einer Seite in der systematischen Biopsie • Diagnose durch mpMRT, Fusionsbiopsie und systematische Biopsie. 			EK
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>			EK
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 Fall, 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>			EK
6.41.	<p>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).</p>			EK
6.42.	<p>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.</p>			EK

6.3.5.4. Einzelne Verfahren der fokalen Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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.	ST	1-	[241]
6.44.	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen, hochintensiven, fokussierten Ultraschallablation (HIFU) vor.	ST	4	EK
6.45.	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen Kryotherapie vor.	ST	4	EK
6.46.	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen irreversiblen Elektroporation (IRE) vor, insbesondere zu den Langzeitergebnissen.	ST	4	EK
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.			EK

6.4. Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

6.4.1. Radikale Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.48.	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	ST	1- bis 3	LoE: 1- [242]; LoE: 2, 2- [243-249,171,250,251]; LoE: 3: [252-266]
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.	A	4	EK
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. hormonablativer Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden.	A	2+	[250,264,267,268]; EK

6.4.2. Primäre perkutane Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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.	ST	1+	[242,245,249,269-286]
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.	A	4	EK auf der Grundlage von [169]
6.53.	Die perkutane Dosis-eskalierte Strahlentherapie soll in IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT) durchgeführt werden.	A	IMRT: 2(+/-) IGRT: 2-	IMRT: [175,176] IGRT: [177-180]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.54.	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablativ Therapie erhalten. Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate betragen.	A	1+	Neoadjuvant: [270–273,280,286]; Adjuvant: [273–277,282,287]; zusätzlich: [269,278,279,281,283–285]
6.55.	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht geklärt.	ST	4	EK auf der Grundlage von: [200,201,288,289]
6.56.	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom soll eine Protonentherapie nur innerhalb klinischer Studien angeboten werden.	A	4	EK auf der Grundlage von: [175,183,203–209,211]

6.4.3. HDR-Brachytherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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 hormonablativ Therapie gelten die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie.	ST	1+ bis 3	[223,290,291]

6.4.4. Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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.	ST	4	EK
6.59.	Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte im Rahmen der radikalen Prostatektomie eine extendierte pelvine Lymphadenektomie angeboten werden.	B	2+	[292,293]

6.4.5. Fokale Therapien

6.4.5.1. Stellenwert Fokaler Therapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.60.	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollen keine fokale Therapie – egal mit welcher Technologie - erhalten.	A	3	[294,295]

6.4.6. Adjuvante perkutane Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.61.	Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet. (Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 7.2 . Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 7.1).	ST	4	EK
6.62.	Die Indikation zur Adjuvanten Strahlentherapie beschränkt sich auf folgende Risikogruppen:			
	a. 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).	B	1-	[296-302]
	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).	0	1-	[296-302]
	c. 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.	0	4	EK auf der Grundlage von a. und b.
	d. Bei jeder der drei Gruppen (a-c) soll bei der Aufklärung über die adjuvante Strahlentherapie die alternative Option der perkutanen Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich genannt werden (siehe Kapitel 7.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs).	A	4	EK

6.5. Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.63.	<p>Lokale Behandlungsoptionen für Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen sind die operative Therapie oder die Strahlentherapie. Als systemische Behandlung steht die sofortige oder die verzögerte hormonablativ Therapie zur Verfügung.</p> <p>Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapieverfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich.</p>	ST	1-3	[303]
6.64.	Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer hormonablativ Therapie von mindestens zwei, besser drei Jahren Dauer durchgeführt werden.	A	1+	[269,304].
6.65.	Nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante hormonablativ Therapie angeboten werden.	0	4	EK
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 Lymphknotendisektion beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht in prospektiven Studien geklärt.</p> <p>(Zur Lymphadenektomie siehe auch Empfehlung 6.52.).</p>	ST	<p>Lymphadenektomie: 3</p> <p>adjuvante RT: 2-</p>	<p>a) Lymphadenektomie: [305];</p> <p>b) Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege: [306-310]</p>
6.67.	Bei Patienten mit lymphknotenpositivem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie und Lymphadenektomie kann eine adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer hormonablativ Therapie von mindestens 24 Monaten, besser 36 Monaten Dauer angeboten werden.	0	2-	[306-310]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.68.	Vor radikaler Prostatektomie soll keine neoadjuvante hormonablative Therapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium durchgeführt werden.	A	1++	[311-314]
6.69.	Nach radikaler Prostatektomie soll bei pathohistologisch nachgewiesenem lokal begrenztem Stadium keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	A	1++	[315-317]
6.70.	a. Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist ein prognostischer Vorteil einer neoadjuvanten hormonablativen Therapie nicht belegt.	ST	1+	[311,313]
	b. Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	A		[315-317]
6.71.	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils sollen zusätzlich zur Strahlentherapie keine hormonablative Therapie erhalten.	A	1+	[318,319]
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.	B	1+	[272,273,277,318-328]
	Bei der Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Hormontherapie sollten zusätzliche Faktoren (insbesondere Gleason Score, Komorbidität) beachtet und mit dem Patienten diskutiert werden.	B		
6.73.	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.	A	1+	a und b: [273,319-323,325-328] c: EK
	b. Die hormonablative Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate dauern.	A	1+	
	c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll die Entscheidung über die Dauer	A	4	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	der hormonablativen Therapie individuell insbesondere in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.			

6.7. Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.74.	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: <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. 	A	1+,4	[35,106,168,329-335] Aufklärung: EK
6.75.	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).			EK
6.76.	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.	0	1+	[336]
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 Antiandrogenern ist lediglich für Bicalutamid 150 mg täglich die Äqui-Effektivität mit der Orchiektomie nachgewiesen.	0	1++	[329,330,335]

7. Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

7.1. Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1.	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge eingesetzt werden.	A	4	EK auf der Grundlage von: [106]
7.2.	Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf > 0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv.	ST	4	EK auf der Grundlage von: [106,337-339]
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.	ST	4	EK auf der Grundlage von: [35,340]
7.4.	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPE ist nicht erforderlich.	ST	4	EK auf der Grundlage von: [40,341,342]
7.5.	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden.	B	4	EK auf der Grundlage von: [40,343,344]
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. 	A	4	EK auf der Grundlage von: [345]
7.7.	Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv sollte bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml keine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.	B	4	EK

7.2. Therapie des PSA-Rezidivs

Die folgenden Empfehlungen und Statements beziehen sich auf das als lokal begrenzt eingeschätzte Rezidiv. Bei V. a. auf Fernmetastasierung siehe ab Kapitel [7.3](#).

Einleitend sei zudem auf das Kapitel [5.3](#) Staging, insbesondere auf die Empfehlung [5.29](#), zur Rezidivdiagnostik für den Einsatz des PSMA-PET-CT in der Diagnostik der PSA-Progression nach Radikaler Prostatektomie hingewiesen.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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.	ST	2++	[346,347]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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.	A	2++	[348-352]
7.10.	Patienten mit hohem Progressionsrisiko (PSA vor SRT > 0,7 ng/ml) soll zusätzlich zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) eine Androgendeprivationstherapie (ADT) angeboten werden.	A	1-	[349]
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.	A	2++	[349,348,353,346]
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).	0	2-	[348,349,354,355]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.13.	a. Die Salvage-Strahlentherapie soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml).	A	2++	a: [350,356,351,357]
	b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.	B	3	b: [350,351,357]
7.14.	c. 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.	B	2++	[358-362]

7.2.2. Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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.	ST	2-3	[344,363]
7.16.	Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden.	B	3	[344]
7.17.	Die Salvageprostatektomie ist nur von erfahrenen Operateuren durchzuführen.	ST	4	EK
7.18.	a. Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokalrezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden.	0	3	a: [364-366] b: EK
	b. Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden.	A	4	

7.2.3. Hormonablativ Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.19.	Die hormonablativ Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie.	ST	4	EK auf der Grundlage von: [40]

7.3. Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.20.	Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume sowie high- und low-risk erfolgen.	A	1+ bis 1-	[367-369]
7.21.	Bestandteil der Patientenaufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein: <ul style="list-style-type: none"> • der palliative Charakter der Therapie; • Einfluss auf die Lebensqualität; • die unerwünschten Wirkungen. 	A	4	EK auf der Grundlage von: [331,334,329,330,370]
7.22.	<p>a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid angeboten werden.</p> <p>b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Enzalutamid angeboten werden.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	A A	1+ bis 1-	a. [371,372] b. [373] c. [368,369] d. und e. [367,374,375]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<p>Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.</p> <p>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>	A		
		0		
7.23.	Die Therapieentscheidung soll abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden.	EK		
7.24.	<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 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.</p> <p>e. Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen.</p>	A	a-d: 1+ bis 1- e: 4	a. [371] b. [373] c. [369,368] d. [329,330,370,376] e. EK
		A		
		A		

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.25.	a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.	A	1++	a. [329-331,334,370]
	b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen.	0	1++	b. [376,329,330,370] c. und d. [377-379]
	c. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt.	B	1++	
	d. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.	0	1(+)	

7.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.29.	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	ST	4	EK
7.30.	Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.	ST	4	EK
7.31.	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.			EK

7.4.1. Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.32.	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.	A	1+ bis 1-	[380-383]
7.33.	Bei der Indikationsstellung einer intensivierten Behandlung nach 7.32. sollten die mutmaßliche Lebenserwartung (u. a. auf Grund des Alters) sowie potentielle unerwünschte Wirkungen und die Lebensqualität berücksichtigt werden.			EK

7.4.2. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

7.4.2.1. Asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.34.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden.	0	4	EK
7.35.	Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Docetaxel • Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.36. und 7.37.	A	1+	[384-387]
7.36.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder • Enzalutamid angeboten werden.	B	1+	[386,387]
7.37.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel angeboten werden.	0	1+	[384,385]

7.4.2.2. Symptomatische Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.38.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.39. , 7.40. , 7.41.	A	1+	[384-386,388].
7.39.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel in zwei- oder drei-wöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	0	1+	[384,385]
7.40.	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder • Enzalutamid angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.	0 A	1+	[386,387]
7.41.	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	A	4	EK
7.42.	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index < 70) kann zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Enzalutamid • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) 	0	4	EK auf der Grundlage von: [384-387]

7.4.2.3. Therapiesequenz nach Vortherapie mit mindestens einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.43.	Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.	B	4	EK auf der Grundlage von [389]
7.44.	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	A	1-	[390,391]
7.45.	Bei Nachweis einer BRCA1/2 Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	A	1-	[390,391]

7.4.2.4. Therapiesequenzen nach Docetaxel

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.46.	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) <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Cabazitaxel • Enzalutamid Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.47. - 7.49.	A	1+	[392-399]
7.47.	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder • Enzalutamid angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	0	1+	Abirateron: [392,393] Enzalutamid [395]
7.48.	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	0	1+	[396]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.49.	<p>a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.</p> <p>b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.</p>	0 A	1+	a. [388,400,401] b. [402]
7.50.	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky $<$ 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Enzalutamid • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) 	0	4	EK auf der Grundlage von Literatur zu 7.49. und [40,106,403].
7.51.	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in 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.	0	3	[404-411]

7.4.2.5. Therapiesequenz nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.52.	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Androgenrezeptor-gerichteter Therapie kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (siehe Empfehlung 7.46.) angeboten werden.	0	4	EK

7.5. Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

7.5.1. Präambel

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.53.	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.	ST	1-	[412,413]

7.5.2. Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.54.	a. Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom sollten zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata erhalten. b. Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 72 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten.	B B	1-	[413,412]
7.55.	Die perkutane Strahlentherapie der Prostata kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom mit einer erweiterten systemischen Therapie kombiniert werden (Androgendeprivation (ADT) simultan, Docetaxel sequentiell).	0	1-	[412]
7.56.	a. Die radikale Prostatatektomie ist als Therapieoption beim oligometastasierten Prostatakarzinom nicht hinreichend durch Evidenz belegt. b. Die radikale Prostatatektomie kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Rahmen einer multimodalen Therapie angeboten werden.	ST 0	2++	a. EK b. [414]
7.57.	a. Die metastasengerichtete lokal ablativ Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom ist nicht hinreichend durch Evidenz belegt, insbesondere in Bezug auf onkologische Endpunkte. b. Die metastasengerichtete lokal ablativ Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom kann zur Verzögerung einer Androgendeprivation und/oder Tumorprogression eingesetzt werden.	ST 0	2++	a. EK b. und c. [415,414,416]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	c. Eine externe Strahlentherapie (EBRT) als ablative Behandlung sollte hypofraktioniert erfolgen, vorzugsweise als stereotaktische Bestrahlung (SBRT).	B		

7.6. Therapie von Knochenmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.58.	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: <ul style="list-style-type: none"> • medikamentöse Schmerztherapie • lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 7.59. • operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung). 	A	bei den jeweiligen Empfehlungen	[388,417,418]
7.59.	Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Persistierende lokalisierte Knochenschmerzen • drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention) • nach operativer Stabilisierung • erhöhtes Frakturrisiko 	A	1++	[417]
7.60.	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.	0	1+	[418]
7.61.	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im Hormon-naiven Stadium sollten Bisphosphonate nicht eingesetzt werden. Die Wirkung von Denosumab in diesem Stadium kann derzeit nicht beurteilt werden.	B ST	(ZA) 1+ (andere) 4	Zoledronsäure: [374,419-421] andere Bisphosphonate, Denosumab: [397,399,422]
7.62.	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll der monoklonale Antikörper Denosumab oder als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von Schaden und Nutzen angeboten werden.	A	1+	[397,399]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.63.	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden. 	A	3+	EK auf der Grundlage von [397,423]

7.7. Supportiv- und Palliativtherapie

Palliativmedizin ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrundeliegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>).

