

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

AWMF-Register-Nummer (043-022OL)

Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011

**Kurzversion**

**Leitlinie (Kurzversion)**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen und Einführung zu dieser Kurzversion.....</b>	<b>5</b>
1.1. Informationen zu dieser Leitlinie .....	5
1.1.1. Herausgeber.....	5
1.1.2. Besonderer Hinweis .....	5
1.1.3. Autoren dieser Leitlinie.....	6
1.1.4. Dokumente zu dieser Leitlinie.....	6
1.1.5. Geltungsbereich, Adressaten, Ziele, Methodik und Unabhängigkeit .....	6
1.1.6. Gültigkeitsdauer der Leitlinie .....	7
1.2. Verwendete Abkürzungen .....	8
<b>2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung .....</b>	<b>9</b>
2.1. Epidemiologie .....	9
2.2. Risikofaktoren.....	9
2.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms .....	9
2.2.2. Testosteronsubstitution.....	10
2.3. Prävention und Ernährung .....	10
<b>3. Früherkennung und Biopsie.....</b>	<b>11</b>
3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening .....	11
3.2. Stanzbiopsie der Prostata .....	14
<b>4. Diagnostik und Stadieneinteilung .....</b>	<b>15</b>
4.1. Primärdiagnose .....	15
4.2. Staging .....	17
4.3. Pathomorphologische Untersuchungen.....	20
4.3.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom .....	20
4.3.2. Allgemeine Grundsätze.....	20
4.3.3. Grading.....	22
4.3.4. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate.....	23
4.3.5. Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben .....	27
<b>5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms .....</b>	<b>27</b>
5.1. Therapieplanung und Aufklärung .....	27
5.2. Active Surveillance .....	29

5.3.	Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.....	31
5.3.1.	Radikale Prostatektomie .....	31
5.3.2.	Perkutane Strahlentherapie .....	31
5.3.3.	Brachytherapie .....	33
5.3.4.	Lymphadenektomie .....	35
5.3.5.	Andere interventionelle Verfahren.....	35
5.4.	Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.....	36
5.4.1.	Radikale Prostatektomie .....	37
5.4.2.	Primäre perkutane Strahlentherapie .....	37
5.4.3.	HDR-Brachytherapie .....	39
5.4.4.	Lymphadenektomie .....	39
5.4.5.	Andere interventionelle Verfahren.....	39
5.4.6.	Adjuvante perkutane Strahlentherapie.....	40
5.5.	Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms .....	41
5.6.	Neoadjuvante und adjuvante hormonablative Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms .....	41
5.7.	Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting .....	43
<b>6. Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms .....</b>		<b>43</b>
6.1.	Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs .....	43
6.2.	Therapie des PSA-Rezidivs .....	44
6.2.1.	Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie .....	44
6.2.2.	Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie .....	45
6.2.3.	Hormonablative Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression.....	46
6.3.	Hormonablative Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms .....	46
6.4.	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms .....	47
6.4.1.	Erstlinientherapie asymptotische Patienten .....	48
6.4.2.	Erstlinientherapie symptomatische Patienten.....	48
6.4.3.	Zweitlinientherapie .....	49
6.5.	Therapie von Knochenmetastasen .....	50
6.6.	Therapie der tumorbedingten Harnstauung .....	51
6.7.	Supportiv- und Palliativtherapie .....	52
6.7.1.	Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen.....	52
6.7.2.	Palliativtherapie .....	53

<b>7. Rehabilitation und Nachsorge.....</b>	<b>54</b>
7.1. Rehabilitation nach kurative intendierter Therapie .....	54
7.2. Nachsorge und Verlaufskontrollen.....	55
7.2.1. Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie .....	55
7.2.2. Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom .....	56
7.2.3. Follow-up unter hormonablativer Therapie .....	56
<b>8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität .....</b>	<b>56</b>
8.1. Aufklärung und Beratung .....	56
8.2. Psychosoziale Unterstützung.....	57
<b>9. Anhänge .....</b>	<b>58</b>
9.1. Grundlagen der Methodik.....	58
9.1.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:.....	58
9.1.2. Empfehlungen und deren Graduierung.....	58
9.1.3. Statements .....	59
9.1.4. Good Clinical Practice (GCP).....	59
<b>Literatur .....</b>	<b>60</b>

# 1. Informationen und Einführung zu dieser Kurzversion

## 1.1. Informationen zu dieser Leitlinie

### 1.1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

#### 1.1.1.1. Federführende Fachgesellschaft (en)

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

#### 1.1.1.2. Kontakt

Leitlinienprogramm Onkologie Office  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Straße des 17. Juni 106-108  
10623 Berlin

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

### 1.1.2. Finanzierung der Leitlinie:

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

### 1.1.3. 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 VersorgungsLeitlinie 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 VersorgungsLeitlinie 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.

#### 1.1.4. Autoren dieser Leitlinie

**Die folgenden Personen waren bisher an der Entwicklung dieser Leitlinie beteiligt. Für eine detaillierte Auflistung der jeweiligen Verantwortlichkeiten siehe die Langfassung zu dieser Leitlinie.**

R. Ackermann, W. Alberti, C. Albrecht, D. Beyersdorff, A. Blana, D. Böhmer, C. Börgermann, H. Borchers, M. Burchardt, S. Deger, C. Doehn, J. Ebermayer, T. Ebert, P. Enders, J. Fichtner, H.-J. Fiebrandt, P. Fornara, M. Fröhner, R.-M. Galalae, B. Göckel-Beining, G. Goldner, M. Graefen, M.-O. Grimm, A. Grün, C. Hampel, O. Hakenberg, P. Hammerer, R. Hautmann, A. Heidenreich, T.-O. Henkel, W. Hinkelbein, S. Höcht, T. Hölscher, G. Jakse, D. Jocham, K.-P. Jünemann, P. Kahl, S. Kaufmann, R. Küfer, B. Krause, M. Lein, H. Loertzer, H.-J. Luboldt, G. Lümmen, S. Machtens, T. Martin, K. Miller, L. Moser, U. Mueller-Lisse, U. Otto, H. Palmedo, K. Pummer, V. Rohde, H. Rübben, B. Schmitz-Dräger, T. Steuber, M. Schostak, M. Schrader, W. A. Schulz, F. Sedlmayer, A. Semjonow, M. Stöckle, S. Tedsen, C. Thomas, J. W. Thüroff, T.-A. Vögeli, J.P. Volkmer, S. Wagner, O. Walden, L. Weißbach, F. Wenz, N. Wernert, U. Wetterauer, T. Wiegel, M. Wirth, B. Wörmann, J. M. Wolff, J.-P. Zacharias

Beteiligte externe Experten: H. M. Behre, M. Koller, H.-H. Dubben

#### **Beteiligte Organisationen**

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU), Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST), Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

#### **Redaktion, Koordination, Moderation und Gestaltung**

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin ÄZQ, Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, C. Röllig, M. Nothacker, A. Wöckel, C. Niederstadt, T. Langer, M. Lelgemann, M. Cox, S. Weinbrenner, G. Ollenschläger

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (Ina Kopp)

Leitlinienprogramm Onkologie, OL (Markus Follmann)

#### 1.1.5. Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie zur "Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms", welche über folgende Seiten zugänglich ist

- <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>
- <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
- [http://www.krebsgesellschaft.de/wub\\_llevidenzbasiert\\_120884.html](http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert_120884.html)

- <http://www.krebshilfe.de/>
- <http://www.arztbibliothek.de>

Neben Lang- und Kurzversion gibt es folgende ergänzende Dokumente zur Leitlinie:

- Leitlinienreport zur Leitlinie
- Dokument mit Evidenztabellen zur Leitlinie
- Patientenleitlinie "Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien"
- Patientenleitlinie: "Lokal begrenztes Prostatakarzinom"
- Patientenleitlinie "Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom"

Eine App steht bereit unter: <http://itunes.apple.com/de/app/leitlinien-onkologie/id453786520?mt=8>

### 1.1.6. Geltungsbereich, Adressaten, Ziele, Methodik und Unabhängigkeit

Zum Geltungsbereich dieser Leitlinien und den spezifischen Ziele wird ausführlich in der Langfassung Stellung genommen. Die Adressaten der Leitlinie sind alle Betroffenen und alle Berufsgruppen, die mit der Prävention und Früherkennung von Prostatakarzinom befasst sind sowie alle Berufsgruppen, die Patienten mit Verdacht auf bzw. mit nachgewiesenem Prostatakarzinom jeglichen Stadiums behandeln, sowie deren Angehörige betreuen. Weitere Adressaten dieser Leitlinie sind übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen und Einrichtungen der ärztlichen Selbstverwaltung) und die interessierte Fachöffentlichkeit.

Zur Erläuterung der verwendeten Evidenzklassen und Empfehlungsgrade wird auf den Anhang 9.1 verwiesen.

Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Die Autoren haben Erklärungen zu Interessenkonflikten ausgefüllt. Die darin offengelegten Beziehungen und Sachverhalte sind im Leitlinienreport dargestellt.

### 1.1.7. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, höchstens jedoch bis September 2013. Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem etwa jährlichen Abstand.

Kommentare und Änderungsvorschläge zur Leitlinie bitte an folgende Adresse:

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

## 1.2. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
a. d. G. v.	Auf der Grundlage von
AD	Androgendeprivation
AHB	Anschlussheilbehandlung
AP	Anteroposterior
AS	Active Surveillance (Aktive Überwachung)
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CT	Computertomographie
DRU	Digital-Rektale Untersuchung
EG	Empfehlungsgrad
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GCP	Good Clinical Practice
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
Gy	Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis Gray
HDR	High-Dose Rate
HIFU	Hochintensiver Fokussierter Ultraschall
LDR	Low-Dose Rate
LoE	Level of Evidence
MRT	Magnetresonanztomographie
OL	Onkologisches Leitlinienprogramm
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
ST	Statement
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung



## 2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung

### 2.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes in der BRD. Jährlich erkranken etwa 58.000 Männer in Deutschland neu an diesem Tumor [1].

Bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen bei Männern steht das Prostatakarzinom mit 10,1 % in Deutschland an dritter Stelle, bei der Betrachtung aller Todesursachen an siebter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren [1]. In Deutschland sterben pro Jahr etwa 12.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms

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 [2]. Die weitaus häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern sind die kardiovaskulären Erkrankungen [1]

### 2.2. Risikofaktoren

#### 2.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
2.1	Männer sollen darauf hingewiesen werden, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ist. (Zu den Konsequenzen in Hinblick auf Früherkennung und Screening siehe Kapitel 3.1 „PSA und DRU in Früherkennung/ Screening“).	A	4	Expertenkonsens
2.2	Männer, deren Brüder und/oder Väter an einem Prostatakarzinom erkrankt sind/waren, sollen auf das über zweifach erhöhte Risiko aufmerksam gemacht werden, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln.	A	2++	[3-5]

Weitere Faktoren, die das relative Prostatakrebsrisiko erhöhen, sind: jüngeres Alter betroffener Familienmitglieder, steigende genetische Übereinstimmung zum betroffenen Familienmitglied und steigende Anzahl individuell betroffener Familienmitglieder.

#### Weitere mögliche Risikofaktoren

Neben den genannten Risikofaktoren gibt es eine Reihe von Faktoren, die mit dem Auftreten eines Prostatakarzinoms assoziiert sind. Keine der folgenden Assoziationen wurde von der Leitliniengruppe überzeugend oder klinisch relevant genug angesehen, um daraus ein Statement oder eine Empfehlung ableiten zu können: Ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren, lokale entzündliche Prozesse, Vasektomie, Diabetes mellitus, Adipositas.

### 2.2.2. Testosteronsubstitution

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
2.3	Die Höhe der Testosteronkonzentration im Serum lässt keine Aussage zum Risiko auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zu.	ST	2++	[6]
2.4	Bei hypogonadalen Patienten ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden. Bisher wurde ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom nicht nachgewiesen.	0	1+	[7-12]
2.5	Bei Nachweis eines Hypogonadismus sollte der Patient vor einer Testosteronsubstitution digital-rektal untersucht und der PSA-Wert sollte bestimmt werden.	B	4	Experten konsens
2.6	Unter Testosteronsubstitution sollten im ersten Jahr halbjährlich und anschließend jährlich eine a) digital-rektale Untersuchung, b) Kontrolle des PSA-Wertes, c) Kontrolle des Testosteronwertes, d) Kontrolle des Hämatokritwertes erfolgen.	B	4 (für a-c) 1+ für d	[7] Experten konsens

### 2.3. Prävention und Ernährung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
2.7	Männer sollen über eine gesunde Lebensweise beraten werden. Hierzu gehören Aspekte der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation.	A	4	Experten konsens

Die Empfehlung zielt auf eine allgemeine Krebsprävention ab, lässt sich aber auch auf Aspekte der Prävention anderer Erkrankungen, z. B. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen übertragen. Denn obgleich Risikofaktoren für das Prostatakarzinom (s. o.) oder andere Tumoren existieren, ist das individuelle Risiko des Einzelnen nicht bestimmbar. Es erscheint daher nicht sinnvoll, spezielle Ernährungshinweise zur Prävention eines Prostatakarzinoms zu geben und damit andere gefährliche Erkrankungen unberücksichtigt zu lassen. Dies gilt sowohl für andere Malignome als auch für die weiterhin statistisch an erster Stelle zu nennende Morbidität und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamin E oder Selen können nicht zur Prävention empfohlen werden, da in randomisiert-kontrollierten Studien weder die Einnahme von Vitamin E noch die Einnahme von Selen oder die Kombination beider Substanzen zu einer statistisch nachweisbaren Senkung des Auftretens eines PCa führte [13]. Zur allgemeinen Krebsprävention gelten die folgenden vier zentralen Botschaften: 1.) Streben Sie ein gesundes Gewicht an, 2.) Seien Sie körperlich aktiv, 3.) Achten Sie auf eine gesunde Ernährung mit Schwerpunkt auf pflanzlichen Produkten, 4.) Reduzieren Sie Ihren Alkoholkonsum.

Nr.	Statement	EG <sup>1</sup>	LoE <sup>22</sup>	Quellen
2.8	Die Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Hemmer(n) reduziert die Häufigkeit des Nachweises von Prostatakarzinomen und Präneoplasien (High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN)). Allerdings existieren keine Hinweise zur Auswirkung auf tumorspezifische Mortalität oder Gesamtmortalität. Der PSA-Wert wird durch 5-alpha-Reduktase-Hemmer abgesenkt. In Deutschland sind 5-alpha-Reduktase-Hemmer zur Prävention des Prostatakarzinoms nicht zugelassen.	ST	4	[14-17]

## 3. Früherkennung und Biopsie

### 3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur im organbegrenzten Stadium möglich. Das Prostatakarzinom hat unbehandelt meist einen langsamen „natürlichen“ Verlauf, so dass nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10-15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren. Ziel der Früherkennung ist es, organbegrenzte aggressive Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren zu erkennen.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.1	Der Anteil von nachgewiesenen Prostatakarzinomen ist signifikant höher in Screeninggruppen verglichen mit Beobachtungsgruppen. Durch das Screening werden auch zahlreiche Karzinome entdeckt, die keiner Behandlung bedürfen. Die prostatakarzinomspezifische Mortalität wird durch das Screening entweder gesenkt oder nicht signifikant beeinflusst. Ein Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht nachgewiesen.	ST	1++	[18-23]
3.2	Männer, die mindestens 40 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, gegebenenfalls über erforderliche weitere Maßnahmen wie die Biopsie der Prostata sowie die Behandlungsoptionen und deren Risiken.	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [24]
3.3	Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollen das Bestimmen des PSA und eine digital-rektale Untersuchung als Untersuchungsmethoden empfohlen werden.	A	2+ für DRU und PSA als	[25-30]

<sup>1</sup> LoE = Level of Evidence (siehe (siehe Anhang 9.1)

<sup>2</sup> EG = Empfehlungsgrad, A = starke Empfehlung, B = Empfehlung, C = offene Empfehlung, ST = Statement (siehe (siehe Anhang 9.1)

### Aufklärungsinhalte zur Früherkennung des Prostatakarzinoms

Der Patient soll durch die umfassende Aufklärung befähigt werden, selbst zu entscheiden, ob er eine PSA-Wert-Bestimmung wünscht. Die Aufklärung soll dem individuellen Informationsbedürfnis und -verständnis gemäß erfolgen.

Bei Aufklärung über eine PSA-gestützte Früherkennungsuntersuchung muss darauf hingewiesen werden, dass anhand eines PSA-Testergebnisses nur das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms vorhergesagt werden kann. Die Vorverlagerung der Diagnose als Prinzip der Früherkennung soll erläutert werden.

Die an der Früherkennung interessierten Männer sollen darüber informiert werden, dass die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu versterben, in Deutschland etwa 3 % beträgt und eine Früherkennung diese Wahrscheinlichkeit bei Annahme der positivsten Ergebnisse [18] auf 2,4 % bis maximal etwa 1,8 % senken kann. Dies soll in absoluten Zahlen vermittelt werden (drei von hundert versus drei bis im günstigsten Fall etwa zwei von hundert Männern die ohne bzw. mit Screening an Prostatakarzinom versterben). Den an Früherkennung interessierten Männern soll das Risiko der Überdiagnostik und Übertherapie in absoluten Zahlen verständlich gemacht werden.

Für die schwedische Studie [18] gelten nach 14 Jahre Beobachtung die folgenden Angaben:

- Auf 34 verhinderte PCa-Todesfälle kommen 422 Überbehandlungen, bzw. auf einen verhinderten Todesfall kommen zwölf Überbehandlungen.
- Es müssen 293 Männer zum Screening eingeladen werden, um einen PCa-Todesfall zu vermeiden. Einer von 24 eingeladenen Männern (4,2 %) erhält eine Überbehandlung, wird also geschädigt.

Aus der europäischen Studie ergeben sich nach neun Jahren die folgenden Anhaltswerte:

- pro 10.000 Männer werden in der Screeninggruppe 822 Prostatakarzinome diagnostiziert und behandelt. 29 Männer versterben an einem PCa.
- Pro 10.000 Männer werden in der Kontrollgruppe 482 Prostatakarzinome diagnostiziert und behandelt. 36 Männer versterben an einem PCa.
- Auf sieben verhinderte PCa-Todesfälle kommen 340 Überbehandlungen<sup>3</sup>, bzw. auf einen verhinderten Todesfall kommen 48 Überbehandlungen.

Für die Aufklärung können verschiedene Hilfsinstrumente verwendet oder geschultes Assistenzpersonal (z. B. Arzthelferin) eingearbeitet werden.

<sup>3</sup> Überbehandlung: Das ist die Behandlung eines Tumors, der wahrscheinlich niemals symptomatisch geworden wäre. Es ist die meist – bei Schröder (2009) in 40 von 48 Überbehandlungen mit OP und oder Bestrahlung - aggressive und mit Nebenwirkungen behaftete Behandlung einer irrelevanten und vom Patienten nicht wahrgenommenen Erkrankung. Hiermit wird dem Patienten ein großer körperlicher und seelischer Schaden zugefügt.