7.7.1. Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen

7.7.1.1. Operation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.64.	Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden: <ul style="list-style-type: none"> erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 8 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität“; Inkontinenz: siehe Empfehlungen im Kapitel 8 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität“; Urethrastriktur: konservative oder operative Behandlung möglich 	A	4	EK
7.65.	a. Nach Lymphadenektomie soll eine Ultraschalluntersuchung – ggf. plus Dopplerflowmessung – zur Diagnostik von Lymphozelen erfolgen. b. Lymphozelen nach Lymphadenektomie sollen behandelt werden, wenn sie symptomatisch oder gefäßkomprimierend sind.	A	4	EK

7.7.1.2. Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.66.	Eine medikamentöse Prävention strahlentherapeutischer Nebenwirkungen ist derzeit nicht möglich.	ST	4	EK auf der Grundlage von [40]
7.67.	a. Die akute Proktitis kann mit Sucralfat, Butyrat oder Hydrocortison topisch behandelt werden.	0	1+	[424,425]
	b. Die Behandlung der Diarrhoe soll symptomatisch erfolgen.	A	4	EK auf der Grundlage von [40]

7.7.1.3. Androgenablative Therapie

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

7.7.1.4. Chemotherapie

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

7.7.2. Palliativversorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.70.	Das Ziel der Palliativtherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von belastenden Symptomen, psychosoziale Begleitung und Unterstützung bei spirituellen Fragen.	ST	4	EK auf der Grundlage von: [343,426]
	Häufige Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom sind Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression und organbezogene Symptome (z. B. Lähmungserscheinungen und Harnverhalt).			
7.71.	Die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend und frühzeitig besprochen werden. Hierzu gehören: <ul style="list-style-type: none"> a. Informationen über alle verfügbaren Betreuungsangebote (Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, ambulante Hospizdienste, 	A	4	EK auf der Grundlage von: [427-429]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<p>stationäre Hospize, spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV), Palliativdienste im Krankenhaus, Palliativstationen).</p> <p>b. Informationen über alle Behandlungsmethoden.</p> <p>c. Erstellung eines umfassenden Behandlungsplans unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen des Patienten.</p>			
7.72.	<p>a. Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär und multiprofessionell erfolgen.</p> <p>b. Dem Patienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungsteam zur Verfügung stehen (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal).</p>	A B	4	EK auf der Grundlage von: [40,427]
7.73.	<p>a. Die medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen soll auf der Basis des Stufenschemas der WHO erfolgen.</p> <p>b. Im Rahmen der palliativen Schmerztherapie sollen auch nichtmedikamentöse physikalische (u. a. Lagerung, Lymphdrainage, aktivierende Pflege) und psychosoziale (psychologischer, ggf. seelsorgerischer Beistand) Maßnahmen erwogen werden.</p>	A	4	EK auf der Grundlage von: [426,428]
7.74.	Körperliche und psychische Beschwerden wie Angst, Unruhe, Depression, Dyspnoe, Schwäche und Fatigue sollen regelmäßig erhoben werden und es soll eine angemessene Betreuung bzw. Behandlung erfolgen.	A	4	EK auf der Grundlage von: [428,427]

8. Rehabilitation

8.1. Rehabilitation nach kurativ intendierter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1.	Patienten nach lokaler Therapie sollen über eine fachspezifische Rehabilitation insbesondere in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) informiert werden.	A	1+ bis 1-	EK basierend auf Empfehlungen 7.4, 7.5, 7.7
8.2.	<p>a. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach radikaler Prostatektomie</p> <ul style="list-style-type: none"> in der Therapie der postoperativen Funktionsstörungen, insbesondere der Harninkontinenz und erektilen Dysfunktion; in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit; in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. <p>b. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach Strahlentherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> in der Therapie der postradiogenen Funktionsstörungen, insbesondere von Funktionsstörungen von Blase und Darm und erektiler Dysfunktion; in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit; in der der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. 	ST	4	EK
8.3.	Die Rehabilitation sollte fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.	B	4	EK
8.4.	Die postoperative Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie soll mit Hilfe multimodaler Konzepte therapiert werden. Im Mittelpunkt des Kontinenztrainings bei Belastungsinkontinenz soll die Physiotherapie stehen. Andere Formen der Inkontinenz sollen evaluiert und ggf. entsprechend behandelt werden.	A	1+	[430,431]
8.5.	a. Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können PDE-5-Inhibitoren, Vakuumerektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen	0	ED-Training:	Physiotherapeutisches ED-Training: [432,433]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<p>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>	B	1-	Medikamentöse und Hilfsmittel-Therapie: Expertenkonferenz basierend auf [434]
8.6.	Der Bedarf einer psychoonkologischen Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung soll geprüft und entsprechende Maßnahmen sollen ggf. angeboten werden.	A	4	EK; siehe auch S3-Leitlinie Psychoonkologie

8.2. Rehabilitation für Patienten unter Hormonentzugstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
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. 	ST	4	EK
8.8.	Patienten unter Hormonentzugstherapie sollen rehabilitative Maßnahmen empfohlen werden, die Elemente der Bewegungstherapie enthalten.	A	1(+/-)	[435-437]

8.3. Rehabilitation für Patienten in der Palliativsituation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.9.	Auch in der nicht-kurativen Situation sollten rehabilitative Maßnahmen symptomorientiert empfohlen werden.			EK

9. Nachsorge

9.1. Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.10.	a. Asymptomatische Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie sollen innerhalb von zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine Nachsorgeuntersuchung erhalten.	A	4	EK auf der Grundlage von: [40,106,343]
	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.	B		
9.11.	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden.	A	4	EK auf der Grundlage von: [40,106,343]
9.12.	Bei Patienten ohne biochemisches Rezidiv ist die DRU in der Nachsorge des PCa nicht routinemäßig indiziert.	ST	4	EK auf der Grundlage von: [40,106]
9.13.	Bildgebende Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/oder Symptome bestehen.	A	4	EK auf der Grundlage von: [343]

9.2. Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.14.	Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern.	ST	3	[438-440]
	Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen.	B	4	EK

9.3. Follow-up unter hormonablativer Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.15.	Im Rahmen drei- bis sechsmonatiger Kontrolluntersuchungen unter hormonablativer Therapie sollten eine Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Werts eingesetzt werden.	B	4	EK auf der Grundlage von: [343]
9.16.	Über zusätzliche Labordiagnostik (z. B. Hämoglobin-, AP-Bestimmung) sollte individuell und in Abhängigkeit von der klinischen Situation und Symptomatik entschieden werden.	B	4	EK auf der Grundlage von: [106]
9.17.	Über Bildgebung zur Verlaufskontrolle soll in Abhängigkeit von Symptomatik und möglichen therapeutischen Konsequenzen entschieden werden. Bei fehlender Symptomatik ist eine bildgebende Diagnostik nicht erforderlich.	A	4	EK auf der Grundlage von: [106]

10. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität

10.1. Aufklärung und Beratung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.1.	Dem Patienten soll angeboten werden, seine Partnerin/seinen Partner an Aufklärungs- und Beratungsgesprächen teilhaben zu lassen.	A	4	EK auf der Grundlage von: [40,441-444]
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.	A	4	EK auf der Grundlage von: [40,441,445-448]
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.	A	4	[40,441,445-448]
10.4.	Der Patient soll auf die evidenzbasierten Patientenleitlinien zum Prostatakarzinom hingewiesen werden.	A	4	EK auf der Grundlage von: [40,441,446,447,449]
10.5.	Der Patient soll durch ebenso qualifizierte wie allgemeinverständliche Informationen zur Therapieentscheidung befähigt werden.			EK

10.2. Psychosoziale Unterstützung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
10.6.	Standardisierte Fragebögen ermöglichen die Erfassung und Quantifizierung der Lebensqualität.	ST	4	EK auf der Grundlage von: [40,443,445,450-452]
10.7.	Dem Patienten sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.			EK
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.	A	4	EK auf der Grundlage von: [447,453]

11. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 1: Befundbericht Stanzbiopsie (seit 2014)		
<p>Zähler:</p> <p>Anzahl Patienten mit Befundbericht mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation und Anzahl Karzinom-positiver Gewebeproben im Verhältnis zu den entnommenen Stenzen. • Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche /Gesamtstanzzyylinderfläche • Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“. • Angabe des Gesamt-Gleason-Scores. <p>Nenner:</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und Stanzbiopsie</p>	<p>Empfehlung 5.42.</p> <p>Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben. • Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche/Gesamtstanzzyylinderfläche. • Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“. Angabe des Gesamt-Gleason-Scores. • Lymphgefäß- (L) und Venen- (V) Invasion (L0 oder L1, V0 oder V1). • Perineurale Infiltration (Pn0 oder Pn), wenn beurteilbar, sollen eine Kapsel-infiltration, ein kapselüber-schreitendes Wachstum und eine Samenblasen-infiltration angegeben werden. 	<p>EG A, LoE 4</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig vollständige Befundbericht nach Stanzbiopsie</p>

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 2: Befundbericht Lymphknoten (seit 2014)		
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Befundberichten mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN-Kategorie • Zahl befallener LK im Verhältnis zu entfernten LK <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und Lymphadenektomie</p>	<p>Empfehlung 5.49.</p> <p>Es sollen zur Bestimmung der Lymphknotenkategorie alle Lymphknoten makroskopisch präpariert und dann eingebettet, untersucht und gezählt werden. Die Lymphknoten sollen getrennt nach den angegebenen Regionen beurteilt werden. Nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) festgelegt werden. Die Gesamtzahl und die Zahl der befallenen Lymphknoten sowie der Durchmesser der größten Metastase soll angegeben werden.</p>	<p>EG A, LoE 4</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige Befundberichte nach Lymphadenektomie</p>
QI 3: Active Surveillance (seit 2014)		
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und • Gleason-Score ≤ 6 und • cT1 oder cT2a und • Tumor in ≤ 2 Stenzen bei Entnahme von 10-12 Stenzen und • ≤ 50 % Tumor pro Stanze vor Beginn der AS <p>Nenner: Alle Patienten mit der Erstdiagnose Prostatakarzinom und Active Surveillance</p>	<p>Empfehlung 6.8.</p> <p>a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) sollen folgende Parameter sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; • Gleason-Score ≤ 6; • cT1 oder cT2a; • Tumor in ≤ 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen • ≤ 50 % Tumor pro Stanze. <p>b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte AS im Rahmen von Studien geprüft werden.</p> <p>c. Bei der Indikationsstellung sollen Alter und Komorbidität berücksichtigt werden.</p>	<p>EG A, LoE 4</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Vorliegen der aufgeführten Parameter bei Beginn AS</p>

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 4: Strahlentherapie und hormonablative Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit hohem Risiko (seit 2014)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit zusätzlicher adjuvanter hormonablativer Therapie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T1-2 N0 M0 mit hohem Risiko und perkutaner Strahlentherapie</p>	<p>Empfehlung 6.73.</p> <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>	<p>EG A, LoE 1+</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig adjuvante hormonablative Therapie bei lokalbegrenztem Prostatakarzinom mit hohem Risiko und perkutaner Strahlentherapie</p>
<p>Anmerkungen: Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score = 8 oder cT-Kategorie 2c</p>		

QI 5: Keine hormonablative Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit radikaler Prostatektomie (neu 2018)

<p>Zähler: Anzahl Pat. mit adjuvanter hormonablativer Therapie</p> <p>Nenner: Alle Pat. mit Erstdiagnose Prostatakarzinom T3-4 N0 M0 und RPE</p>	<p>Empfehlung 6.70.</p> <p>a. Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist ein prognostischer Vorteil einer neoadjuvanten hormonablativen Therapie nicht belegt.</p>	<p>EG A, LoE 1+</p> <p>Qualitätsziel: Keine adjuvante hormonablative Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und radikaler Prostatektomie (RPE)</p>
--	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
	b. Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablativ Therapie durchgeführt werden.	

QI 6: Keine hormonablativ Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko und perkutaner Strahlentherapie (neu 2018)

<p>Zähler: Anzahl Pat. mit hormonablativ Therapie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom T1-2 N0 M0 mit niedrigem Risiko und perkutaner Strahlentherapie</p>	<p>Empfehlung 6.71.</p> <p>Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils sollen zusätzlich zur Strahlentherapie keine hormonablativ Therapie erhalten.</p>	<p>EG A, LoE 1+</p> <p>Qualitätsziel: Keine adjuvante hormonablativ Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko und perkutaner Strahlentherapie</p>
---	--	---

QI 7: Salvage-Radiotherapie bei rezidiviertem Prostatakarzinom (seit 2014, vormals: QI 8)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Beginn der SRT und bei PSA<0,5ng/ml</p> <p>Nenner: Alle Patienten Z.n. RPE und PSA-Rezidiv und SRT</p>	<p>Empfehlung 7.13.</p> <p>a. Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml). SRT = Salvage-Radiotherapie</p> <p>b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.</p>	<p>EG A, LoE 2-3</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Beginn der SRT bei PSA <0,5ng/ml</p>
---	--	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 8: Prävention von Kieferosteonekrosen (seit 2014, vormals: QI 9)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Therapie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Prostatakarzinom und Bisphosphonat o. Denosumab-Therapie</p>	<p>Empfehlung 7.63.</p> <p>Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab</p> <ul style="list-style-type: none"> eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden 	<p>EG A, LoE 3+</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig zahnärztliche Untersuchung vor Beginn der Bisphosphonat o. Denosumab-Therapie</p>
--	---	---

QI 9: Postoperative Komplikationen nach Radikaler Prostatektomie (seit 2014, vormals: QI 10)

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Komplikation Clavien-Dindo Grade III oder IV innerhalb der ersten 6 Monate nach RPE</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom T1-2 N0 M0 und RPE</p>	<p>In Anlehnung an einen entsprechenden ICHOM-Indikator. Entspricht dem Ziel der Leitlinie: Erfassung der postoperativen Komplikationen</p>	<p>Keine Empfehlung, sondern von einem spezifischen Ziel der Leitlinie abgeleitet.</p> <p>Begründungspflicht: 10%</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst selten Clavien-Dindo Grade III oder IV nach RPE bei lokalisiertem Prostatakarzinom</p>
--	--	---

Anmerkungen:

Quelle für Klassifikation: [454]

Grad III Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist

Grad IIIa wie zuvor jedoch ohne Vollnarkose

Grad IIIb wie zuvor jedoch mit Vollnarkose

Grad IV Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen

Grad IVa Versagen eines Organs

Grad IVb Versagen mehrerer Organe

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 10: Komplikationen nach definitiver Strahlentherapie (seit 2014, modifiziert 2018, vormals: QI 11)		
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Komplikation CTCAE Grade III oder IV innerhalb der ersten 6 Monate nach Ende der Strahlentherapie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und definitiver Strahlentherapie</p>	<p>In Anlehnung an einen entsprechenden ICHOM-Indikator. Entspricht dem Ziel der Leitlinie: Erfassung der Komplikationen nach definitiver Strahlentherapie.</p>	<p>Keine Empfehlung, sondern von einem spezifischen Ziel der Leitlinie abgeleitet.</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst selten CTCAE Grade III oder IV nach definitiver Strahlentherapie</p>
<p>Anmerkung: Quelle für Klassifikation: [455]</p>		

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe (Version Mai 2021).....	10
Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN.....	77
Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung.....	78
Tabelle 4: Konsensstärke.....	78

13. Anlagen

13.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

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

Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

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

13.2. 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 [456]. 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 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 3](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 4: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

13.2.1. 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.