Das Leitlinienprogramm Onkologie bietet für die Aufklärung eine Patientenleitlinie zur Früherkennung an, die kostenlos heruntergeladen werden kann:

[http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/Patientenleitlinie\\_Prostatakrebs\\_Frueherkennung.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/Patientenleitlinie_Prostatakrebs_Frueherkennung.pdf) bzw. <http://www.krebshilfe.de/patientenleitlinien.html>

Die abschließende Aufklärung des Patienten obliegt dem behandelnden Arzt. Eine Aufklärung ist auch – oder zusätzlich – durch unabhängige Beratungsinstitutionen möglich. Hier ist insbesondere das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) zu nennen (<http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/psa-test-frueherkennung.php>)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.4	Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung nicht geeignet.	ST	2-3	[25-30] Experten konsens
3.5	Im Rahmen der Früherkennung sollen nur quantitative PSA-Testverfahren angewandt werden. Die ermittelten Messwerte sollen unter Nennung des benutzten PSA-Messverfahrens und seiner Kalibrierung interpretiert werden. Es sollen nur PSA-Messverfahren verwendet werden, für die Referenzbereiche individuell definiert wurden. Teststreifen sollen nicht eingesetzt werden.	A	4	Experten konsens
3.6	Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden.	A	4	Experten konsens
3.7	Ein PSA-Wert von < 2 ng/ml sollte in einem Intervall von zwei Jahren oder individuell in einem längeren Intervall kontrolliert werden. Bei darüber liegenden Werten (> 2 ng/ml) sollte ein Untersuchungsintervall von einem Jahr oder individuell auch kürzer eingehalten werden. Bei Männern in der Altersgruppe 40-50, die sich für eine PSA-Früherkennungsuntersuchung entschieden haben, sollte das Intervall in Abhängigkeit vom initialen PSA-Wert festgelegt werden. Bei Werten von < 1 ng/ml sollte ein Intervall von 4 Jahren empfohlen werden.	B	2+, 4	Grenzwert (2+): [24; 31; 32] Zeitabstände (2+, 4): [24; 33], Experten konsens

Bezüglich der Frage einer oberen Altersgrenze für die regelmäßige Früherkennungsuntersuchung zeigt die prospektive Fall-Kontrollstudie von Vickers et al. 2010 an ca. 100 Männern mit einer PSA-Ausgangswert-Bestimmung mit 60 Jahren, dass nur wenige innerhalb von 25 Jahren ein Prostatakarzinom entwickelten (19 %) [34]. 7 % wiesen nach 25 Jahren Metastasen auf und es wurde ein Todesfall an Prostatakarzinom verzeichnet. Bei Männern ab 60 Jahren sollten weitere PSA-Untersuchungen zur Früherkennung deshalb nur bei einem kontrollierten PSA-Wert von mindestens 1 ng/ml durchgeführt werden.

Unberührt bleibt durch die Formulierung der Empfehlung die individuelle Entscheidung des Arztes, zusammen mit dem Patienten ein längeres oder auch kürzeres Intervall für die Früherkennung festzulegen.

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
-----	------------	----	-----	---------

3.8	Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. kontrollierter PSA-Wert von <math>\geq 4</math> ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungs-konsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;</li> <li>2. karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;</li> <li>3. auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)</li> </ol>	A	2+	[25] Experten konsens
-----	--	---	----	-----------------------------

## 3.2. Stanzbiopsie der Prostata

Nr.	Statement	EG	LoE	Quellen
3.9	Vor der Entscheidung zur Biopsie soll der Patient in ausreichendem zeitlichen Abstand zu dem Eingriff über potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen einer Prostatabiopsie ärztlich aufgeklärt werden.	GCP		
3.10	a) Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonographischer Kontrolle erfolgen.	A	2+	a) [35-40]
	b) Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden.	0	4	b) Experte nkonsens
3.11	Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden.	A	1++	[36; 40-42]

Ist aufgrund eines sehr kleinen Prostatavolumens die erforderliche Zahl von Proben nicht zu gewinnen, sollten mindestens sechs Biopsien entnommen werden.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.12	Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaschutz erfolgen.	A	1+	[43]
3.13	Die lokale infiltrative Anästhesie vermindert das Schmerzempfinden während der Stanzbiopsie der Prostata.	ST	1++	[44-46]

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

Neben den vor der ersten Biopsie vermittelten Inhalten sollte vor der ersten oder jeder weiteren Rebiopsie über die niedrigere Erfolgsrate und die veränderte Aussagekraft des Ergebnisses aufgeklärt werden. Ggf. sind auch die Therapieoptionen verändert. Zusätzlich sollten die weiteren Optionen bei erneuter negativer Biopsie erörtert werden. Man kann eine MRT zur weiteren Abklärung durchführen und bei weiterem Verdacht auf ein mögliches Karzinom auf der Grundlage der MRT-Bildgebung erneut biopsieren oder man kann auf eine weitere Biopsie verzichten. In diesem Fall sollte die Kontrolle des PSA-Wertes mit den Patienten besprochen werden.

## 4. Diagnostik und Stadieneinteilung

### 4.1. Primärdiagnose

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

Nr.	Statement	EG	LoE	Quellen
4.1	Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden.	A	2++	[50; 51]

Bei einer suspekten digital-rektalen Untersuchung ist eine weitere Diagnostik (Biopsie) unabhängig vom PSA-Wert angezeigt (vgl. Kapitel 3 „Früherkennung“).

In der klinischen Praxis wird heute nicht selten zuerst der PSA-Wert bestimmt, woraus sich der Verdacht auf ein Prostatakarzinom ergeben kann. Unabhängig von der Höhe des PSA-Wertes soll im Rahmen der Früherkennung eine DRU vorgenommen werden

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.2	Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt. Im Rahmen der Biopsie können gezielte Biopsien auffälliger Areale im Ultraschall nach definierten Malignitätskriterien zusätzlich zur systematischen Biopsieentnahme durchgeführt werden.	0	1+ bis 3	[52-55]

Die Ergebnisse der Dopplersonographie unterschieden sich von denen des TRUS nur geringfügig. Die Kombination beider Techniken führt nicht zu einer relevanten Verbesserung der Ergebnisse

Bei Vorliegen der folgenden vier Malignitätskriterien, ist die Spezifität der TRUS deutlich höher:

1. verstärkte Durchblutung und
2. unregelmäßige Begrenzung und
3. nodulare oder Cluster-Auffälligkeit und
4. Ausdehnung der Auffälligkeit an die Außenseite der peripheren Zone.

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.3	Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	B	1+ bis 3	[56-62]

Da die positiven Ergebnisse einzelner Zentren offensichtlich nicht gut in der Breite reproduzierbar sind, sollten Zentren, die das Verfahren anwenden, prospektiv nachweisen, dass sie dadurch statistisch und klinisch signifikant verbesserte Testgüteparameter erreichen.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.4	Die Ultraschall-Elastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	1+ bis 3	{Cochlin, 2002 129 /id;Egger t, 2008 131 /id;Kamoi, 2008 136 /id;Konig, 2005
4.5	Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	2-	[63; 64]
4.6	Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt.	0	1+ bis 3	[65-68]

Wenn eine MRT nach negativer Biopsie durchgeführt wurde, sollen gezielte Biospien (Ultraschall- oder MRT-gesteuert) suspekter Areale nach definierten Malignitätskriterien zusätzlich zur systematischen Biopsieentnahme durchgeführt werden. Es wird empfohlen, die MRT-Untersuchung mindestens sechs bis acht Wochen nach der Biopsie durchzuführen.

#### Technische Voraussetzungen für eine MRT-Untersuchung

- Untersuchung am Hochfeldgerät



- mindestens 1,5 Tesla mit kombinierter Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule zur Gewährleistung eines hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Bereich der Prostata.
- bei einer Signalstärke von 3 T ist nicht erwiesen, ob eine Endorektalspule erforderlich ist.

Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, sollte bei Bedarf eine Reduktion der Darmperistaltik durch Applikation von Butylscopolamin oder Glucagon angestrebt werden.

Bei der MRT der Prostata sollen standardmäßig höchstens 3 mm dicke Schichten angefertigt werden. Es ist eine Untersuchung mit T2-gewichteten (Turbo-) Spin-Echo- bzw. (Fast-) Spin-Echo-Sequenzen in mindestens zwei (mindestens axial und coronar, ausgerichtet am sagittalen Verlauf der dorsalen, Rektum-nahen Prostata-Seite), besser drei Ebenen (zusätzlich sagittal) erforderlich. Zusätzlich sollen T1- oder Protonendichte-gewichtete Turbo-Spin-Echo- bzw. Fast-Spin-Echo-Sequenzen mit axialer Schichtführung mit 3-4 mm Schichtdicke im Bereich der Prostata sowie mit Schichtdicken bis 6 mm im Bereich der Lymphabflusswege bis zur Aortenbifurkation eingesetzt. Der Erfahrung des Untersuchers kommt für den Tumornachweis eine besondere Bedeutung zu [69].

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
4.7	Die diffusionsgewichtete MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	2- bis 3	[66-68; 70]
4.8	Die dynamische, kontrastmittelverstärkte MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	2- bis 3	[66-68; 70]
4.9	Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	A	3	[71]

## 4.2. Staging

Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden [72]. Die Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation liegt allen klinischen Studien zugrunde. 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 N1-3 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt [73] :

- Niedriges Risiko: PSA  $\leq$  10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie  $\leq$  2a.
- Intermediäres (im Folgenden: mittleres) Risiko: PSA > 10ng/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 [73; 74].

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.

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.10	Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie soll der DRU-Befund herangezogen werden. Befunde von bereits durchgeführten bildgebenden Verfahren sollen berücksichtigt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügen.	A	4	Experten konsens

Zusätzlich zur Einschätzung der lokalen Ausbreitung sind weitere Befunde maßgeblich für die Therapieplanung, die Abschätzung des Risikos einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (Nomogramme s. u.) und die Abschätzung des Rezidivrisikos (D'Amico-Klassifikation mit PSA-Wert und Gleason-Score) [73]. Die Tumorausdehnung im Stanzpräparat und die Zahl der positiven Stenzen wird benötigt, um die Möglichkeit einer Active-Surveillance-Strategie prüfen zu können. Siehe hierzu auch Kapitel 4.3 „Pathomorphologische Untersuchungen“.

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.11	Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonographie, MRT, PET/CT) erhalten.	B	2 bis 3	[75-78]

Empfehlungen zu weiteren bildgebende Verfahren für das Staging: zum TRUS siehe Empfehlung 4.10, zum Stellenwert der CT-Untersuchung Empfehlung 4.13. Für die PET/CT wurden unter 4.15 und 4.19 gesonderte Empfehlungen formuliert.

Nr.	Statement	EG	LoE	Quellen
4.12	Für Patienten mit intermediärem Risiko können aufgrund der mangelnden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Bildgebung im Rahmen des Stagings ausgesprochen werden.	ST	4	Experten konsens

Der Einsatz der MRT bei Tumoren des mittleren Risikos für das Staging bleibt der klinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte vorbehalten und sollte (entsprechend den Hinweisen in den folgenden Empfehlungen) ausschließlich bei potentieller Änderung der Therapiestrategie aufgrund des Schnittbildergebnisses erfolgen.

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
4.13	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++	[79]
4.14	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 sollen eine Skelettszintigraphie erhalten.	A	2++	[79-81]
4.15	Eine PET/CT soll im Rahmen des Stagings nicht erfolgen.	A	3 bis 4	[71]

PET/CT-Verfahren sind in prospektiven vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten zu evaluieren und ersetzen derzeit nicht die Knochenszintigraphie. Die PET/CT wird deshalb nicht für die Routinediagnostik im Rahmen der primären Diagnostik und des primären Stagings empfohlen.

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.16	Im Falle von unklaren szintigraphischen Befunden oder bei Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen soll eine weitere radiologische und ggf. neurologische Diagnostik veranlasst werden.	GCP		

Unklare skelettszintigraphische Befunde sollten durch MRT oder CT abgeklärt werden. Für kleine Knochen und die langen Röhrenknochen ist hingegen die konventionelle Röntgenaufnahme zu bevorzugen. Zeigt der Befund der Skelettszintigraphie eine Frakturgefahr, so sollte der Befund durch CT weiter abgeklärt werden.

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
4.17	a. Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom sowie bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden.	0	2+	Experten konsens
	b. Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden.	A	4	[82-84]

Zur Prädiktion werden folgende Nomogramme empfohlen:

- Karzinomnachweis in der Biopsie bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom: Nomogramm von Chun et al. [84];
- organbegrenztetes Tumorwachstum: Nomogramm von Steuber et al [83];
- lymphogene Metastasierung: Nomogramm von Briganti et al. [82];
- Prognoseeinschätzung: Nomogramme von der Arbeitsgruppe um Kattan et al. [85-87].

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
4.18	Bei bestehendem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes PCa und geplanter Strahlentherapie kann zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie eine MRT durchgeführt werden, wenn dies zur exakten Definition des Zielvolumens notwendig ist.	0	2++	[88-92]
4.19	Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik nach Operation soll bei einem PSA-Wert < 1 ng/ml keine PET/CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen.	A	3	[71; 93]

Für den Einsatz der Cholin-PET/CT bei PSA-Werten >1 ng/ml wurde keine Empfehlung ausgesprochen. Dabei waren für den Verzicht auf eine Empfehlung nicht primär die Testgüteparameter der PET/CT ausschlaggebend, sondern das Fehlen von sicheren Nutznachweisen für therapeutische Maßnahmen, die aus den Ergebnissen der Bildgebung resultieren.

Die lokale Bestrahlung oder operative Entfernung von Lymphknotenmetastasen wurden als individuelle Heilversuche eingestuft. Falls im Rahmen eines individuellen Heilversuchs bei V. a. Rezidiv nach primärer OP eine Salvage-Lymphknotenchirurgie oder nodale Bestrahlung angestrebt wird, kann bei PSA > 1 ng/ml eine Cholin-PET/CT zur Lokalisationsdiagnostik durchgeführt werden.

## 4.3. Pathomorphologische Untersuchungen

### 4.3.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.20	Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollen folgende drei Parameter berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gleason-Grading (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung 4.33);</li> <li>▪ TNM-Kategorie (entsprechend dem TNM-Atlas der aktuellen Auflage);</li> <li>▪ chirurgische Resektionsränder des Karzinoms.</li> </ul>	A	4	[94; 95]

Das TNM-Stadium kann, ebenso wie der R-Status, nur gemeinsam vom Pathologen und vom Kliniker in Zusammenschau aller verfügbaren pathohistologischen und klinischen Informationen festgelegt werden. Der R-Status bedeutet eine Angabe über das Vorhandensein eines Residualtumors. Vom Pathologen ist in Bezug auf den R-Status zu bestimmen, ob der chirurgische Resektionsrand tumorfrei ist. Ob Fernmetastasen oder klinisch erkennbare Residuen vorhanden sind, muss der Kliniker mitteilen.

### 4.3.2. Allgemeine Grundsätze

#### 4.3.2.1. Erforderliche klinische Angaben und Entnahme von Gewebeproben

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.21	a. 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).  b. Das Prostatektomiepräparat soll ohne vorherige Gewebsentnahme an den Pathologen übersandt werden, um Artdiagnose des Tumors, Bestimmung der T-Kategorie und Beurteilung des Resektionsrands nicht zu beeinträchtigen.  c. Für Gewebsentnahmen im Rahmen wissenschaftlicher	A	4	Experten konsens

<p>Untersuchungen siehe Empfehlung 4.33.</p> <p>d. Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen gepufferten vierprozentigen Formalins erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1).</p>			
---	--	--	--

Voraussetzung für die optimale pathomorphologische Diagnostik ist die gute Kooperation zwischen Urologen und Pathologen. Das Operationspräparat soll im Operationssaal in die Fixierlösung verbracht werden.

#### 4.3.2.2. Histopathologische Karzinomdiagnose und Differentialdiagnose

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
4.22	<p>Zur Diagnose des gewöhnlichen Prostatakarzinoms sind in der Regel folgende histomorphologische Kriterien erforderlich: 1. Architekturstörungen + 2. Kernatypien + 3. Ausschluss einer benignen Läsion.</p> <p>a. 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 mit einer weiteren Unterteilung in „wahrscheinlich gutartig“, „wahrscheinlich bösartig“ oder „unklarer Dignität“.</p> <p>b. Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen um die Formationen des gewöhnlichen Prostatakarzinoms sollten in unklaren Fällen immunhistochemische Färbungen sowohl für p63 als auch für Basalzellkeratine durchgeführt werden.</p>	B	4	Experten konsens a. d. G. v.: [96-102]
4.23	Das gewöhnliche Prostatakarzinom und seine Varianten sollen gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation unterteilt werden.	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [103]
4.24	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	Experten konsens a. d. G. v.: [47; 49; 98; 104-106]

- Geeignete immunhistochemische Marker zur Diagnose des gewöhnlichen Karzinoms sind:
- p63, Basalzellkeratine: Nachweis des Fehlens von Basalzellen um Karzinomdrüsen [99-102].
- PSA, PSMA (SPP, Androgenrezeptor): Nachweis der Herkunft aus der Prostata [107-109].
  - Als gewöhnliches Prostatakarzinom wird das epitheliale Adenokarzinom bezeichnet, das die überwiegende Mehrzahl der Prostatakarzinome

ausmacht. Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2004 führt weiterhin seltene und besonders differenzierte Prostatakarzinome (z. B. Prostatakarzinom mit zahlreichen endokrinen Zellen, pseudohyperplastisches, atrophes, xanthomatöses, muzinöses, duktales, siegelringzelliges und sarkomatoides Karzinom, Basalzellkarzinom, Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinom, gut differenzierter neuroendokriner Tumor = Karzinoid, schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom = kleinzelliges Karzinom) sowie gutartige und atypische Läsionen auf, die von Prostatakarzinomen abgegrenzt werden müssen (prostatistische intraepitheliale Neoplasie – „PIN“, adenomatöse, cribriforme, postatrophe Hyperplasie, sklerosierende Adenose, nephrogenes Adenom, Verumontanum-Drüsen-Hyperplasie, Samenblasenepithel, Cowper-Drüsen etc.).

- Weitere empfohlene immunhistochemische Marker zur Diagnose und Differentialdiagnose dieser Läsionen sind Chromogranin, Synaptophysin, S100 und Aktin. Der diagnostische Wert der Alpha-Methyl-CoA-Razemase (AMACR, [110]) ist umstritten.

Bei Patienten mit der Diagnose „ASAP“ sollte eine Rebiopsie erfolgen. Die so genannten PIN-Läsion (prostatistische intraepitheliale Neoplasie) wird in eine „Low-Grade“- und eine „High-Grade“-PIN-Läsion unterteilt [111; 112]. Nur die „High-Grade“-PIN-Läsion (HG PIN) gilt als fakultative Vorläuferläsion und (insbesondere bei multifokalem Auftreten in Stanzbiopsien) als Indikatorläsion des Karzinoms der peripheren Zone [98; 104-106]. Bei ausgedehnter High-Grade-PIN (Nachweis in mind. vier Gewebeproben) erhöht sich jedoch das Risiko (Angabe aus einer retrospektiven Fallserie) auf 39 %, so dass in diesem Fall ebenfalls eine Rebiopsie empfohlen wird [104].

(Zu ASAP und High-Grade-PIN siehe auch siehe Kapitel 3.2 „Stanzbiopsie der Prostata“).

### 4.3.3. Grading

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
4.25	Bei allen gewöhnlichen Prostatakarzinomen soll ein Gleason-Score entsprechend der überarbeiteten Version von 2005 erstellt werden.	A	4	Expertenkonsens a. d.G. v.: [94]
4.26	Zusätzlich zum Gleason-Score kann ein Grading nach Mostofi/WHO oder Helpap durchgeführt werden.	0	4	Expertenkonsens a. d.G. v.: [113-115]

Die Anwendung dieses modifizierten Gleason-Gradings sollte gesondert ausgewiesen werden [116].