13.2.2. 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 3](#).

14. Literatur

1. Robert Koch-Institut (RKI) and Gesellschaft der epidemiologischer Krebsregister in Deutschland (GEKID), *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12th ed. 2019, Berlin. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.
2. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012*, Eur J Cancer, 2013. 49(6): p. 1374–1403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>.
3. Haas, G.P., et al., *The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies*, Can J Urol, 2008. 15(1): p. 3866–3871. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396>.
4. Robert Koch-Institut (RKI) and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11th ed. 2017, Berlin: RKI. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf.
5. Bott, S.R.J., et al., *Prostate Cancer Management: (1) an Update on Localised Disease*, Postgrad Med J, 2003. 79(936): p. 575–580. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612600>.
6. Eurostat, *Todesursachen - standardisierte Sterbeziffer je 100 000 Einwohner*. 2018. [cited: 2020-05-18]. https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/-/hlth_cd_asdr2.
7. Albertsen, P.C., J.A. Hanley, and J. Fine, *20-Year Outcomes Following Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer*, JAMA, 2005. 293(17): p. 2095–2101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870412>.
8. Zeegers, M.P.A., A. Jellema, and H. Ostrer, *Empiric Risk of Prostate Carcinoma for Relatives of Patients with Prostate Carcinoma: A Meta-Analysis*, Cancer, 2003. 97(8): p. 1894–1903. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673715>.
9. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A Systematic Review and Meta-Analysis of Familial Prostate Cancer Risk*, BJU Int, 2003. 91(9): p. 789–794. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780833>.
10. Taylor, M.L., A.G. Mainous, and B.J. Wells, *Prostate Cancer and Sexually Transmitted Diseases: A Meta-Analysis*, Fam Med, 2005. 37(7): p. 506–512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988645>.
11. Calof, O.M., et al., *Adverse Events Associated with Testosterone Replacement in Middle-Aged and Older Men: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials*, J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005. 60(11): p. 1451–1457. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>.
12. Gerstenbluth, R.E., et al., *Prostate-Specific Antigen Changes in Hypogonadal Men Treated with Testosterone Replacement*, J Androl, 2002. 23(6): p. 922–926. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399540>.
13. Hajjar, R.R., F.E. Kaiser, and J.E. Morley, *Outcomes of Long-Term Testosterone Replacement in Older Hypogonadal Males: A Retrospective Analysis*, J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(11): p. 3793–3796. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360543>.
14. Marks, L.S., et al., *Effect of Testosterone Replacement Therapy on Prostate Tissue in Men with Late-Onset Hypogonadism: A Randomized Controlled Trial*, JAMA, 2006. 296(19): p. 2351–2361. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>.
15. Rhoden, E.L. and A. Morgentaler, *Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men at High Risk for Prostate Cancer: Results of 1 Year of Treatment in Men with Prostatic Intraepithelial Neoplasia*, J Urol, 2003. 170(6 Pt 1): p. 2348–2351. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634413>.

16. Wang, C., et al., *Long-Term Testosterone Gel (AndroGel) Treatment Maintains Beneficial Effects on Sexual Function and Mood, Lean and Fat Mass, and Bone Mineral Density in Hypogonadal Men*, J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(5): p. 2085–2098.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126525>.
17. Boyle, P., et al., *Endogenous and Exogenous Testosterone and the Risk of Prostate Cancer and Increased Prostate-Specific Antigen (PSA) Level: A Meta-Analysis*, BJU Int, 2016. **118**(5): p. 731–741. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779889>.
18. Kang, D.-Y. and H.-J. Li, *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**(3): e410.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621688>.
19. Cui, Y., et al., *The Effect of Testosterone Replacement Therapy on Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014. **17**(2): p. 132–143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445948>.
20. Thompson, I.M., et al., *The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2003. **349**(3): p. 215–224.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>.
21. Thompson, I.M., et al., *Finasteride Decreases the Risk of Prostatic Intraepithelial Neoplasia*, J Urol, 2007. **178**(1): 107-9; discussion 110.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499284>.
22. Wilt, T.J., et al., *Five-Alpha-Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Prevention*, Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): CD007091. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425978>.
23. Kramer, B.S., et al., *Use of 5-Alpha-Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline*, J Clin Oncol, 2009. **27**(9): p. 1502–1516.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>.
24. Harris, R. and K.N. Lohr, *Screening for Prostate Cancer: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*, Ann Intern Med, 2002. **137**(11): p. 917–929.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12458993>.
25. Mistry, K. and G. Cable, *Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma*, J Am Board Fam Pract, 2003. **16**(2): p. 95–101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12665174>.
26. Auvinen, A., et al., *Test Sensitivity of Prostate-Specific Antigen in the Finnish Randomised Prostate Cancer Screening Trial*, Int J Cancer, 2004. **111**(6): p. 940–943.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300807>.
27. Candas, B., et al., *Evaluation of Prostatic Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Cancer*, Prostate, 2000. **45**(1): p. 19–35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960839>.
28. Määttänen, L., et al., *Specificity of Serum Prostate-Specific Antigen Determination in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial*, Br J Cancer, 2007. **96**(1): p. 56–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213825>.
29. McLernon, D.J., et al., *Receiver Operating Characteristics of the Prostate Specific Antigen Test in an Unselected Population*, J Med Screen, 2006. **13**(2): p. 102–107.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792835>.
30. Halpern, J.A., 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**(2): p. 363–368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569432>.
31. Cui, T., R.C. Kovell, and R.P. Terlecki, *Is It Time to Abandon the Digital Rectal Examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and Peer-Reviewed Literature: Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and Peer-Reviewed Literature*, Curr Med Res Opin, 2016. **32**(10): p. 1663–1669. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264113>.

32. Belbase, N.P., et al., *Prostate Cancer Screening in a Healthy Population Cohort in Eastern Nepal: An Explanatory Trial Study*, Asian Pac J Cancer Prev, 2013. 14(5): p. 2835–2838. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803040>.
33. Rabah, D.M. and M.A. Arafa, *Prostate Cancer Screening in a Saudi Population: An Explanatory Trial Study*, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2010. 13(2): p. 191–194. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066007>.
34. Lilja, H., et al., *Prediction of Significant Prostate Cancer Diagnosed 20 to 30 Years Later with a Single Measure of Prostate-Specific Antigen at or Before Age 50*, Cancer, 2011. 117(6): p. 1210–1219. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960520>.
35. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. 2007, Arnhem: EAU.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), *Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2007*. 2007, Fort Washington: NCCN.
37. Türkeri, L., et al., *Transrectal Ultrasonography Versus Digitally Guided Prostate Biopsies in Patients with Palpable Lesions on Digital Rectal Examination*, Br J Urol, 1995. 76(2): p. 184–186. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545063>.
38. Renfer, L.G., et al., *Is Ultrasound Guidance Necessary for Transrectal Prostate Biopsy?*, J Urol, 1995. 154(4): p. 1390–1391. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658544>.
39. Hodge, K.K., et al., *Random Systematic Versus Directed Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Prostate*, J Urol, 1989. 142(1): 71-4; discussion 74-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659827>.
40. National Collaborating Centre for Cancer and National Institute for Health Clinical Excellence (NICE), *Prostate Cancer: diagnosis and treatment*. 2008. [cited: 2020-05-18]. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>.
41. Eichler, K., et al., *Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review*, J Urol, 2006. 175(5): p. 1605–1612. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>.
42. NHS Cancer Screening Programmes, *Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. PCRMP Guide No 1*. 2006, Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes.
43. Bootsma, A.M.J., et al., *Antibiotic Prophylaxis in Urologic Procedures: A Systematic Review*, Eur Urol, 2008. 54(6): p. 1270–1286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>.
44. Hergan, L.C. Kashefi, and J.K. Parsons, *Local Anesthetic Reduces Pain Associated with Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy: A Meta-Analysis*, Urology, 2007. 69(3): p. 520–525. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382157>.
45. Richman, J.M., et al., *Efficacy of Periprostatic Local Anesthetic for Prostate Biopsy Analgesia: A Meta-Analysis*, Urology, 2006. 67(6): p. 1224–1228. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765183>.
46. Tiong, H.Y., et al., *A Meta-Analysis of Local Anesthesia for Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy of the Prostate*, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2007. 10(2): p. 127–136. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211441>.
47. Borboroglu, P.G., et al., *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(3): p. 866–870. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490235>.
48. Iczkowski, K.A., et al., *Diagnosis of „Suspicious for Malignancy“ in Prostate Biopsies: Predictive Value for Cancer*, Urology, 1998. 51(5): 749-57; discussion 757-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610588>.
49. Davidson, D., et al., *Prostatic Intraepithelial Neoplasia Is a Risk Factor for Adenocarcinoma: Predictive Accuracy in Needle Biopsies*, J Urol, 1995. 154(4): p. 1295–1299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544835>.
50. Hoogendam, A., F. Buntinx, and H.C. de Vet, *The Diagnostic Value of Digital Rectal Examination in Primary Care Screening for Prostate Cancer: A Meta-Analysis*, Fam Pract, 1999. 16(6): p. 621–626. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625141>.

51. Philip, J., et al., *Is a Digital Rectal Examination Necessary in the Diagnosis and Clinical Staging of Early Prostate Cancer?*, BJU Int, 2005. 95(7): p. 969–971.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839915>.
52. Lavoipierre, A.M., et al., *Prostatic Cancer: Role of Color Doppler Imaging in Transrectal Sonography*, AJR Am J Roentgenol, 1998. 171(1): p. 205–210.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9648790>.
53. Halpern, E.J. and S.E. Strup, *Using Gray-Scale and Color and Power Doppler Sonography to Detect Prostatic Cancer*, AJR Am J Roentgenol, 2000. 174(3): p. 623–627.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701599>.
54. Lee, H.Y., et al., *Classification of Focal Prostatic Lesions on Transrectal Ultrasound (TRUS) and the Accuracy of TRUS to Diagnose Prostate Cancer*, Korean J Radiol, 2009. 10(3): p. 244–251. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412512>.
55. Tamsel, S., et al., *Transrectal Ultrasound in Detecting Prostate Cancer Compared with Serum Total Prostate-Specific Antigen Levels*, J Med Imaging Radiat Oncol, 2008. 52(1): p. 24–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373822>.
56. Aigner, F., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasonography Using Cadence-Contrast Pulse Sequencing Technology for Targeted Biopsy of the Prostate*, BJU Int, 2009. 103(4): p. 458–463. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021610>.
57. Colleselli, D., et al., *The Influence of Prostate Volume on Prostate Cancer Detection Using a Combined Approach of Contrast-Enhanced Ultrasonography-Targeted and Systematic Grey-Scale Biopsy*, BJU Int, 2007. 100(6): p. 1264–1267.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850369>.
58. Mitterberger, M., et al., *A Prospective Randomized Trial Comparing Contrast-Enhanced Targeted Versus Systematic Ultrasound Guided Biopsies: Impact on Prostate Cancer Detection*, Prostate, 2007. 67(14): p. 1537–1542.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705242>.
59. Tang, J., et al., *Peripheral Zone Hypoechoic Lesions of the Prostate: Evaluation with Contrast-Enhanced Gray Scale Transrectal Ultrasonography*, J Ultrasound Med, 2007. 26(12): p. 1671–1679. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029918>.
60. Taymoorian, K., et al., *Transrectal Broadband-Doppler Sonography with Intravenous Contrast Medium Administration for Prostate Imaging and Biopsy in Men with an Elevated PSA Value and Previous Negative Biopsies*, Anticancer Res, 2007. 27(6C): p. 4315–4320.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214038>.
61. Wink, M., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound and Prostate Cancer; a Multicentre European Research Coordination Project*, Eur Urol, 2008. 54(5): p. 982–992.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18584944>.
62. Yang, J.C., et al., *Contrast-Enhanced Gray-Scale Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy in Men with Elevated Serum Prostate-Specific Antigen Levels*, Acad Radiol, 2008. 15(10): p. 1291–1297. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790401>.
63. Cochlin, D.L., R.H. Ganatra, and D.F.R. Griffiths, *Elastography in the Detection of Prostatic Cancer*, Clin Radiol, 2002. 57(11): p. 1014–1020.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409113>.
64. Eggert, T., et al., *Stellenwert der Elastographie in der klinischen Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms. Vergleich von Detektionsraten der B-Modus-Sonographie und der elastographieunterstützten systematischen 10fach-Biopsie*, Urologe A, 2008. 47(9): p. 1212–1217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704361>.
65. Kamoi, K., et al., *The Utility of Transrectal Real-Time Elastography in the Diagnosis of Prostate Cancer*, Ultrasound Med Biol, 2008. 34(7): p. 1025–1032.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18255215>.
66. König, K., et al., *Initial Experiences with Real-Time Elastography Guided Biopsies of the Prostate*, J Urol, 2005. 174(1): p. 115–117.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947593>.

67. Miyagawa, T., et al., *Real-Time Elastography for the Diagnosis of Prostate Cancer: Evaluation of Elastographic Moving Images*, Jpn J Clin Oncol, 2009. 39(6): p. 394–398. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359330>.
68. Nelson, E.D., et al., *Targeted Biopsy of the Prostate: The Impact of Color Doppler Imaging and Elastography on Prostate Cancer Detection and Gleason Score*, Urology, 2007. 70(6): p. 1136–1140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158034>.
69. Salomon, G., et al., *Evaluation of Prostate Cancer Detection with Ultrasound Real-Time Elastography: A Comparison with Step Section Pathological Analysis After Radical Prostatectomy*, Eur Urol, 2008. 54(6): p. 1354–1362. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374470>.
70. Tsutsumi, M., et al., *The Impact of Real-Time Tissue Elasticity Imaging (Elastography) on the Detection of Prostate Cancer: Clinicopathological Analysis*, Int J Clin Oncol, 2007. 12(4): p. 250–255. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701002>.
71. Braeckman, J., et al., *Computer-Aided Ultrasonography (HistoScanning): A Novel Technology for Locating and Characterizing Prostate Cancer*, BJU Int, 2008. 101(3): p. 293–298. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922870>.
72. Braeckman, J., et al., *The Accuracy of Transrectal Ultrasonography Supplemented with Computer-Aided Ultrasonography for Detecting Small Prostate Cancers*, BJU Int, 2008. 102(11): p. 1560–1565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710457>.
73. Turkbey, B., et al., *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2*, Eur Urol, 2019. 76(3): p. 340–351. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30898406>.
74. Drost, F.-J.H., et al., *Prostate MRI, with or Without MRI-Targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer*, Cochrane Database Syst Rev, 2019. 4(4): CD012663. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31022301>.
75. Schoots, I.G., et al., *PI-RADS Committee Position on MRI Without Contrast Medium in Biopsy-Naive Men with Suspected Prostate Cancer: Narrative Review*, AJR Am J Roentgenol, 2021. 216(1): p. 3–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32812795>.
76. Wegelin, O., et al., *Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-Targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of in-Bore Versus Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Fusion Versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique?*, Eur Urol, 2017. 71(4): p. 517–531. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568655>.
77. Gayet, M., et al., *The Value of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography (MRI/US)-Fusion Biopsy Platforms in Prostate Cancer Detection: A Systematic Review*, BJU Int, 2016. 117(3): p. 392–400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237632>.
78. Wu, J., et al., *Is Magnetic Resonance/ultrasound Fusion Prostate Biopsy Better Than Systematic Prostate Biopsy? an Updated Meta- and Trial Sequential Analysis: An Updated Meta- and Trial Sequential Analysis*, Oncotarget, 2015. 6(41): p. 43571–43580. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498362>.
79. Valerio, M., et al., *Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review*, Eur Urol, 2015. 68(1): p. 8–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454618>.
80. Schoots, I.G., et al., *Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Eur Urol, 2015. 68(3): p. 438–450. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312>.
81. Filson, C.P., et al., *Prostate Cancer Detection with Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion Biopsy: The Role of Systematic and Targeted Biopsies*, Cancer, 2016. 122(6): p. 884–892. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749141>.

82. Klein, J., et al., *Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy for Cancer Detection: Performance of 2D-, 3D- and 3D-MRI Fusion Targeted Techniques*, *Urol Int*, 2017. **98**(1): p. 7-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784024>.
83. Mendhiratta, N., 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**(6): p. 1601-1606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100327>.
84. Porpiglia, F., et al., *Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score*, *Anticancer Res*, 2016. **36**(9): p. 4833-4839. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27630337>.
85. Siddiqui, M.M., et al., *Comparison of MR/ultrasound Fusion-Guided Biopsy with Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer*, *JAMA*, 2015. **313**(4): p. 390-397. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035>.
86. Rastinehad, A.R., 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**(11): e0143404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605548>.
87. Porpiglia, F., et al., *Preoperative Prostate Biopsy and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Reliability in Detecting Prostate Cancer*, *Int Braz J Urol*, 2015. **41**(1): p. 124-133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928518>.
88. de Gorski, A., 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**(3): p. 669-673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784374>.
89. Drost, F.-J.H., et al., *Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis*, *Eur Urol*, 2020. **77**(1): p. 78-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31326219>.
90. Cheikh, A.B., et al., *Evaluation of T2-Weighted and Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Localizing Prostate Cancer Before Repeat Biopsy*, *Eur Radiol*, 2009. **19**(3): p. 770-778. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925403>.
91. Labanaris, A.P., et al., *Prostate Cancer Detection Using an Extended Prostate Biopsy Schema in Combination with Additional Targeted Cores from Suspicious Images in Conventional and Functional Endorectal Magnetic Resonance Imaging of the Prostate*, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010. **13**(1): p. 65-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752886>.
92. Sciarra, A., et al., *Value of Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging and Dynamic Contrast-Enhanced Imaging for Detecting Prostate Cancer Foci in Men with Prior Negative Biopsy*, *Clin Cancer Res*, 2010. **16**(6): p. 1875-1883. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197480>.
93. Seitz, M., et al., *Functional Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2009. **55**(4): p. 801-814. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185981>.
94. Haider, M.A., et al., *Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2016. **28**(9): p. 550-567. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256655>.
95. Delongchamps, N.B., 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**(4): p. 1069-1075. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079582>.

96. Peltier, A., et al., *MRI-Targeted Biopsies Versus Systematic Transrectal Ultrasound Guided Biopsies for the Diagnosis of Localized Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men*, *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 571-708. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692142>.
97. Mariotti, G.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(9): 416.e9-416.e14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197921>.
98. Baco, E., 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(1): p. 149-156. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862143>.
99. Panebianco, V., et al., *Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Vs. Standard Care in Men Being Evaluated for Prostate Cancer: A Randomized Study*, *Urol Oncol*, 2015. 33(1): 17.e1-17.e7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443268>.
100. Tonttila, P.P., et al., *Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-Naïve Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-Specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial*, *Eur Urol*, 2016. 69(3): p. 419-425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033153>.
101. Ahmed, H.U., et al., *Diagnostic Accuracy of Multi-Parametric MRI and TRUS Biopsy in Prostate Cancer (PROMIS): A Paired Validating Confirmatory Study*, *Lancet*, 2017. 389(10071): p. 815-822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28110982>.
102. Schoots, I.G., et al., *Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Eur Urol*, 2015. 67(4): p. 627-636. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511988>.
103. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *Prostate cancer: diagnosis and management* NICE Guideline; 175. 2014, London: NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175>.
104. Krause, B.J., M. Souvatzoglou, and U. Treiber, *Imaging of Prostate Cancer with PET/CT and Radioactively Labeled Choline Derivates*, *Urol Oncol*, 2013. 31(4): p. 427-435. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388835>.
105. Wittekind, C., Klimpfinger, M. and L.H. Sobin, *TNM : Klassifikation maligner Tumoren*. 8th ed. 2017, Weinheim: Wiley-VCH.
106. Dutch Urological Association, *Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0*. 2007, Maastricht: Dutch Urological Association.
107. Thompson, I., et al., *Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update*, *J Urol*, 2007. 177(6): p. 2106-2131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297>.
108. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer*, *JAMA*, 1998. 280(11): p. 969-974. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>.
109. Manikandan, R., et al., *Routine Use of Magnetic Resonance Imaging in the Management of T(1c) Carcinoma of the Prostate: Is It Necessary?*, *J Endourol*, 2007. 21(10): p. 1171-1174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949319>.
110. Nogueira, L., et al., *Focal Treatment or Observation of Prostate Cancer: Pretreatment Accuracy of Transrectal Ultrasound Biopsy and T2-Weighted MRI*, *Urology*, 2010. 75(2): p. 472-477. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643467>.
111. Turkbey, B., et al., *Prostate Cancer: Value of Multiparametric MR Imaging at 3 T for Detection—Histopathologic Correlation*, *Radiology*, 2010. 255(1): p. 89-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308447>.

112. Weinreb, J.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**(1): p. 122–133.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332850>.
113. Abuzallouf, S., I. Dayes, and H. Lukka, *Baseline Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Summary of the Literature*, *J Urol*, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2122–2127.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770>.
114. Ayyathurai, R., et al., *A Study on Staging Bone Scans in Newly Diagnosed Prostate Cancer*, *Urol Int*, 2006. **76**(3): p. 209–212. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601380>.
115. Ishizuka, O., et al., *Prostate-Specific Antigen, Gleason Sum and Clinical T Stage for Predicting the Need for Radionuclide Bone Scan for Prostate Cancer Patients in Japan*, *Int J Urol*, 2005. **12**(8): p. 728–732. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174046>.
116. Hofman, M.S., et al., *Prostate-Specific Membrane Antigen PET-CT in Patients with High-Risk Prostate Cancer Before Curative-Intent Surgery or Radiotherapy (ProPSMA): A Prospective, Randomised, Multicentre Study*, *Lancet*, 2020. **395**(10231): p. 1208–1216.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32209449>.
117. Briganti, A., et al., *Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Invasion Based on the Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2006. **98**(4): p. 788–793.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>.
118. Steuber, T., et al., *Validation of a Nomogram for Prediction of Side Specific Extracapsular Extension at Radical Prostatectomy*, *J Urol*, 2006. **175**(3 Pt 1): 939–44; discussion 944.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587>.
119. Chun, F.K.-H., et al., *Development and External Validation of an Extended 10-Core Biopsy Nomogram*, *Eur Urol*, 2007. **52**(2): p. 436–444.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010505>.
120. Engelbrecht, M.R., et al., *Local Staging of Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging: A Meta-Analysis*, *Eur Radiol*, 2002. **12**(9): p. 2294–2302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195484>.
121. Soulié, M., et al., *Assessment of the Risk of Positive Surgical Margins with Pelvic Phased-Array Magnetic Resonance Imaging in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer: A Prospective Study*, *Urology*, 2001. **58**(2): p. 228–232.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489708>.
122. Nakashima, J., et al., *Endorectal MRI for Prediction of Tumor Site, Tumor Size, and Local Extension of Prostate Cancer*, *Urology*, 2004. **64**(1): p. 101–105.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245944>.
123. Wang, L., et al., *Combined Endorectal and Phased-Array MRI in the Prediction of Pelvic Lymph Node Metastasis in Prostate Cancer*, *AJR Am J Roentgenol*, 2006. **186**(3): p. 743–748. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498101>.
124. Park, B.K., et al., *Comparison of Phased-Array 3.0-T and Endorectal 1.5-T Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Local Staging Accuracy for Prostate Cancer*, *J Comput Assist Tomogr*, 2007. **31**(4): p. 534–538.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17882027>.
125. Pfister, D., et al., *Detection of Recurrent Prostate Cancer Lesions Before Salvage Lymphadenectomy Is More Accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC Than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(8): p. 1410–1417.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993315>.
126. Sterzing, F., et al., *(68)Ga-PSMA-11 PET/CT: A New Technique with High Potential for the Radiotherapeutic Management of Prostate Cancer Patients*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(1): p. 34–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404016>.
127. Morigi, J.J., et al., *Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and*

- Are Being Considered for Targeted Therapy*, J Nucl Med, 2015. 56(8): p. 1185–1190.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112024>.
128. Afshar-Oromieh, A., et al., *Comparison of PET Imaging with a (68)Ga-Labelled PSMA Ligand and (18)F-Choline-Based PET/CT for the Diagnosis of Recurrent Prostate Cancer*, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41(1): p. 11–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072344>.
129. van Leeuwen, P.J., et al., *(68) Ga-PSMA Has a High Detection Rate of Prostate Cancer Recurrence Outside the Prostatic Fossa in Patients Being Considered for Salvage Radiation Treatment*, BJU Int, 2016. 117(5): p. 732–739.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683282>.
130. Shakespeare, T.P., *Effect of Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography on the Decision-Making of Radiation Oncologists*, Radiat Oncol, 2015. 10: p. 233. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582424>.
131. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*, Am J Surg Pathol, 2016. 40(2): p. 244–252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179>.
132. Epstein, J.I., et al., *Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Prostate: Report from the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference*, Am J Surg Pathol, 2014. 38(8): e6–e19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25029122>.
133. Schlesinger, C., D.G. Bostwick, and K.A. Iczkowski, *High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Small Acinar Proliferation: Predictive Value for Cancer in Current Practice*, Am J Surg Pathol, 2005. 29(9): p. 1201–1207.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096410>.
134. Moore, C.K., et al., *Prognostic Significance of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Small Acinar Proliferation in the Contemporary Era*, J Urol, 2005. 173(1): p. 70–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>.
135. Brawer, M.K., et al., *Keratin Immunoreactivity in the Benign and Neoplastic Human Prostate*, Cancer Res, 1985. 45(8): p. 3663–3667.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2410099>.
136. Moll, R., et al., *The Catalog of Human Cytokeratins: Patterns of Expression in Normal Epithelia, Tumors and Cultured Cells*, Cell, 1982. 31(1): p. 11–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186379>.
137. Shah, R.B., et al., *Comparison of the Basal Cell-Specific Markers, 34betaE12 and P63, in the Diagnosis of Prostate Cancer*, Am J Surg Pathol, 2002. 26(9): p. 1161–1168.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218572>.
138. Wernert, N., G. Seitz, and T. Achtstätter, *Immunohistochemical Investigation of Different Cytokeratins and Vimentin in the Prostate from the Fetal Period up to Adulthood and in Prostate Carcinoma*, Pathol Res Pract, 1987. 182(5): p. 617–626.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446293>.
139. Moch, H., et al., *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 4th ed. World Health Organization classification of tumours; 8. 2016, Lyon.
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>.
140. Netto, G.J. and J.I. Epstein, *Widespread High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Prostatic Needle Biopsy: A Significant Likelihood of Subsequently Diagnosed Adenocarcinoma*, Am J Surg Pathol, 2006. 30(9): p. 1184–1188.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931964>.
141. Qian, J., P. Wollan, and D.G. Bostwick, *The Extent and Multicentricity of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Clinically Localized Prostatic Adenocarcinoma*, Hum Pathol, 1997. 28(2): p. 143–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023393>.