Ein Grading nach WHO ist v. a. dann empfehlenswert, wenn wenig Tumormaterial zur Verfügung steht.

Kein Gleason-Score soll erstellt werden bei:

- konservativ vortherafiertem gewöhnlichem Karzinom;
- adenosquamösem und Plattenepithelkarzinom;
- Urothelkarzinom;

- Basalzellkarzinom;
- kleinzelligem Karzinom.

#### 4.3.4. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepräparate

##### 4.3.4.1. Stanzbiopsie

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
4.27	<p>a. Jede Gewebeprobe soll eindeutig einer Lokalisation zuzuordnen sein.</p> <p>b. Vom Pathologen sollen Anzahl und Länge der Gewebeproben bestimmt werden. Die Stanzzyylinder sollen flach und in der gesamten Länge eingebettet und in Stufenschnitten aufgearbeitet werden (mindestens fünf Schnittstufen pro Paraffinblock).</p>	A	4	Experten konsens a. d.G. v.: [117; 118]

Die Nadelgröße sollte, wenn möglich, 20 Gauge betragen.

Bei einem unklaren Biopsieergebnis: siehe Kapitel 3.2 „Stanzbiopsie der Prostata“.

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
4.28	<p>Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben.</li> <li>▪ Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche/Gesamtstanzzyylinderfläche.</li> <li>▪ Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“. Angabe des Gesamt-Gleason-Scores.</li> <li>▪ Lymphgefäß- (L) und Venen- (V) Invasion (L0 oder L1, V0 oder V1).</li> <li>▪ Perineurale Infiltration (Pn0 oder Pn1),</li> <li>▪ wenn beurteilbar, sollen eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum (cT3a) und eine Samenblaseninfiltration (cT3b) angegeben werden.</li> </ul>	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [119-123]
4.29	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	Experten konsens
4.30	Nach hormonablativer Therapie (LHRH-Analoga, Antiandrogene) oder Bestrahlung kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt	0	4	Experten konsens a. d. G.

werden			v.: [124]
--------	--	--	-----------

Es existiert kein internationaler Standard für ein Regressionsgrading des Prostatakarzinoms.

#### 4.3.4.2. Präparat aus radikaler Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
4.31	<p>Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prostatektomiepräparate sollen in drei Dimensionen (mm) ausgemessen werden.</li> <li>▪ Zur Bestimmung des minimalen Randsaums soll das Präparat ventral und dorsal verschiedenfarbig mit Tusche markiert werden.</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und komplett eingebettet werden.</li> <li>▪ Die Absetzungsränder beider Samenleiter und beide Samenblasen sollen seitengetrent eingebettet werden.</li> <li>▪ Das Prostatektomiepräparat soll in der transversalen Ebene in 3-5 mm dicke Scheiben lamelliert und komplett eingebettet werden (Großflächenschnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln)</li> </ul>	A	4	Experten konsens



Nr.	Empfehlungen	EG	LoE	Quellen
4.32	<p>Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Angabe der Karzinomlokalisierung und der semiquantitativ geschätzten Tumorausdehnung ( % des befallenen Parenchyms).</li> <li>▪ Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie).</li> <li>▪ Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung der Kategorie pT3a (Kapselüberschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. [125] in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (= höheres Ausmaß der Penetration).</li> <li>▪ Angabe zum chirurgischen Resektionsrand. Bei freiem Randsaum soll der minimale Randabstand in mm angegeben werden.</li> <li>▪ Bei R1-Status (= positiver Residualtumor) aufgrund eines nicht tumorfreien Randsaums sollen der Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, postero-lateral, anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral), die Ausdehnung der Beteiligung (in mm) sowie das Fehlen oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden.</li> </ul>	A	4	Experten konsens

Anatomische Grundlage für Beschreibungen und Beurteilungen der Prostata ist das anatomische Prostatamodell nach McNeal [126; 127] mit Einteilung der Prostata nach ihrer Embryogenese und der Histogenese des Karzinoms in drei Zonen: zentrale Zone (10 % der Prostatakarzinome), Transitionalzone (15 bis 20 % der Prostatakarzinome, meist so genannte inzidente Karzinome) und periphere oder posterolaterale Zone (70 bis 75 % der Prostatakarzinome, manifeste Karzinome).

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.33	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	Experten konsens a. d. G. v.: [128; 129]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.34	<p>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.</p> <p>Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms sollen ein Gleason-Grading durchgeführt, die pT-Kategorie (pT1a, pT1b) festgelegt sowie weitere Parameter zum Prostatakarzinom angegeben werden (siehe Gewebeproben aus der Stanzbiopsie).</p>	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [130]

Die vollständige Aufarbeitung des Restmaterials wird empfohlen unter Abwägung der klinischen Konsequenzen einer möglichen Tumordiagnose. Hierbei spielen Alter, Komorbidität und Wunsch des Patienten eine Rolle. Für eine korrekte pT-Kategorie ist bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms eine komplette Aufarbeitung des Materials erforderlich [130].

#### 4.3.4.4. Regionale Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.35	<p>Für die Aufarbeitung von Lymphknoten soll folgendes Vorgehen eingehalten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die Lymphknoten sollen getrennt nach Regionen beurteilt werden;</li> <li>▪ es soll die makroskopisch erkennbare Anzahl der Lymphknoten bestimmt werden;</li> <li>▪ alle erkennbaren Lymphknoten sollen vollständig eingebettet und histologisch untersucht werden;</li> <li>▪ nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) unter Angabe der Zahl vom Karzinom befallener Lymphknoten pro Zahl der untersuchten Lymphknoten angegeben werden.</li> </ul>	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [131]

Einige Parameter der lymphogenen Metastasierung (Mikro-/Makrobefall, kapselüberschreitendes Wachstum) bedürfen im Hinblick auf ihre prognostische Relevanz der weiteren Klärung. Ihre Dokumentation ist deshalb nicht Standard.

#### 4.3.5. Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.36	<p>a. Eine Gewebsentnahme für wissenschaftliche oder andere Untersuchungen soll nur nach Einverständnis des aufgeklärten Patienten und Vorliegen eines positiven Ethikvotums durchgeführt werden.</p> <p>b. Gewebeproben sollen vom Urologen oder vom Pathologen in gegenseitiger Absprache entnommen werden. Entnahme und Lokalisation der Gewebeproben sollen auf dem Einsendeschein dokumentiert werden.</p> <p>c. Von allen asservierten Proben soll ein konventionell gefärbter (HE) Schnitt als Kontrolle diagnostisch ausgewertet werden.</p>	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [132; 133]

## 5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

### 5.1. Therapieplanung und Aufklärung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.1	Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention, das Konzept eines verzögerten Vorgehens (Active Surveillance) und eine palliative Therapie aufgeklärt werden.	GCP		
5.2	<p>Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung für eine nichtkurativ intendierte Therapiestrategie ausschlaggebend und sind vom behandelnden Arzt zu beachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientenpräferenz;</li> <li>▪ eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten;</li> <li>▪ Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko.</li> </ul>	ST	4	Experten konsens

Bei Vorliegen eines hohen Risikos für eine Progression des diagnostizierten Prostatakarzinoms kann in Anbetracht eines unbedingten Wunsches des Patienten nach Heilung eine zeitnahe kurativ intendierte Therapie erfolgen. Unter Inkaufnahme des hohen Progressionsrisikos ist aber auch ein palliatives Vorgehen möglich. Das Progressionsrisiko soll daher in jedem Falle thematisiert und diskutiert werden. Neben der Risikostratifizierung von D'Amico et al. 1998 [73] stehen außerdem validierte Nomogramme zur Verfügung, die zur Abschätzung des Progressionsrisikos herangezogen werden können (siehe Kapitel 4. „Diagnostik und Stadieneinteilung“).

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.3	Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die für eine lokale kurative Behandlung in Frage kommen, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie, externe perkutane Strahlentherapie und Brachytherapie, sondern auch über Active Surveillance (AS) informiert werden.	A	4	Experten konsens
5.4	Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen von radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Active-Surveillance-Strategie abgewogen werden.	A	4	Experten konsens