142. Keetch, D.W., et al., *Morphometric Analysis and Clinical Followup of Isolated Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Needle Biopsy of the Prostate*, J Urol, 1995. 154(2 Pt 1): p. 347-351. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541850>.
143. Renshaw, A.A., *Adequate Tissue Sampling of Prostate Core Needle Biopsies*, Am J Clin Pathol, 1997. 107(1): p. 26-29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8980363>.
144. Brat, D.J., et al., *How Often Are Diagnostic Features Missed with Less Extensive Histologic Sampling of Prostate Needle Biopsy Specimens?*, Am J Surg Pathol, 1999. 23(3): p. 257-262. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078914>.
145. Amin, M., et al., *Prognostic and Predictive Factors and Reporting of Prostate Carcinoma in Prostate Needle Biopsy Specimens*, Scand J Urol Nephrol Suppl, 2005(216): p. 20-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>.
146. Freedland, S.J., et al., *Percent Prostate Needle Biopsy Tissue with Cancer Is More Predictive of Biochemical Failure or Adverse Pathology After Radical Prostatectomy Than Prostate Specific Antigen or Gleason Score*, J Urol, 2002. 167(2 Pt 1): p. 516-520. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>.
147. Kattan, M.W., et al., *Counseling Men with Prostate Cancer: A Nomogram for Predicting the Presence of Small, Moderately Differentiated, Confined Tumors*, J Urol, 2003. 170(5): p. 1792-1797. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532778>.
148. Mosse, C.A., et al., *The Prognostic Significance of Tertiary Gleason Pattern 5 in Radical Prostatectomy Specimens*, Am J Surg Pathol, 2004. 28(3): p. 394-398. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104304>.
149. Pan, C.C., et al., *The Prognostic Significance of Tertiary Gleason Patterns of Higher Grade in Radical Prostatectomy Specimens: A Proposal to Modify the Gleason Grading System*, Am J Surg Pathol, 2000. 24(4): p. 563-569. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757404>.
150. Dhom, G. and S. Degro, *Therapy of Prostatic Cancer and Histopathologic Follow-up*, Prostate, 1982. 3(6): p. 531-542. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7155986>.
151. Epstein, J.I., et al., *Prediction of Progression Following Radical Prostatectomy. a Multivariate Analysis of 721 Men with Long-Term Follow-up*, Am J Surg Pathol, 1996. 20(3): p. 286-292. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772781>.
152. Newman, A.J., et al., *Incidental Carcinoma of the Prostate at the Time of Transurethral Resection: Importance of Evaluating Every Chip*, J Urol, 1982. 128(5): p. 948-950. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6184491>.
153. Murphy, W.M., et al., *Incidental Carcinoma of the Prostate. How Much Sampling Is Adequate?*, Am J Surg Pathol, 1986. 10(3): p. 170-174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3513636>.
154. Martino, P., et al., *Incidental Prostatic Cancer: Repeat TURP or Biopsy?*, Urol Int, 2004. 73(3): p. 193-197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539835>.
155. Höfler, H., *Empfehlungen zur Organ-/Gewebeentnahme und Gewebeasservierung für Forschung und Lehre*, Pathologe, 2004. 25(4): p. 259-261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164221>.
156. Nationaler Ethikrat, *Biobanken für die Forschung. Stellungnahme*. 2004, Berlin: Nationaler Ethikrat.
157. Wilt, T.J., et al., *Radical Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2012. 367(3): p. 203-213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>.
158. Bill-Axelson, A., et al., *Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2011. 364(18): p. 1708-1717. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>.
159. Ip, S., et al., *An Evidence Review of Active Surveillance in Men with Localized Prostate Cancer*, Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2011(204): p. 1-341. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126653>.

160. Hamdy, F.C., et al., *10-Year Outcomes After Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2016. 375(15): p. 1415–1424.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626136>.
161. Klotz, L., *Active Surveillance for Prostate Cancer: For Whom?*, *J Clin Oncol*, 2005. 23(32): p. 8165–8169. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278468>.
162. Bastian, P.J., et al., *Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: From Definition to Clinical Implications*, *Eur Urol*, 2009. 55(6): p. 1321–1330.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286302>.
163. Klotz, L., et al., *Clinical Results of Long-Term Follow-up of a Large, Active Surveillance Cohort with Localized Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2010. 28(1): p. 126–131.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860>.
164. Parker, C., *The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: The Case for Conservative Management*, *BJU Int*, 2005. 96(7): p. 952–953.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225505>.
165. Aus, G., et al., *Survival in Prostate Carcinoma—Outcomes from a Prospective, Population-Based Cohort of 8887 Men with up to 15 Years of Follow-up: Results from Three Countries in the Population-Based National Prostate Cancer Registry of Sweden*, *Cancer*, 2005. 103(5): p. 943–951. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651057>.
166. Lu-Yao, G.L. and S.L. Yao, *Population-Based Study of Long-Term Survival in Patients with Clinically Localised Prostate Cancer*, *Lancet*, 1997. 349(9056): p. 906–910.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093251>.
167. McLaren, D.B., et al., *Watchful Waiting or Watchful Progression?: Prostate Specific Antigen Doubling Times and Clinical Behavior in Patients with Early Untreated Prostate Carcinoma*, *Cancer*, 1998. 82(2): p. 342–348.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445192>.
168. Bill-Axelson, A., et al., *Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer: The Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial*, *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(16): p. 1144–1154.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>.
169. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. 2011, Arnhem: EAU.
170. Bill-Axelson, A., et al., *Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2005. 352(19): p. 1977–1984.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698>.
171. Swindle, P., et al., *Do Margins Matter? the Prognostic Significance of Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy Specimens: The Prognostic Significance of Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy Specimens*, *J Urol*, 2005. 174(3): p. 903–907.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093984>.
172. Nuttall, M., et al., *A Systematic Review and Critique of the Literature Relating Hospital or Surgeon Volume to Health Outcomes for 3 Urological Cancer Procedures*, *J Urol*, 2004. 172(6 Pt 1): p. 2145–2152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538220>.
173. Hollenbeck, B.K., et al., *Volume-Based Referral for Cancer Surgery: Informing the Debate*, *J Clin Oncol*, 2007. 25(1): p. 91–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194909>.
174. Kupelian, P.A., et al., *Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy <72 Gy, External Beam Radiotherapy or =72 Gy, Permanent Seed Implantation, or Combined Seeds/external Beam Radiotherapy for Stage T1-T2 Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 58(1): p. 25–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>.
175. Yu, T., et al., *The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures*, *PLoS One*, 2016. 11(5): e0154499. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171271>.
176. Bauman, G., et al., *Intensity-Modulated Radiotherapy in the Treatment of Prostate Cancer*, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012. 24(7): p. 461–473.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22673744>.

177. Zelefsky, M.J., 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**(1): p. 125–129. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330997>.
178. Wortel, R.C., et al., *Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results from 2 Prospective Cohorts*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. **95**(2): p. 680–689. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055398>.
179. Zapatero, A., et al., *Reduced Late Urinary Toxicity with High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy Using Intra-Prostate Fiducial Markers for Localized Prostate Cancer*, *Clin Transl Oncol*, 2017. **19**(9): p. 1161–1167. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28374321>.
180. Sveistrup, J., 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**: p. 44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495815>.
181. Dearnaley, D.P., et al., *Escalated-Dose Versus Standard-Dose Conformal Radiotherapy in Prostate Cancer: First Results from the MRC RT01 Randomised Controlled Trial*, *Lancet Oncol*, 2007. **8**(6): p. 475–487. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>.
182. Kuban, D.A., et al., *Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **70**(1): p. 67–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>.
183. Zietman, A.L., et al., *Randomized Trial Comparing Conventional-Dose with High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09*, *J Clin Oncol*, 2010. **28**(7): p. 1106–1111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124169>.
184. Peeters, S.T.H., et al., *Localized Volume Effects for Late Rectal and Anal Toxicity After Radiotherapy for Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **64**(4): p. 1151–1161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414208>.
185. Zietman, A.L., et al., *Comparison of Conventional-Dose Vs High-Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate: A Randomized Controlled Trial*, *JAMA*, 2005. **294**(10): p. 1233–1239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>.
186. Zapatero, A., et al., *Risk-Adapted Androgen Deprivation and Escalated Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Does Radiation Dose Influence Outcome of Patients Treated with Adjuvant Androgen Deprivation? a GICOR Study*, *J Clin Oncol*, 2005. **23**(27): p. 6561–6568. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170164>.
187. Viani, G.A., E.J. Stefano, and S.L. Afonso, *Higher-Than-Conventional Radiation Doses in Localized Prostate Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(5): p. 1405–1418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743>.
188. Al-Mamgani, A., et al., *Subgroup Analysis of Patients with Localized Prostate Cancer Treated Within the Dutch-Randomized Dose Escalation Trial*, *Radiother Oncol*, 2010. **96**(1): p. 13–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227123>.
189. Al-Mamgani, A., et al., *Dose Escalation and Quality of Life in Patients with Localized Prostate Cancer Treated with Radiotherapy: Long-Term Results of the Dutch Randomized Dose-Escalation Trial (CKTO 96-10 Trial)*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **79**(4): p. 1004–1012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421153>.
190. Beckendorf, V., et al., *The GETUG 70 Gy Vs. 80 Gy Randomized Trial for Localized Prostate Cancer: Feasibility and Acute Toxicity*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(4): p. 1056–1065. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>.

191. Dearnaley, D., et al., *Conventional Versus Hypofractionated High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: 5-Year Outcomes of the Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 CHHiP Trial*, *Lancet Oncol*, 2016. 17(8): p. 1047-1060.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115>.
192. Wilkins, A., et al., *Hypofractionated Radiotherapy Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Intermediate-Risk Localised Prostate Cancer: 2-Year Patient-Reported Outcomes of the Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 CHHiP Trial*, *Lancet Oncol*, 2015. 16(16): p. 1605-1616.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522334>.
193. Lee, W.R., et al., *Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients with Low-Risk Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2016. 34(20): p. 2325-2332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935>.
194. Aluwini, S., et al., *Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Prostate Cancer (HYPRO): Late Toxicity Results from a Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2016. 17(4): p. 464-474.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968359>.
195. Aluwini, S., et al., *Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Prostate Cancer (HYPRO): Acute Toxicity Results from a Randomised Non-Inferiority Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2015. 16(3): p. 274-283.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287>.
196. Incrocci, L., et al., *Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Localised Prostate Cancer (HYPRO): Final Efficacy Results from a Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2016. 17(8): p. 1061-1069. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116>.
197. Cozzarini, C., et al., *Higher-Than-Expected Severe (Grade 3-4) Late Urinary Toxicity After Postprostatectomy Hypofractionated Radiotherapy: A Single-Institution Analysis of 1176 Patients*, *Eur Urol*, 2014. 66(6): p. 1024-1030.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24985964>.
198. Lewis, S.L., et al., *Image Guided Hypofractionated Postprostatectomy Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 94(3): p. 605-611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867889>.
199. Koontz, B.F., et al., *A Systematic Review of Hypofractionation for Primary Management of Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2015. 68(4): p. 683-691.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171903>.
200. Pommier, P., et al., *Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Preliminary Results of GETUG-01: Preliminary Results of GETUG-01*, *J Clin Oncol*, 2007. 25(34): p. 5366-5373.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>.
201. Lawton, C.A., et al., *An Update of the Phase III Trial Comparing Whole Pelvic to Prostate Only Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression: Updated Analysis of RTOG 94-13, with Emphasis on Unexpected Hormone/radiation Interactions*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 69(3): p. 646-655.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>.
202. Morikawa, L.K. and M. Roach, *Pelvic Nodal Radiotherapy in Patients with Unfavorable Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: Evidence, Rationale, and Future Directions*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 80(1): p. 6-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481721>.
203. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (3. Update-Recherche)*. 2008. [cited: 2020-05-18]. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf.

204. Ollendorf, D.A., et al., *Brachytherapy & Proton Beam Therapy for treatment of clinically-localized, low-risk prostate cancer*. Institute for Clinical and Economic Review. Final Appraisal Document. 2008. [cited: 2020-05-18]. <http://www.icer-review.org/index.php/Download-document/43-Executive-Summary-Brachytherapy-and-Proton-Beam-Therapy-for-Treatment-of-Clinically-Localized-Low-Risk-Prostate-Cancer.html>.
205. Nihei, K., et al., *Multi-Institutional Phase II Study of Proton Beam Therapy for Organ-Confining Prostate Cancer Focusing on the Incidence of Late Rectal Toxicities*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(2): p. 390-396. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832180>.
206. Terasawa, T., et al., *Systematic Review: Charged-Particle Radiation Therapy for Cancer*, Ann Intern Med, 2009. **151**(8): p. 556-565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>.
207. Mendenhall, N.P., et al., *Early Outcomes from Three Prospective Trials of Image-Guided Proton Therapy for Prostate Cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(1): p. 213-221. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093164>.
208. Brada, M., M. Pijls-Johannesma, and D. de Ruyscher, *Current Clinical Evidence for Proton Therapy*, Cancer J, 2009. **15**(4): p. 319-324. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672149>.
209. Fang, P., et al., *A Case-Matched Study of Toxicity Outcomes After Proton Therapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer*, Cancer, 2015. **121**(7): p. 1118-1127. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25423899>.
210. Yu, J.B., et al., *Proton Versus Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: Patterns of Care and Early Toxicity*, J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(1): p. 25-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243199>.
211. Sheets, N.C., et al., *Intensity-Modulated Radiation Therapy, Proton Therapy, or Conformal Radiation Therapy and Morbidity and Disease Control in Localized Prostate Cancer*, JAMA, 2012. **307**(15): p. 1611-1620. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511689>.
212. Giberti, C., et al., *Radical Retropubic Prostatectomy Versus Brachytherapy for Low-Risk Prostatic Cancer: A Prospective Study*, World J Urol, 2009. **27**(5): p. 607-612. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455340>.
213. Giberti, C., et al., *Robotic Prostatectomy Versus Brachytherapy for the Treatment of Low Risk Prostate Cancer*, Can J Urol, 2017. **24**(2): p. 8728-8733. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436359>.
214. Beyer, D.C. and D.G. Brachman, *Failure Free Survival Following Brachytherapy Alone for Prostate Cancer: Comparison with External Beam Radiotherapy*, Radiother Oncol, 2000. **57**(3): p. 263-267. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104883>.
215. D'Amico, A.V., et al., *Comparing PSA Outcome After Radical Prostatectomy or Magnetic Resonance Imaging-Guided Partial Prostatic Irradiation in Select Patients with Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate*, Urology, 2003. **62**(6): p. 1063-1067. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665356>.
216. Sharkey, J., et al., *¹⁰³Pd Brachytherapy Versus Radical Prostatectomy in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer: A 12-Year Experience from a Single Group Practice*, Brachytherapy, 2005. **4**(1): p. 34-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737905>.
217. Zelefsky, M.J., et al., *Comparison of the 5-Year Outcome and Morbidity of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Versus Transperineal Permanent Iodine-125 Implantation for Early-Stage Prostatic Cancer*, J Clin Oncol, 1999. **17**(2): p. 517-522. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080594>.
218. Morris, W.J., et al., *Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. **98**(2): p. 275-285. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262473>.

219. Rodda, S., et al., *ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. **98**(2): p. 286–295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28433432>.
220. Jackson, W.C., et al., *Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials*, *J Clin Oncol*, 2020. **38**(26): 3024–3031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32396488>.
221. Martinez, A.A., et al., *Lack of Benefit from a Short Course of Androgen Deprivation for Unfavorable Prostate Cancer Patients Treated with an Accelerated Hypofractionated Regime*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **62**(5): p. 1322–1331. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029788>.
222. Galalae, R.M., et al., *Long-Term Outcome by Risk Factors Using Conformal High-Dose-Rate Brachytherapy (HDR-BT) Boost with or Without Neoadjuvant Androgen Suppression for Localized Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **58**(4): p. 1048–1055. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001244>.
223. Deger, S., et al., *High Dose Rate (HDR) Brachytherapy with Conformal Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2005. **47**(4): p. 441–448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774239>.
224. Demanes, D.J., et al., *High-Dose-Rate Intensity-Modulated Brachytherapy with External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer: California Endocurietherapy's 10-Year Results*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(5): p. 1306–1316. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817332>.
225. Galalae, R.M., et al., *Long-Term Outcome After Elective Irradiation of the Pelvic Lymphatics and Local Dose Escalation Using High-Dose-Rate Brachytherapy for Locally Advanced Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **52**(1): p. 81–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>.
226. Galalae, R.M., et al., *Hypofractionated Conformal HDR Brachytherapy in Hormone Naïve Men with Localized Prostate Cancer. Is Escalation to Very High Biologically Equivalent Dose Beneficial in All Prognostic Risk Groups?*, *Strahlenther Onkol*, 2006. **182**(3): p. 135–141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520907>.
227. Hoskin, P.J., et al., *High Dose Rate Brachytherapy in Combination with External Beam Radiotherapy in the Radical Treatment of Prostate Cancer: Initial Results of a Randomised Phase Three Trial*, *Radiother Oncol*, 2007. **84**(2): p. 114–120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>.
228. Sathya, J.R., et al., *Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External-Beam Radiation Therapy with External-Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate*, *J Clin Oncol*, 2005. **23**(6): p. 1192–1199. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718316>.
229. Grills, I.S., 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>.
230. Vargas, C.E., et al., *High-Dose Irradiation for Prostate Cancer via a High-Dose-Rate Brachytherapy Boost: Results of a Phase I to II Study*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **66**(2): p. 416–423. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879929>.
231. Yoshioka, Y., et al., *High-Dose-Rate Interstitial Brachytherapy as a Monotherapy for Localized Prostate Cancer: Treatment Description and Preliminary Results of a Phase I/II Clinical Trial*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(3): p. 675–681. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020563>.
232. Bader, P., et al., *Is a Limited Lymph Node Dissection an Adequate Staging Procedure for Prostate Cancer?*, *J Urol*, 2002. **168**(2): 514–8; discussion 518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>.

233. Briganti, A., et al., *Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Invasion Among Patients Undergoing Radical Prostatectomy and an Extended Pelvic Lymphadenectomy*, Eur Urol, 2006. **49**(6): 1019-26; discussion 1026-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530933>.
234. Joslyn, S.A. and B.R. Konety, *Impact of Extent of Lymphadenectomy on Survival After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer*, Urology, 2006. **68**(1): p. 121-125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>.
235. Touijer, K., et al., *Standard Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer in Patients with a Predicted Probability of Nodal Metastasis Greater Than 1%*, J Urol, 2007. **178**(1): p. 120-124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499306>.
236. Weckermann, D., et al., *Incidence of Positive Pelvic Lymph Nodes in Patients with Prostate Cancer, a Prostate-Specific Antigen (PSA) Level of < or =10 Ng/mL and Biopsy Gleason Score of < or =6, and Their Influence on PSA Progression-Free Survival After Radical Prostatectomy*, BJU Int, 2006. **97**(6): p. 1173-1178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686707>.
237. Weckermann, D., et al., *Sentinel Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: Experience with More Than 1,000 Patients*, J Urol, 2007. **177**(3): p. 916-920. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>.
238. DiMarco, D.S., et al., *The Extent of Lymphadenectomy for PTXNO Prostate Cancer Does Not Affect Prostate Cancer Outcome in the Prostate Specific Antigen Era*, J Urol, 2005. **173**(4): p. 1121-1125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758719>.
239. Allaf, M.E., et al., *Anatomical Extent of Lymph Node Dissection: Impact on Men with Clinically Localized Prostate Cancer*, J Urol, 2004. **172**(5 Pt 1): p. 1840-1844. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540734>.
240. Bhatta-Dhar, N., et al., *No Difference in Six-Year Biochemical Failure Rates with or Without Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy in Low-Risk Patients with Localized Prostate Cancer*, Urology, 2004. **63**(3): p. 528-531. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028451>.
241. Azzouzi, A.-R., 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**(2): p. 181-191. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007457>.
242. Akakura, K., et al., *A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy Plus Endocrine Therapy Versus External Beam Radiotherapy Plus Endocrine Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results at Median Follow-up of 102 Months*, Jpn J Clin Oncol, 2006. **36**(12): p. 789-793. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082219>.
243. White, W.M., et al., *Quality of Life in Men with Locally Advanced Adenocarcinoma of the Prostate: An Exploratory Analysis Using Data from the CaPSURE Database*, J Urol, 2008. **180**(6): 2409-13; discussion 2414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930270>.
244. Carver, B.S., et al., *Long-Term Outcome Following Radical Prostatectomy in Men with Clinical Stage T3 Prostate Cancer*, J Urol, 2006. **176**(2): p. 564-568. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890>.
245. Edamura, K., et al., *Long-Term Clinical Outcomes of 420 Consecutive Prostate Cancer Patients in a Single Institute*, Acta Med Okayama, 2005. **59**(5): p. 195-199. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286958>.
246. Fletcher, S.G., et al., *Case-Matched Comparison of Contemporary Radiation Therapy to Surgery in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(4): p. 1092-1099. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965872>.
247. Hachiya, T., et al., *A Retrospective Study of the Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer by Six Institutions in Eastern and North-Eastern Japan*, BJU Int, 2005. **95**(4): p. 534-540. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705075>.

248. Johnstone, P.A.S., et al., *Radical Prostatectomy for Clinical T4 Prostate Cancer*, *Cancer*, 2006. **106**(12): p. 2603–2609. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>.
249. Saito, T., et al., *Outcomes of Locally Advanced Prostate Cancer: A Single Institution Study of 209 Patients in Japan*, *Asian J Androl*, 2006. **8**(5): p. 555–561. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847528>.
250. Ward, J.F., et al., *Radical Prostatectomy for Clinically Advanced (CT3) Prostate Cancer Since the Advent of Prostate-Specific Antigen Testing: 15-Year Outcome*, *BJU Int*, 2005. **95**(6): p. 751–756. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>.
251. Namiki, S., et al., *Long-Term Quality of Life Following Primary Treatment in Men with Clinical Stage T3 Prostate Cancer*, *Qual Life Res*, 2011. **20**(1): p. 111–118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680687>.
252. Amling, C.L., et al., *Primary Surgical Therapy for Clinical Stage T3 Adenocarcinoma of the Prostate*, *Semin Urol Oncol*, 1997. **15**(4): p. 215–221. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9421448>.
253. Berglund, R.K., et al., *Radical Prostatectomy as Primary Treatment Modality for Locally Advanced Prostate Cancer: A Prospective Analysis*, *Urology*, 2006. **67**(6): p. 1253–1256. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678888>.
254. Freedland, S.J., et al., *Radical Prostatectomy for Clinical Stage T3a Disease*, *Cancer*, 2007. **109**(7): p. 1273–1278. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165>.
255. Gerber, G.S., 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>.
256. Ham, W.S., et al., *Robotic Radical Prostatectomy for Patients with Locally Advanced Prostate Cancer Is Feasible: Results of a Single-Institution Study*, *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2009. **19**(3): p. 329–332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19397390>.
257. Hsu, C.-Y., et al., *Outcome of Surgery for Clinical Unilateral T3a Prostate Cancer: A Single-Institution Experience*, *Eur Urol*, 2007. **51**(1): 121–8; discussion 128–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>.
258. Hsu, C.-Y., et al., *Prognostic Factors for and Outcome of Locally Advanced Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*, *BJU Int*, 2010. **105**(11): p. 1536–1540. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912180>.
259. Riva, I.M.d.I., et al., *Prostatectomía radical como monoterapia en el cancer de próstata localmente avanzado T3a: 12 años de seguimiento*, *Arch Esp Urol*, 2004. **57**(7): p. 679–692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>.
260. Mearini, L., et al., *Outcomes of Radical Prostatectomy in Clinically Locally Advanced NOMO Prostate Cancer*, *Urol Int*, 2010. **85**(2): p. 166–172. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558980>.
261. Patel, V.R., et al., *Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Perioperative Outcomes of 1500 Cases*, *J Endourol*, 2008. **22**(10): p. 2299–2305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837657>.
262. Powell, I.J., et al., *Neoadjuvant Therapy Before Radical Prostatectomy for Clinical T3/T4 Carcinoma of the Prostate: 5-Year Followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109*, *J Urol*, 2002. **168**(5): p. 2016–2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394698>.
263. Sciarra, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660455>.
264. van Poppel, H., et al., *Radical Prostatectomy Can Provide a Cure for Well-Selected Clinical Stage T3 Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2000. **38**(4): p. 372–379. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025373>.

265. Xylinas, E., et al., *Oncological Control After Radical Prostatectomy in Men with Clinical T3 Prostate Cancer: A Single-Centre Experience*, BJU Int, 2009. 103(9): 1173-8; discussion 1178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040530>.
266. Yossepowitch, O., 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950521>.
267. Loeb, S., et al., *Intermediate-Term Potency, Continence, and Survival Outcomes of Radical Prostatectomy for Clinically High-Risk or Locally Advanced Prostate Cancer*, Urology, 2007. 69(6): p. 1170-1175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>.
268. van Poppel, H., et al., *Radical Prostatectomy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results of a Feasibility Study (EORTC 30001)*, Eur J Cancer, 2006. 42(8): p. 1062-1067. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>.
269. Bolla, M., et al., *Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2009. 360(24): p. 2516-2527. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>.
270. Denham, J.W., et al., *Short-Term Androgen Deprivation and Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 Randomised Controlled Trial*, Lancet Oncol, 2005. 6(11): p. 841-850. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257791>.
271. Pilepich, M.V., et al., *Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 86-10 of Androgen Deprivation Adjuvant to Definitive Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Prostate*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. 50(5): p. 1243-1252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483335>.
272. Laverdière, J., 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(3): p. 1137-1140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767287>.
273. Kumar, S., et al., *Neo-Adjuvant and Adjuvant Hormone Therapy for Localised and Locally Advanced Prostate Cancer*, Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): CD006019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>.
274. Bolla, M., et al., *Long-Term Results with Immediate Androgen Suppression and External Irradiation in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer (an EORTC Study): A Phase III Randomised Trial*, Lancet, 2002. 360(9327): p. 103-106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>.
275. Pilepich, M.V., et al., *Androgen Suppression Adjuvant to Definitive Radiotherapy in Prostate Carcinoma—Long-Term Results of Phase III RTOG 85-31*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61(5): p. 1285-1290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>.
276. Zagars, G.K., et al., *Adjuvant Estrogen Following Radiation Therapy for Stage C Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results of a Prospective Randomized Study*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. 14(6): p. 1085-1091. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133327>.
277. Tyrrell, C.J., et al., *Bicalutamide (Casodex) 150 Mg as Adjuvant to Radiotherapy in Patients with Localised or Locally Advanced Prostate Cancer: Results from the Randomised Early Prostate Cancer Programme*, Radiother Oncol, 2005. 76(1): p. 4-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145740>.
278. Granfors, T., et al., *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(2): p. 544-547. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813885>.
279. See, W.A. and C.J. Tyrrell, *The Addition of Bicalutamide 150 Mg to Radiotherapy Significantly Improves Overall Survival in Men with Locally Advanced Prostate Cancer*, J

- Cancer Res Clin Oncol, 2006. **132 Suppl 1**: S7-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>.
280. Shelley, M.D., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials of Neo-Adjuvant Hormone Therapy for Localised and Locally Advanced Prostate Carcinoma*, Cancer Treat Rev, 2009. **35**(1): p. 9–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>.
281. Widmark, A., et al., *Endocrine Treatment, with or Without Radiotherapy, in Locally Advanced Prostate Cancer (SPCG-7/SFUO-3): An Open Randomised Phase III Trial*, Lancet, 2009. **373**(9660): p. 301–308. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>.
282. Shelley, M.D., et al., *Adjuvant Hormone Therapy for Localised and Locally Advanced Prostate Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials*, Cancer Treat Rev, 2009. **35**(7): p. 540–546. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493624>.
283. Roach, M., et al., *Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy and External-Beam Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Results of RTOG 8610*, J Clin Oncol, 2008. **26**(4): p. 585–591.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>.
284. Cuppone, F., 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**: p. 675. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143897>.
285. Bria, E., et al., *Does Hormone Treatment Added to Radiotherapy Improve Outcome in Locally Advanced Prostate Cancer?: Meta-Analysis of Randomized Trials*, Cancer, 2009. **115**(15): p. 3446–3456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484790>.
286. Denham, J.W., et al., *Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation and Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data from the TROG 96.01 Randomised Trial*, Lancet Oncol, 2011. **12**(5): p. 451–459. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>.
287. Bolla, M., et al., *External Irradiation with or Without Long-Term Androgen Suppression for Prostate Cancer with High Metastatic Risk: 10-Year Results of an EORTC Randomised Study*, Lancet Oncol, 2010. **11**(11): p. 1066–1073.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>.
288. Pilepich, M.V., et al., *Extended Field (Periaortic) Irradiation in Carcinoma of the Prostate—Analysis of RTOG 75-06*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986. **12**(3): p. 345–351.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3514555>.
289. Asbell, S.O., et al., *Impact of Surgical Staging in Evaluating the Radiotherapeutic Outcome in RTOG #77-06, a Phase III Study for T1BNOMO (A2) and T2NOMO (B) Prostate Carcinoma*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**(4): p. 769–782.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531360>.
290. Deger, S., et al., *High Dose Rate Brachytherapy of Localized Prostate Cancer*, Eur Urol, 2002. **41**(4): p. 420–426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074814>.
291. Kälkner, K.M., et al., *Clinical Outcome in Patients with Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy and High Dose-Rate Iridium 192 Brachytherapy Boost: A 6-Year Follow-up*, Acta Oncol, 2007. **46**(7): p. 909–917.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917823>.
292. Heidenreich, A., Z. Varga, and R. von Knobloch, *Extended Pelvic Lymphadenectomy in Patients Undergoing Radical Prostatectomy: High Incidence of Lymph Node Metastasis*, J Urol, 2002. **167**(4): p. 1681–1686. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>.
293. Stone, N.N., R.G. Stock, and P. Unger, *Laparoscopic Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: Comparison of the Extended and Modified Techniques*, J Urol, 1997. **158**(5): p. 1891–1894. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334624>.
294. Ganzer, R., et al., *Fourteen-Year Oncological and Functional Outcomes of High-Intensity Focused Ultrasound in Localized Prostate Cancer*, BJU Int, 2013. **112**(3): p. 322–329.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356910>.