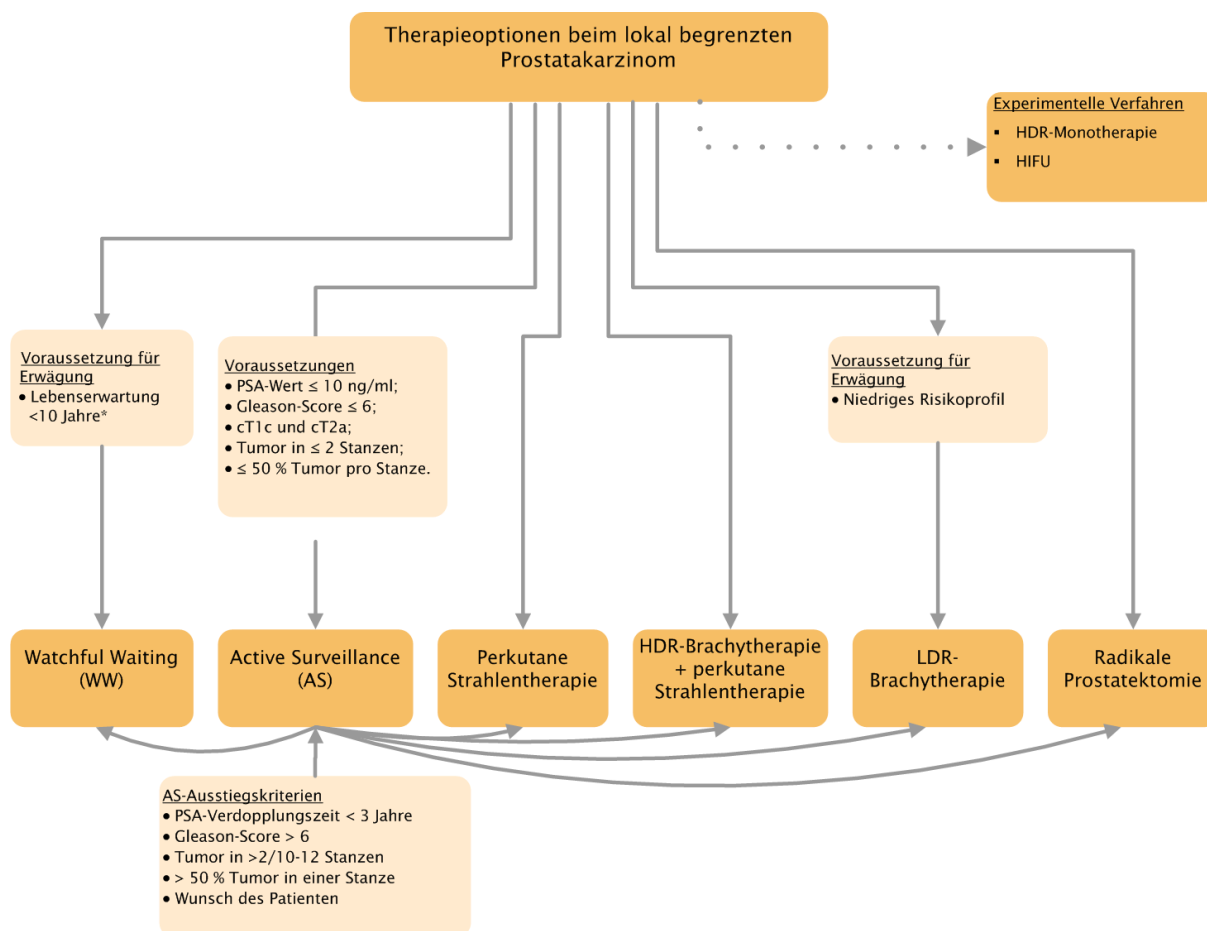
Konkrete Angaben zu unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen der einzelnen lokal kurativen Verfahren sind aufgrund der wenigen vergleichenden Studien problematisch. Die Nebenwirkungen sind zudem sehr unterschiedlich definiert.

Die Leitlinienautoren haben sich gegen eine konkrete Nennung von Nebenwirkungen in der Empfehlung entschieden, da sowohl die Angabe von Häufigkeiten als auch ein Ranking der Schwere der Therapiefolgen anhand der derzeitigen Datenlage als nicht möglich eingeschätzt wurde. Einen Überblick der in der Literatur am häufigsten genannten Krankheitsbilder wird in der Langfassung der Leitlinie gegeben (siehe entsprechendes Kapitel dort).

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.5	Patienten, für die eine kurative Therapie in Frage kommt, sollte vor der Therapieentscheidung angeboten werden, sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten über die Vor- und Nachteile der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie aufgeklärt zu werden. <b>Anmerkung: Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom.</b>	B	4	Experten konsens

Diese Empfehlung trägt der Tatsache Rechnung, dass aufgrund der eingeschränkten vorliegenden Evidenz ohne randomisierte kontrollierte Vergleiche keine Priorisierung einer lokalen Therapieoption möglich ist. Angesichts dieser Situation hängt die Wahl des lokalen Therapieverfahrens entscheidend von individuellen Charakteristika und persönlichen Präferenzen des Patienten ab. In Anerkennung der Tatsache, dass aus personellen und organisatorischen Gründen eine Doppelaufklärung nicht immer realisierbar ist, wurde ein abgeschwächter Empfehlungsgrad (B) ausgesprochen. Eine doppelte Aufklärung wird jedoch ausdrücklich als wünschenswert angesehen.

Abbildung 1: Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom



\* Bei Tumoren T1-T4, Gleason ≤ 7 und beliebigen PSA-Werten

## 5.2. Active Surveillance

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.6	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über Active Surveillance informiert werden.	A	4	Experten konsens
5.7	Bestandteil der Aufklärung über Active Surveillance soll neben den Vorteilen auch die fehlende Verfügbarkeit von Langzeitdaten und die Unsicherheit der Ergebnisse aufgrund kleiner Studienpopulationen sein.	A	3	[134-138]
5.8	Voraussetzung für die Wahl einer Active-Surveillance-Strategie sollen folgende Parameter sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSA-Wert ≤ 10 ng/ml;</li> <li>▪ Gleason-Score ≤ 6;</li> <li>▪ cT1c und cT2a;</li> <li>▪ Tumor in ≤ 2 Stenzen;</li> <li>▪ ≤ 50 % Tumor pro Stanze.</li> </ul>	A	2 bis 3	[139; 140]

5.9	Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen. Biopsien sollen in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate vorgenommen werden, danach bei stabilem Befund alle drei Jahre.	A	4	Experten konsens
5.10	„Active Surveillance“ soll verlassen werden, wenn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt,</li> <li>▪ sich der Malignitätsgrad auf einen Gleason-Score über 6 verschlechtert,</li> <li>▪ Tumor in &gt;2 von zehn bis zwölf Stenzen nachgewiesen wird oder</li> <li>▪ &gt;50 % Tumor in einer Stanze nachgewiesen wird.</li> </ul>	A	4	Experten konsens
5.11	„Active Surveillance“ soll verlassen werden, wenn der Patient dies wünscht.	GCP		

Definitionsgemäß [141] hat *Active Surveillance* bei ansonsten gesunden und für eine radikale Therapie geeignete Patienten das Ziel, unter genauer Überwachung einschließlich Kontrollbiopsie die rechtzeitige kurative Behandlung bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich möglicherweise die Tumorbilologie oder der Wunsch des Patienten ändert.

Der regelmäßige Patientenkontakt und eine sorgfältige Tumorkontrolle sind bei einer Active-Surveillance-Strategie notwendig, weil eine Tumorprogression eintreten kann oder Patienten, ohne symptomatisch zu werden, eine Beratung zu einer kurativen Behandlung wünschen. Der behandelnde Arzt sollte ein offenes Ohr für die individuellen Informationsbedürfnisse des Patienten haben und dafür geschult sein, mit ihm Strategien zur Bewältigung der Unsicherheit einzuüben.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.12	„Watchful Waiting“ statt kurativer Behandlung sollte bei Patienten erörtert werden, die eine mutmaßliche Lebenserwartung unter zehn Jahren haben.	B	3	[142-145]

*Watchful Waiting (WW)* ist als Strategie von AS strikt abzugrenzen. Patienten mit einer *Watchful-Waiting*-Strategie werden erst bei einer symptomatischen Progression palliativ behandelt [141]. Diese Strategie kann Patienten mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung < 10 Jahren mit einem Tumor T1-T4, Gleason  $\leq$  7 und beliebigen PSA-Werten angeboten werden [142-145].

Die Bestimmung der Lebenserwartung entspricht einer Einschätzung, die gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden soll. Als Hilfsmittel kann bei Patienten, bei denen die Einschätzung schwieriger erscheint, das Kattan-Nomogramm angewandt werden [85-87]. Diese Ergebnisse sind wie die subjektive Einschätzung mit einer Unsicherheit behaftet. Die „International Society of Geriatric Oncology“ (SIOG) empfiehlt nach systematischer Durchsicht der Literatur zur Festlegung der Lebenserwartung die Erfassung von Komorbiditäten, die Bestimmung des Grades der Abhängigkeit im täglichen Leben und die Bewertung des Ernährungsstatus [146]. Zur Erfassung von Komorbidität wird nicht der Charlson-Index, sondern der „Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics“ empfohlen, bei dem eine Festlegung des Gesundheitsstatus aufgrund

einer Vierer-Skala erfolgt. Für die Bestimmung des Abhängigkeitsstatus werden die Scores „Instrumental Activities of Daily Living“ und „Activities of Daily Living“ genannt. Die Erfassung des Ernährungsstatus kann laut den Autoren über die Abfrage der Gewichtsentwicklung der letzten drei Monate erfolgen.

## 5.3. Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

### 5.3.1. Radikale Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.13	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	ST	1+	[24; 40; 74; 147-149]
5.14	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+	[74; 147; 149; 149]
5.15	Die radikale Prostatektomie sollte vor allem bei Prostatakarzinomen eingesetzt werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann.	B	2+	[150]
5.16	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+ für RPE; 4 für Kontinenz und Erektionsfunktion	[150]
5.17	Patienten sollen über die Möglichkeit und Grenzen einer potenterhaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden.	A	4	[24]
5.18	a. Die radikale Prostatektomie soll nur unter Leitung eines erfahrenen Operateurs durchgeführt werden.	A	2++	[151; 152] Expertenkonsens
	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	

### 5.3.2. Perkutane Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
-----	-------------------------	----	-----	---------

5.19	Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	ST	2+	[153-157]
5.20	Durch die 3D-konformale Strahlentherapie ist eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle möglich. Die Dosiserhöhung ist mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden.	ST	1+	[155-161]
5.21	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) nach ICRU 50 bestrahlt werden.	B	1++	[153; 156; 158; 160; 162-168]

Die Standardeinzeldosis der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist 1,8 Gy bis 2,0 Gy. In allen randomisierten Phase-III-Studien zur Dosisescalation und zur kombinierten Radiotherapie mit Hormontherapie wurden diese Einzeldosen eingesetzt. Die hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie, eine Behandlung mit höherer Einzel- und geringerer Gesamtdosis, entspricht einer alternativen Fraktionierungsmethode. Zusammenfassend stellt nach derzeitigem Kenntnisstand (auf der Grundlage von fünf RCTs) die perkutane Strahlentherapie mit Hypofraktionierung mit mindestens gleich niedriger Spättoxizität und gleich guter Tumorkontrolle eine valide Alternative zur perkutanen Strahlentherapie mit Standarddosierungen dar. Langzeitergebnisse sind noch nicht verfügbar

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.22	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom jeglichen Risikoprofils sollen der potentielle Nutzen und die Risiken der Dosisescalation (erhöhtes Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität) sorgfältig abgewogen werden.	A	4	Experten konsens



Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.23	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils ist unklar, ob diese bei dosisesskaliertem (> ca. 74 Gy bis < 80 Gy) perkutaner Strahlentherapie von einer zusätzlichen (kurzzeitigen, drei bis sechs Monate) hormonablativen Therapie profitieren.	ST	4	Experten konsens a. d. G. v.: [156; 159-161; 165]
5.24	a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-)und/oder adjuvante hormonablativ Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.	A	1+	neoadjuvant: [169; 170]; neoadjuvant und adjuvant: [171-176]
	b. Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer 6-monatigen (neo-) und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie als auch bei einer zwei bis drei Jahre dauernden hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt.	ST	1+	
	c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell getroffen werden (in Abhängigkeit z. B. von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung)	B	4	
5.25	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	Experten konsens a. d. G. v.: [177-179]
5.26	Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutan und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist nicht belegt.	ST	4	Experten konsens a. d. G. v.: [160; 180-185]

### 5.3.3. Brachytherapie

#### 5.3.3.1. LDR-Brachytherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.27	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.	ST	2+	[73; 153; 186-190]

**Zur LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinoms des mittleren Risikoprofils kann aufgrund der heterogenen Datenlage weiterhin keine Empfehlung gegeben werden (siehe Hintergrundtext 5.27).**

Für Patienten mit mittlerem Risiko liegen Studienergebnisse (aus Kohortenstudien, Fallserien) vor, bei denen eine LDR-Monotherapie, die Kombination von LDR-Monotherapie und zusätzlicher Strahlentherapie und die Kombination mit hormonablativer Therapie eingesetzt wurden. Da in den meisten retrospektiven Studien zum intermediären Risiko keine stringente Differenzierung zwischen Patienten vorgenommen wurde, die mit LDR-Brachytherapie als Monotherapie und in Kombination mit anderen Therapieansätzen behandelt wurden, war eine Empfehlung für diese Risikogruppe nicht konsensfähig. Gerade zu dieser Fragestellung sind weitere, möglichst prospektive Untersuchungen erforderlich.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.28	Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.	A	2+	[73; 153; 186-189]
5.29	Die Kombination der LDR-Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie und/oder der hormonablativen Therapie für Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos soll kontrollierten Studien vorbehalten sein.	A	2+	[154; 191-200]

### 5.3.3.2. HDR-Brachytherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.30	Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.	ST	1+, 3	[201; 202]
5.31	a. Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils. b. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.	ST	1+ bis 3	[201-208]
5.32	Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.	A	3	[209-211]

### 5.3.4. Lymphadenektomie

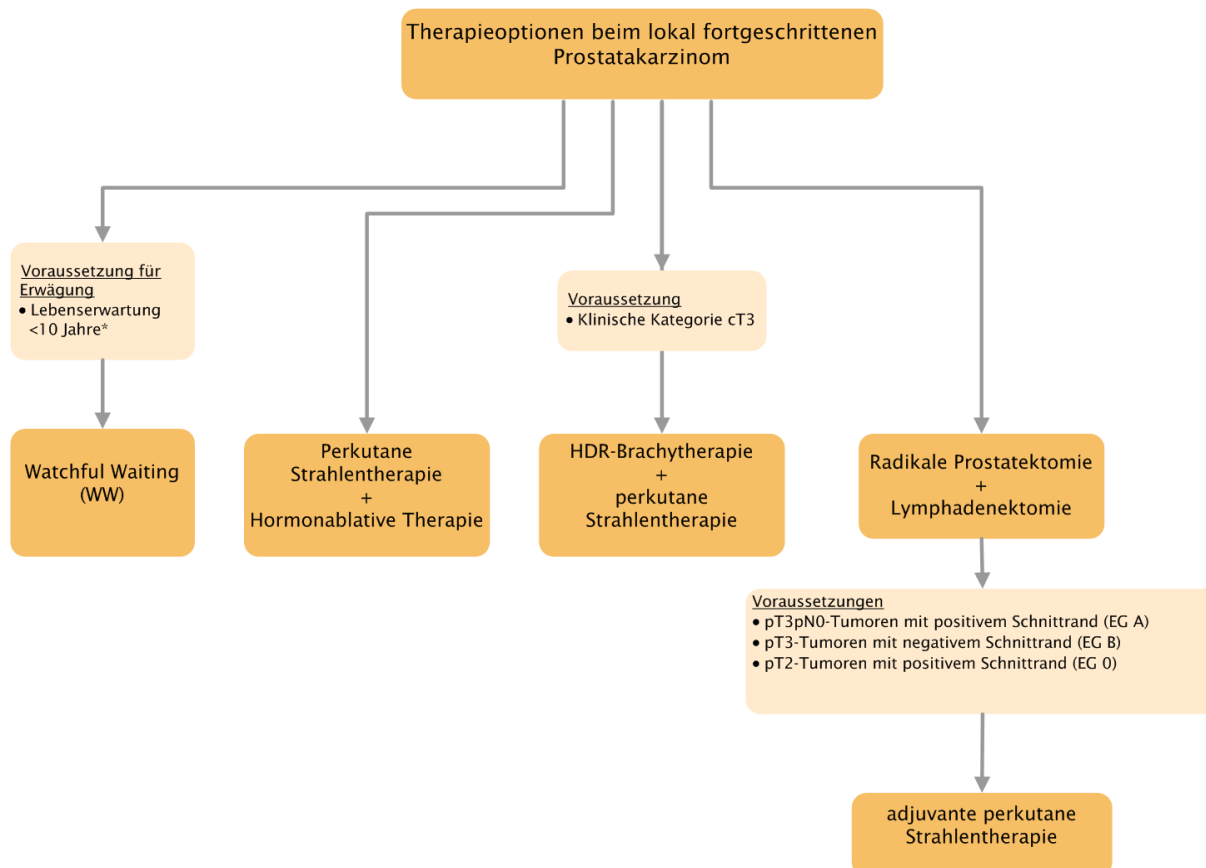
Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.33	Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden.	A	4	Experten konsens
5.34	Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden.	0	4	Experten konsens
5.35	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+	[212-217]
5.36	Wird die Lymphadenektomie durchgeführt, so sollten mindestens zehn Lymphknoten entfernt werden.	B	2+	[213; 214]
5.37	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: [214; 218]; 2. Satz: [214; 219; 220]

### 5.3.5. Andere interventionelle Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.38	Die alleinige Hyperthermie soll in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nicht erfolgen.	A	4	Experten konsens
5.39	Die HIFU-Therapie ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein experimentelles Verfahren. Die HIFU-Therapie soll nur im Rahmen von prospektiven Studien angewendet werden.	A	3	[221-228]
5.40	Die Kryotherapie ist keine adäquate Behandlungsalternative in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Es liegen keine Studiendaten vor, die einen Einsatz dieses Verfahrens in der Primärtherapie des lokal begrenzten PCa rechtfertigen.	A	4	Experten konsens

## 5.4. Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Abbildung 2: Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom



\* Bei Tumoren T1-T4, Gleason  $\leq 7$  und beliebigen PSA-Werten

### 5.4.1. Radikale Prostatektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.41	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	ST	1- bis 3	LoE: 1- [229]; LoE: 2, 2- [150; 230-238]; LoE: 3: [239-253]
5.42	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	Experten konsens
5.43	Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils, die eine radikale Prostatektomie wünschen, sollen über das erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. hormonablative Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden.	A	2+ für positive Resektionsränder und Rezidiv	[237; 251; 254; 255]

### 5.4.2. Primäre perkutane Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.44	a. Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung in Kombination mit einer hormonablativen Therapie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	ST	1+ bis 4 (für cTA)	[169-171; 174; 229; 232; 236; 256-269]
	b. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie gegenüber einer alleinigen langfristigen hormonablativen Therapie (Flutamid nach dreimonatiger maximaler Androgenblockade) die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität senkt.		1+	[265]
	c. Die Kombination einer perkutanen Strahlentherapie mit einer hormonablativen Therapie ist einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie überlegen.		1+	[169; 169; 170; 172-174; 257; 258; 267]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.45	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer Strahlentherapie mit zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie aufgeklärt werden.	A	4	[24]
5.46	Durch die 3D-konformale Strahlentherapie ist eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle möglich. Die Dosiserhöhung ist mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden.	ST	1+	[155-161]
5.47	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) [nach ICRU 50] bestrahlt werden.	B	1+	[156; 158; 162; 163; 165; 270; 271]

Die Standardeinzeldosis der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist 1,8 Gy bis 2,0 Gy. In allen randomisierten Phase-III-Studien zur Dosisescalation und zur kombinierten Radiotherapie mit Hormontherapie wurden diese Einzeldosen eingesetzt. Die hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie, eine Behandlung mit höherer Einzel- und geringerer Gesamtdosis, entspricht einer alternativen Fraktionierungsmethode. Zusammenfassend stellt nach derzeitigem Kenntnisstand (auf der Grundlage von fünf RCTs) die perkutane Strahlentherapie mit Hypofraktionierung mit mindestens gleich niedriger Spättoxizität und gleich guter Tumorkontrolle eine valide Alternative zur perkutanen Strahlentherapie mit Standarddosierungen dar. Langzeitergebnisse sind noch nicht verfügbar

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.48	a. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablative Therapie erhalten.  b. Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens zwei, besser drei Jahre betragen. Hiervon können bis zu sechs Monate neoadjuvant erfolgen.	A	1+	Neoadjuvant: [169; 170; 257-259; 264] Adjuvant: [171; 172; 174; 259-261; 266] zusätzlich: [256; 262; 263; 265; 267-269]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.49	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht geklärt.	ST	4	Experten konsens a. d. G. v.: [177; 178; 272; 273]
5.50	Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutane und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt.	ST	4	Experten konsens a. d. G. v.: [160; 180-185]

### 5.4.3. HDR-Brachytherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.51	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.	ST	1+ bis 3	[203; 274; 275]