295. Crouzet, S., 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**(5): p. 907–914. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669165>.
296. Kneebone, A., et al., *Adjuvant Radiotherapy Versus Early Salvage Radiotherapy Following Radical Prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): A Randomised, Controlled, Phase 3, Non-Inferiority Trial*, *Lancet Oncol*, 2020. **21**(10): p. 1331–1340. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002437>.
297. Parker, C.C., et al., *Timing of Radiotherapy After Radical Prostatectomy (RADICALS-RT): A Randomised, Controlled Phase 3 Trial*, *Lancet*, 2020. **396**(10260): 1413–1421. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002429>.
298. Sargos, P., et al., *Adjuvant Radiotherapy Versus Early Salvage Radiotherapy Plus Short-Term Androgen Deprivation Therapy in Men with Localised Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (GETUG-AFU 17): A Randomised, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2020. **21**(10): p. 1341–1352. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002438>.
299. Vale, C.L., et al., *Adjuvant or Early Salvage Radiotherapy for the Treatment of Localised and Locally Advanced Prostate Cancer: A Prospectively Planned Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data*, *Lancet*, 2020. **396**(10260): 1422–1431. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002431>.
300. Thompson, I.M., et al., *Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial*, *J Urol*, 2009. **181**(3): p. 956–962. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>.
301. Bolla, M., et al., *Postoperative Radiotherapy After Radical Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial (EORTC Trial 22911)*, *Lancet*, 2012. **380**(9858): p. 2018–2027. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084481>.
302. Wiegel, T., et al., *Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-Year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial*, *Eur Urol*, 2014. **66**(2): p. 243–250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680359>.
303. Swanson, G.P., I.M. Thompson, and J. Basler, *Treatment Options in Lymph Node-Positive Prostate Cancer*, *Cancer*, 2006. **106**(12): p. 2531–2539. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700035>.
304. Horwitz, E.M., et al., *Ten-Year Follow-up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: A Phase III Trial of the Duration of Elective Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2008. **26**(15): p. 2497–2504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>.
305. Fossati, N., et al., *The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Eur Urol*, 2017. **72**(1): p. 84–109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351>.
306. Da Pozzo, L.F., 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**(5): p. 1003–1011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211184>.
307. Briganti, A., et al., *Combination of Adjuvant Hormonal and Radiation Therapy Significantly Prolongs Survival of Patients with PT2-4 PN+ Prostate Cancer: Results of a Matched Analysis*, *Eur Urol*, 2011. **59**(5): p. 832–840. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694>.
308. Abdollah, F., et al., *Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients with Node-Positive Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2014. **32**(35): p. 3939–3947. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445>.
309. Tilki, D., et al., *Adjuvant Radiation Therapy Is Associated with Better Oncological Outcome Compared with Salvage Radiation Therapy in Patients with PN1 Prostate Cancer Treated*

- with Radical Prostatectomy, *BJU Int*, 2017. **119**(5): p. 717–723.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743493>.
310. Jegadeesh, N., et al., *The Role of Adjuvant Radiotherapy in Pathologically Lymph Node-Positive Prostate Cancer*, *Cancer*, 2017. **123**(3): p. 512–520.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859018>.
311. Aus, G., et al., *Three-Month Neoadjuvant Hormonal Therapy Before Radical Prostatectomy: A 7-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial*, *BJU Int*, 2002. **90**(6): p. 561–566.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230618>.
312. Klotz, L.H., 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**(3): p. 791–794. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913699>.
313. Schulman, C.C., et al., *4-Year Follow-up Results of a European Prospective Randomized Study on Neoadjuvant Hormonal Therapy Prior to Radical Prostatectomy in T2-3N0M0 Prostate Cancer*. *European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2000. **38**(6): p. 706–713. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111188>.
314. Kumar, S., et al., *Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): CD006018.
315. Messing, E.M., et al., *Immediate Hormonal Therapy Compared with Observation After Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy in Men with Node-Positive Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 1999. **341**(24): p. 1781–1788.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>.
316. Wirth, M.P., et al., *Prospective Randomized Trial Comparing Flutamide as Adjuvant Treatment Versus Observation After Radical Prostatectomy for Locally Advanced, Lymph Node-Negative Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2004. **45**(3): 267-70; discussion 270.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036669>.
317. McLeod, D.G., et al., *Bicalutamide 150 Mg Plus Standard Care Vs Standard Care Alone for Early Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2006. **97**(2): p. 247–254.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>.
318. Jones, C.U., et al., *Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2011. **365**(2): p. 107–118.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>.
319. Schmidt-Hansen, M., et al., *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**(10): e21-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25059922>.
320. D'Amico, A.V., et al., *Androgen Suppression and Radiation Vs Radiation Alone for Prostate Cancer: A Randomized Trial*, *JAMA*, 2008. **299**(3): p. 289–295.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>.
321. D'Amico, A.V., et al., *6-Month Androgen Suppression Plus Radiation Therapy Vs Radiation Therapy Alone for Patients with Clinically Localized Prostate Cancer: A Randomized Controlled Trial*, *JAMA*, 2004. **292**(7): p. 821–827.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315996>.
322. Hu, J., 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**: p. 73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884478>.
323. Bolla, M., et al., *Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991*, *J Clin Oncol*, 2016. **34**(15): p. 1748–1756.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976418>.
324. McPartlin, A.J., 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**(16): p. 2595–2603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219522>.
325. Zhou, Z.-R., 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**(5): p. 783–796. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380891>.
326. Leal, F., M.A.N.d. Figueiredo, and A.D. Sasse, *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**(3): p. 425–434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200535>.
327. Zapatero, A., et al., *High-Dose Radiotherapy with Short-Term or Long-Term Androgen Deprivation in Localised Prostate Cancer (DART01/05 GICOR): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2015. **16**(3): p. 320–327.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702876>.
328. Denham, J.W., 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 03.04 RADAR): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Factorial Trial*, *Lancet Oncol*, 2014. **15**(10): p. 1076–1089.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130995>.
329. Iversen, P., et al., *Bicalutamide 150 Mg in Addition to Standard Care for Patients with Early Non-Metastatic Prostate Cancer: Updated Results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study After a Median Follow-up Period of 7.1 Years*, *Scand J Urol Nephrol*, 2006. **40**(6): p. 441–452. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130095>.
330. Studer, U.E., et al., *Immediate or Deferred Androgen Deprivation for Patients with Prostate Cancer Not Suitable for Local Treatment with Curative Intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891*, *J Clin Oncol*, 2006. **24**(12): p. 1868–1876. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>.
331. 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*. *the Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group*, *Br J Urol*, 1997. **79**(2): p. 235–246.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>.
332. Parker, M.C., et al., *Is Delayed Treatment Justified in Carcinoma of the Prostate?*, *Br J Urol*, 1985. **57**(6): p. 724–728. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>.
333. Herr, H.W. and M. O'Sullivan, *Quality of Life of Asymptomatic Men with Nonmetastatic Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy*, *J Urol*, 2000. **163**(6): p. 1743–1746.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>.
334. Boustead, G. and S.J. Edwards, *Systematic Review of Early Vs Deferred Hormonal Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*, *BJU Int*, 2007. **99**(6): p. 1383–1389.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346269>.
335. Nair, B., et al., *Early Versus Deferred Androgen Suppression in the Treatment of Advanced Prostatic Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1): CD003506.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>.
336. Studer, U.E., 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**(5): p. 829–838.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932338>.
337. Amling, C.L., et al., *Defining Prostate Specific Antigen Progression After Radical Prostatectomy: What Is the Most Appropriate Cut Point?*, *J Urol*, 2001. **165**(4): p. 1146–1151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>.

338. Stephenson, A.J., et al., *Defining Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Proposal for a Standardized Definition*, J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3973–3978. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>.
339. Freedland, S.J., et al., *Defining the Ideal Cutpoint for Determining PSA Recurrence After Radical Prostatectomy. Prostate-Specific Antigen*, Urology, 2003. **61**(2): p. 365–369. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597949>.
340. Roach, M., et al., *Defining Biochemical Failure Following Radiotherapy with or Without Hormonal Therapy in Men with Clinically Localized Prostate Cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(4): p. 965–974. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>.
341. Foster, L.S., et al., *The Value of Prostate Specific Antigen and Transrectal Ultrasound Guided Biopsy in Detecting Prostatic Fossa Recurrences Following Radical Prostatectomy*, J Urol, 1993. **149**(5): p. 1024–1028. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>.
342. Fowler, J.E., et al., *Variable Histology of Anastomotic Biopsies with Detectable Prostate Specific Antigen After Radical Prostatectomy*, J Urol, 1995. **153**(3 Pt 2): p. 1011–1014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>.
343. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. 2009, Arnhem: EAU.
344. Nguyen, P.L., et al., *Patient Selection, Cancer Control, and Complications After Salvage Local Therapy for Postradiation Prostate-Specific Antigen Failure: A Systematic Review of the Literature*, Cancer, 2007. **110**(7): p. 1417–1428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>.
345. Pound, C.R., et al., *Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy*, JAMA, 1999. **281**(17): p. 1591–1597. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>.
346. van den Broeck, T., et al., *Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review*, Eur Urol, 2019. **75**(6): p. 967–987. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342843>.
347. Tilki, D., et al., *External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort*, Eur Urol, 2019. **75**(6): p. 896–900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30955970>.
348. Carrie, C., et al., *Short-Term Androgen Deprivation Therapy Combined with Radiotherapy as Salvage Treatment After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer (GETUG-AFU 16): A 112-Month Follow-up of a Phase 3, Randomised Trial*, Lancet Oncol, 2019. **20**(12): p. 1740–1749. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31629656>.
349. Shipley, W.U., et al., *Radiation with or Without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2017. **376**(5): p. 417–428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146658>.
350. Tendulkar, R.D., et al., *Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy*, J Clin Oncol, 2016. **34**(30): p. 3648–3654. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528718>.
351. Bottke, D., et al., *Effect of Early Salvage Radiotherapy at PSA < 0.5 Ng/ml and Impact of Post-SRT PSA Nadir in Post-Prostatectomy Recurrent Prostate Cancer*, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2019. **22**(2): p. 344–349. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30487644>.
352. Wiegel, T., et al., *Achieving an Undetectable PSA After Radiotherapy for Biochemical Progression After Radical Prostatectomy Is an Independent Predictor of Biochemical Outcome—Results of a Retrospective Study*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(4): p. 1009–1016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>.
353. Ghadjar, P., et al., *Use of Androgen Deprivation and Salvage Radiation Therapy for Patients with Prostate Cancer and Biochemical Recurrence After Prostatectomy*, Strahlenther Onkol, 2018. **194**(7): p. 619–626. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383406>.

354. Kishan, A.U., et al., *Optimizing the Timing of Salvage Postprostatectomy Radiotherapy and the Use of Concurrent Hormonal Therapy for Prostate Cancer*, *Eur Urol Oncol*, 2018. 1(1): p. 3–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31100226>.
355. Spratt, D.E., et al., *A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2018. 73(2): p. 156–165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716370>.
356. King, C.R., *The Dose-Response of Salvage Radiotherapy Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Radiother Oncol*, 2016. 121(2): p. 199–203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863963>.
357. Bartkowiak, D., et al., *Lead-Time Bias Does Not Falsify the Efficacy of Early Salvage Radiotherapy for Recurrent Prostate Cancer*, *Radiother Oncol*, 2020. 154: p. 255–259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32920006>.
358. Preisser, F., et al., *Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes*, *Eur Urol*, 2019. 76(1): p. 106–114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30772034>.
359. Wiegel, T., et al., *Prostate-Specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy as a Predictive Factor of Clinical Relapse-Free Survival and Overall Survival: 10-Year Data of the ARO 96-02 Trial*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. 91(2): p. 288–294. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445556>.
360. Dess, R.T., et al., *Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy with Outcomes of Long-Term Antiandrogen Therapy in Men with Prostate Cancer*, *JAMA Oncol*, 2020. 6(5): p. 735–743. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215583>.
361. Bartkowiak, D., et al., *The Impact of Prostate-Specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy on the Efficacy of Salvage Radiotherapy in Patients with Primary NO Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2019. 124(5): p. 785–791. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31220400>.
362. Ploussard, G., et al., *Management of Persistently Elevated Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature*, *Eur Urol Oncol*, 2021. 4(2): 150–169. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33574012>.
363. Heidenreich, A., et al., *Prognostic Parameters, Complications, and Oncologic and Functional Outcome of Salvage Radical Prostatectomy for Locally Recurrent Prostate Cancer After 21st-Century Radiotherapy*, *Eur Urol*, 2010. 57(3): p. 437–443. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>.
364. Parekh, A., P.L. Graham, and P.L. Nguyen, *Cancer Control and Complications of Salvage Local Therapy After Failure of Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Semin Radiat Oncol*, 2013. 23(3): p. 222–234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763889>.
365. Crouzet, S., 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(6): p. 896–904. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063191>.
366. Kanthabalan, A., et al., *Focal Salvage High-Intensity Focused Ultrasound in Radiorecurrent Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2017. 120(2): p. 246–256. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258616>.
367. Sweeney, C.J., et al., *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2015. 373(8): p. 737–746. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>.
368. Fizazi, K., et al., *Abiraterone Plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2017. 377(4): p. 352–360. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607>.
369. Fizazi, K., et al., *Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients with Newly Diagnosed High-Risk Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (LATITUDE): Final Overall*

- Survival Analysis of a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2019. **20**(5): p. 686–700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30987939>.
370. Kunath, F., et al., *Early Versus Deferred Standard Androgen Suppression Therapy for Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. **6**: CD003506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31194882>.
371. Chi, K.N., et al., *Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2019. **381**(1): p. 13–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150574>.
372. Agarwal, N., et al., *Health-Related Quality of Life After Apalutamide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (TITAN): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study*, *Lancet Oncol*, 2019. **20**(11): p. 1518–1530. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31578173>.
373. Armstrong, A.J., et al., *ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2019. **37**(32): p. 2974–2986. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31329516>.
374. James, N.D., et al., *Addition of Docetaxel, Zoledronic Acid, or Both to First-Line Long-Term Hormone Therapy in Prostate Cancer (STAMPEDE): Survival Results from an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform Randomised Controlled Trial*, *Lancet*, 2016. **387**(10024): p. 1163–1177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>.
375. Gravis, G., et al., *Androgen-Deprivation Therapy Alone or with Docetaxel in Non-Castrate Metastatic Prostate Cancer (GETUG-AFU 15): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2013. **14**(2): p. 149–158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>.
376. Loblaw, D.A., et al., *Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer: 2006 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline*, *J Clin Oncol*, 2007. **25**(12): p. 1596–1605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>.
377. Magnan, S., et al., *Intermittent Vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *JAMA Oncol*, 2015. **1**(9): p. 1261–1269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418>.
378. Niraula, S., L.W. Le, and I.F. Tannock, *Treatment of Prostate Cancer with Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials*, *J Clin Oncol*, 2013. **31**(16): p. 2029–2036. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>.
379. Hussain, M., et al., *Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2013. **368**(14): p. 1314–1325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669>.
380. Smith, M.R., et al., *Apalutamide Treatment and Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2018. **378**(15): p. 1408–1418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420164>.
381. Saad, F., et al., *Effect of Apalutamide on Health-Related Quality of Life in Patients with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Analysis of the SPARTAN Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2018. **19**(10): p. 1404–1416. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213449>.
382. Small, E.J., et al., *Apalutamide and Overall Survival in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *Ann Oncol*, 2019. **30**(11): p. 1813–1820. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31560066>.
383. Smith, M.R., et al., *Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2020. **79**(1): p. 150–158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32907777>.
384. Tannock, I.F., et al., *Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2004. **351**(15): p. 1502–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.

385. Berthold, D.R., et al., *Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study*, *J Clin Oncol*, 2008. **26**(2): p. 242–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.
386. Ryan, C.J., et al., *Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy*, *N Engl J Med*, 2013. **368**(2): p. 138–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.
387. Beer, T.M., et al., *Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer Before Chemotherapy*, *N Engl J Med*, 2014. **371**(5): p. 424–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.
388. Parker, C., et al., *Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2013. **369**(3): p. 213–223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>.
389. Wit, R. de, et al., *Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2019. **381**(26): p. 2506–2518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566937>.
390. de Bono, J.S., et al., *Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2020. **382**(22): p. 2091–2102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343890>.
391. Hussain, M., et al., *Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2020. **383**(24): 2345–2357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32955174>.
392. de Bono, J.S., et al., *Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2011. **364**(21): p. 1995–2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>.
393. Fizazi, K., et al., *Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study*, *Lancet Oncol*, 2012. **13**(10): p. 983–992. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>.
394. Logothetis, C.J., et al., *Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone Compared with Placebo and Prednisone on Pain Control and Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analysis of Data from the COU-AA-301 Randomised Trial*, *Lancet Oncol*, 2012. **13**(12): p. 1210–1217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.
395. Scher, H.I., et al., *Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer After Chemotherapy*, *N Engl J Med*, 2012. **367**(13): p. 1187–1197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>.
396. de Bono, J.S., et al., *Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial*, *Lancet*, 2010. **376**(9747): p. 1147–1154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.
397. Fizazi, K., et al., *Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study*, *Lancet*, 2011. **377**(9768): p. 813–822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>.
398. Saad, F., et al., *A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma*, *J Natl Cancer Inst*, 2002. **94**(19): p. 1458–1468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>.
399. Yuen, K.K., et al., *Bisphosphonates for Advanced Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): CD006250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>.
400. Vogelzang, N.J., et al., *Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated with Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial*, *Clin Genitourin Cancer*, 2017. **15**(1): 42–52.e8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27613490>.
401. Parker, C.C., et al., *Three-Year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial*, *Eur Urol*, 2018. **73**(3): p. 427–435. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705540>.

402. Smith, M., et al., *Addition of Radium-223 to Abiraterone Acetate and Prednisone or Prednisolone in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases (ERA 223): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2019. 20(3): p. 408–419. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30738780>.
403. Fosså, S.D., et al., *Weekly Docetaxel and Prednisolone Versus Prednisolone Alone in Androgen-Independent Prostate Cancer: A Randomized Phase II Study*, *Eur Urol*, 2007. 52(6): p. 1691–1698. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441>.
404. Rahbar, K., et al., *German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients*, *J Nucl Med*, 2017. 58(1): p. 85–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27765862>.
405. Yadav, M.P., et al., *177Lu-DKFZ-PSMA-617 Therapy in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Safety, Efficacy, and Quality of Life Assessment*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. 44(1): p. 81–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27506431>.
406. Kratochwil, C., et al., *PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617*, *J Nucl Med*, 2016. 57(8): p. 1170–1176. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26985056>.
407. Ahmadzadehfar, H., et al., *Therapeutic Response and Side Effects of Repeated Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of Castrate-Resistant Metastatic Prostate Cancer*, *Oncotarget*, 2016. 7(11): p. 12477–12488. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26871285>.
408. Fendler, W.P., et al., *Preliminary Experience with Dosimetry, Response and Patient Reported Outcome After 177Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *Oncotarget*, 2017. 8(2): p. 3581–3590. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683041>.
409. Ahmadzadehfar, H., et al., *Early Side Effects and First Results of Radioligand Therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of Castrate-Resistant Metastatic Prostate Cancer: A Two-Centre Study*, *EJNMMI Res*, 2015. 5(1): p. 114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099227>.
410. Baum, R.P., et al., *177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy*, *J Nucl Med*, 2016. 57(7): p. 1006–1013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26795286>.
411. Heck, M.M., et al., *Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*, *J Urol*, 2016. 196(2): p. 382–391. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26964917>.
412. Parker, C.C., et al., *Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial*, *Lancet*, 2018. 392(10162): p. 2353–2366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355464>.
413. Burdett, S., et al., *Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A STPCAP Systematic Review and Meta-Analysis*, *Eur Urol*, 2019. 76(1): p. 115–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30826218>.
414. Slaoui, A., et al., *A Systematic Review of Contemporary Management of Oligometastatic Prostate Cancer: Fighting a Challenge or Tilting at Windmills?*, *World J Urol*, 2019. 37(11): p. 2343–2353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30706122>.
415. Phillips, R., et al., *Outcomes of Observation Vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial*, *JAMA Oncol*, 2020. 6(5): p. 650–659. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215577>.
416. Connor, M.J., et al., *Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials*, *Eur Urol Oncol*, 2020. 3(5): p. 582–593. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32891600>.

417. Falkmer, U., et al., *A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Skeletal Metastases*, *Acta Oncol*, 2003. 42(5-6): p. 620-633.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>.
418. Bauman, G., et al., *Radiopharmaceuticals for the Palliation of Painful Bone Metastasis-a Systemic Review*, *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258-270.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>.
419. James, N.D., 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(4): p. 493-499. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794729>.
420. Kamba, T., 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*, 2017. 22(1): p. 166-173. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614621>.
421. Smith, M.R., 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(11): p. 1143-1150.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590644>.
422. Smith, M.R., 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(2): p. 368-374.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25425475>.
423. Saad, F., *Clinical Benefit of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Advanced Prostate Cancer*, *Clin Prostate Cancer*, 2005. 4(1): p. 31-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992459>.
424. Vernia, P., et al., *Topical Butyrate for Acute Radiation Proctitis: Randomised, Crossover Trial*, *Lancet*, 2000. 356(9237): p. 1232-1235.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072942>.
425. Sanguineti, G., et al., *Sucralfate Versus Mesalazine Versus Hydrocortisone in the Prevention of Acute Radiation Proctitis During Conformal Radiotherapy for Prostate Carcinoma. a Randomized Study*, *Strahlenther Onkol*, 2003. 179(7): p. 464-470.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835883>.
426. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), *Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen*. 3rd ed. Arzneiverordnung in der Praxis; 34. 2007, Berlin: AkdÄ.
427. Qaseem, A., et al., *Evidence-Based Interventions to Improve the Palliative Care of Pain, Dyspnea, and Depression at the End of Life: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians*, *Ann Intern Med*, 2008. 148(2): p. 141-146.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195338>.
428. Leitliniengruppe Hessen, *Palliativversorgung. Hausärztliche Leitlinie*. 2009, Leitliniengruppe Hessen.
429. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) and Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), *Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung*. 2008, München: Zuckschwerdt.
430. MacDonald, R., et al., *Pelvic Floor Muscle Training to Improve Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of Effectiveness*, *BJU Int*, 2007. 100(1): p. 76-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433028>.
431. Manassero, 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(7): p. 985-989. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487874>.

432. Geraerts, I., et al., *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**(1): p. 9–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538105>.
433. Prota, C., 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**(5): p. 174–178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573231>.
434. Zippe, C.D. and G. Pahlajani, *Penile Rehabilitation Following Radical Prostatectomy: Role of Early Intervention and Chronic Therapy*, Urol Clin North Am, 2007. **34**(4): 601-18, viii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983900>.
435. Yang, B. and J. Wang, *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**(1): p. 13–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399980>.
436. Teleni, L., 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**(2): p. 101–112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584972>.
437. Hasenoehrl, T., 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**(8): p. 2479–2497. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003426>.
438. Sarosdy, M.F., *Testosterone Replacement for Hypogonadism After Treatment of Early Prostate Cancer with Brachytherapy*, Cancer, 2007. **109**(3): p. 536–541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>.
439. Agarwal, P.K. and M.G. Oefelein, *Testosterone Replacement Therapy After Primary Treatment for Prostate Cancer*, J Urol, 2005. **173**(2): p. 533–536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643240>.
440. Kaufman, J.M. and R.J. Graydon, *Androgen Replacement After Curative Radical Prostatectomy for Prostate Cancer in Hypogonadal Men*, J Urol, 2004. **172**(3): p. 920–922. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>.
441. Echlin, K.N. and C.E. Rees, *Information Needs and Information-Seeking Behaviors of Men with Prostate Cancer and Their Partners: A Review of the Literature*, Cancer Nurs, 2002. **25**(1): p. 35–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838718>.
442. Carlson, L.E., et al., *Partner Understanding of the Breast and Prostate Cancer Experience*, Cancer Nurs, 2001. **24**(3): p. 231–239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409068>.
443. Lavery, J.F. and V.A. Clarke, *Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment*, Health Med, 1999. **4**: p. 289–302.
444. Kornblith, A.B., et al., *Quality of Life of Patients with Prostate Cancer and Their Spouses. the Value of a Data Base in Clinical Care*, Cancer, 1994. **73**(11): p. 2791–2802. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194021>.
445. Steginga, S.K., et al., *The Supportive Care Needs of Men with Prostate Cancer (2000)*, Psychooncology, 2001. **10**(1): p. 66–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180578>.
446. Feldman-Stewart, D., et al., *What Questions Do Patients with Curable Prostate Cancer Want Answered?*, Med Decis Making, 2000. **20**(1): p. 7–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>.
447. Crawford, E.D., et al., *Comparison of Perspectives on Prostate Cancer: Analyses of Survey Data*, Urology, 1997. **50**(3): p. 366–372. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>.
448. da Silva, F.C., et al., *The Quality of Life of Patients with Newly Diagnosed M1 Prostate Cancer: Experience with EORTC Clinical Trial 30853*, Eur J Cancer, 1996. **32A**(1): p. 72–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695246>.
449. Davison, B.J., et al., *Provision of Individualized Information to Men and Their Partners to Facilitate Treatment Decision Making in Prostate Cancer*, Oncol Nurs Forum, 2003. **30**(1): p. 107–114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515988>.

450. Voerman, B., et al., *Determinants of Participation in Social Support Groups for Prostate Cancer Patients*, *Psychooncology*, 2007. **16**(12): p. 1092-1099. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278186>.
451. Roesch, S.C., et al., *Coping with Prostate Cancer: A Meta-Analytic Review*, *J Behav Med*, 2005. **28**(3): p. 281-293. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015462>.
452. Gray, R.E., et al., *To Tell or Not to Tell: Patterns of Disclosure Among Men with Prostate Cancer*, *Psychooncology*, 2000. **9**(4): p. 273-282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960925>.
453. Gray, R.E., et al., *Interviews with Men with Prostate Cancer About Their Self-Help Group Experience*, *J Palliat Care*, 1997. **13**(1): p. 15-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105153>.
454. Dindo, D.,N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of Surgical Complications: A New Proposal with Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey*, *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273542>.
455. National Institutes of Health (NIH) and National Cancer Institute (NCI), *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03*. 2010. [cited: 2020-05-18]. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
456. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) / Ständige Kommission Leitlinien, *AWMF-Regelwerk Leitlinien. Version 2*. 2020. [cited: 2021-03-17]. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.