### 5.4.4. Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.52	Der kurative Nutzen einer Lymphadenektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt. Die pelvine Lymphadenektomie ist aber die Grundlage für die Entscheidung über eine adjuvante Therapie.	ST	4	Experten konsens
5.53	Beim Prostatakarzinom der klinischen Kategorie T3 sollte vor radikaler Prostatektomie eine extendierte pelvine Lymphadenektomie empfohlen werden.	B	2+	[276; 277]

### 5.4.5. Andere interventionelle Verfahren

#### 5.4.5.1. Stellenwert der HIFU

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.54	HIFU (Hochintensiver Fokussierter Ultraschall) soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden.	A	3	[221; 222]

**5.4.5.2. Stellenwert der Kryotherapie**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.55	Kryotherapie soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden.	A	1+, 3	[278-280]

**5.4.5.3. Stellenwert der Hyperthermie**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.56	Die Hyperthermie soll keine Anwendung in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms finden.	A	3	[281-283]

**5.4.6. Adjuvante perkutane Strahlentherapie**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.57	Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die postoperative Strahlentherapie (60-64 Gy) nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs <sup>4</sup> bezeichnet. <b>(Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 6.2 Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 6.1).</b>	ST	4	Experten konsens
5.58	a. Patienten mit pT3pN0-Tumoren mit positivem Schnittrand soll eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken <sup>5</sup> als Option angeboten werden.	A	1+	[284-288]
	b. Patienten mit pT3-Tumoren und negativem Schnittrand, jedoch anderen Risikofaktoren wie z. B. Samenblaseninfiltration, sollte eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden, wobei der erwartete Effekt geringer ist als bei positivem Schnittrand.	B	1+	[284; 287; 289]
	c. Patienten mit pT2-Tumoren mit positivem Schnittrand kann eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden.	0	2 bis 3	[287; 290; 291]
	d. Bei jeder der drei Gruppen (a-c) soll bei der Aufklärung über die adjuvante Strahlentherapie die alternative Option der perkutanen Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich genannt werden (siehe Kapitel 6.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs).	A	0	Experten konsens

<sup>4</sup> Der Nullbereich ist von dem jeweils eingesetzten Messverfahren abhängig. Für jedes Messsystem soll der speziell für dieses Verfahren ermittelte definierte Nullbereich bei der Interpretation des Messergebnisses bekannt sein.

<sup>5</sup> Siehe Ausführungen im Hintergrundtext der Langfassung, insbesondere die Inhalte der Aufklärung.



## 5.5. Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.59	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapieverfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich.</li> </ul>	ST	1 bis 3	[292]
5.60	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+	[176] und EORTC 22961 [256]
5.61	Nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante hormonablativ Therapie angeboten werden.	0	4	Experten konsens
5.62	Der kurative Stellenwert der Lymphadenektomie oder der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht geklärt (siehe auch Empfehlungen 5.45 und 5.46).	ST	1 bis 3	a) OP: [293-295] b) RT: [177; 178; 272; 273; 296-306]

## 5.6. Neoadjuvante und adjuvante hormonablativ Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.63	Vor radikaler Prostatektomie soll keine neoadjuvante hormonablativ Therapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium durchgeführt werden.	A	1++	[307-310]
5.64	Nach radikaler Prostatektomie soll bei pathohistologisch nachgewiesenem lokal begrenztem Stadium keine adjuvante hormonablativ Therapie durchgeführt werden.	A	1++	[311-313]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
-----	-------------------------	----	-----	---------

5.65	a. Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollte vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	B	1+	[307; 309]
	b. Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	A	1+	[311-313]
5.66	a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-) und/oder adjuvante hormonablative Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.	A	1+	Neoadjuvant: [169; 170]; neoadjuvant und adjuvant: [171-176]
	b. Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer sechsmonatigen (neo-) und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie als auch bei einer zwei bis drei Jahre dauernden hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt.	ST	1+	
	c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell getroffen werden (in Abhängigkeit z. B. von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung).	B	4	
5.67	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und mittlerem Risikoprofil kann die neoadjuvante und/oder adjuvante hormonablative Therapie vor und/oder nach perkutaner Strahlentherapie angewandt werden.	0	1+	Literatur für neoadjuvant: [170; 257; 258; 310]; Literatur für adjuvant: [171; 174; 260; 261; 310]; Zusätzlich: [175; 314]

## 5.7. Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.68	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"> <li>▪ der palliative Charakter beider Optionen;</li> <li>▪ die mit einer hormonablativen Therapie verbundenen unerwünschten Wirkungen;</li> <li>▪ die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige hormonablative Therapie, aber die uneinheitliche Datenlage bezüglich des Gesamtüberlebens.</li> </ul>	A	1+, 4	[35; 147; 315-322]
5.69	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).	GCP		
5.70	Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die eine kurative Therapie ablehnen, kann nach ausführlicher Aufklärung eine hormonablative Therapie angeboten werden. Die Androgendeprivation ist palliativ.	0	4	Experten konsens
5.71	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-Analogon, 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++	[315; 316; 322]

## 6. Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

### 6.1. Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge eingesetzt werden.	A	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [319]

6.2	Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf > 0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv.	ST	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [319; 323-325]
6.3	Nach alleiniger Strahlentherapie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg von > 2 ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir ein biochemisches Rezidiv.	ST	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [35; 326]
6.4	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPE ist nicht erforderlich.	ST	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [40; 327; 328]
6.5	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden.	B	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [40; 329; 330]
6.6	Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach primärer kurativ intendierter Therapie und lokaler Rezidivtherapieoption soll eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv angestrebt werden. Zu diesem Zweck sollen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die PSA-Verdopplungszeit;</li> <li>▪ die Latenzzeit zur primären kurativ intendierten Therapie und</li> <li>▪ der Gleason-Score</li> </ul> herangezogen werden.	A	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [293]
6.7	Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv sollte bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml keine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.	B	4	Expertenkonsens

## 6.2. Therapie des PSA-Rezidivs

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

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

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
-----	-------------------------	----	-----	---------

6.9	Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) sollte als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/Nx angeboten werden.	B	2 bis 3	Literatur: [331-333]
6.10	a. Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml).  b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.	A  B	2 bis 3	[331; 332; 334; 335]
6.11	Die Behandlung des persistierenden PSA-Werts (oberhalb des definierten Nullbereichs) nach radikaler Prostatektomie kann nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen.	0	3	[334; 336-341]

### 6.2.2. Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.12	Die Salvageprostatektomie ist eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie, wenn die PSA-Progression mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch eine Metastasierung bedingt ist. Die funktionellen Ergebnisse in Bezug auf Potenz und Kontinenz sind deutlich schlechter als bei primärer Operation.	ST	2 bis 3	[330; 342]
6.13	Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden.	B	3	[330]
6.14	Die Salvageprostatektomie ist nur von erfahrenen Operateuren durchzuführen.	ST	4	Experten konsens

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.15	Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokalrezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden. Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden.	0	3	[223; 343-345]

### 6.2.3. Hormonablativ Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.16	Die hormonablativ Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie.	ST	4	Experten konsens a. d. G. v.: [40]

## 6.3. Hormonablativ Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.17	Patienten mit symptomatischem metastasierten Prostatakarzinom soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.	A	1++	[315-317; 321; 322]
6.18	Patienten mit asymptomatischem metastasierten Prostatakarzinom kann eine Androgendeprivation angeboten werden.	0	1++	[315-317; 321; 322]
6.19	Bestandteil der Aufklärung über eine Androgendeprivation sollen insbesondere folgende Punkte sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der palliative Charakter der Therapie;</li> <li>▪ Einfluss auf die Lebensqualität;</li> <li>▪ die mit einer Androgendeprivation verbundenen unerwünschten Wirkungen;</li> <li>▪ die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens;</li> </ul> dass eine Verlängerung des Gesamtüberlebens fraglich ist.	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [315-317; 321; 322]
6.20	Wenn die Indikation zur Androgendeprivation besteht, soll diese medikamentös oder operativ erfolgen.	A	1++	[315; 316; 322; 346]
6.21	a. Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom kann alternativ zur Androgendeprivation eine Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen angeboten werden.  b. Patienten mit metastasiertem PCa sollen vor Einleitung einer	0  A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [35; 347]

	Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen über die im Vergleich zu einer Androgendeprivation kürzere Gesamtüberlebenszeit aufgeklärt werden. Möglicherweise gilt dies nur für Patienten mit ausgedehnter Metastasierung.  c. Patienten sollen über die unerwünschten Wirkungen einer Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen und die im Vergleich zur Androgendeprivation geringere Beeinträchtigung des sexuellen Interesses und der körperlichen Leistungsfähigkeit aufgeklärt werden.	A		
6.22	Die kombinierte, maximale Androgenblockade kann als Primärtherapie zum Einsatz kommen.	0	1+	[35; 40; 319; 348]
6.23	Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten kann die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden.	0	1+	[24; 40; 349-351]

## 6.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.24	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine Heilung kann nicht erreicht werden.</li> <li>▪ Eine Änderung der antihormonellen Therapie<sup>6</sup> oder eine zusätzliche Chemo- oder Steroidtherapie kann Symptome lindern.</li> <li>▪ Die Überlebenszeit wird durch eine Chemotherapie oder eine Zweitlinientherapie mit Abirateron im Mittel um einige Monate verlängert.</li> <li>▪ Die Therapien sind mit Nebenwirkungen verbunden.</li> <li>▪ Die Auswirkungen auf die Lebensqualität sind unzureichend untersucht.</li> </ul>	A	Siehe LoE der weiteren Empfehlungen	Experten konsens
6.25	Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ Nebenwirkungen der Therapieoptionen</li> <li>▪ Patientenpräferenz</li> <li>▪ Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität</li> <li>▪ Progressionsdynamik;</li> <li>▪ Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.</li> </ul>	A	4	Experten konsens
6.26	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.	GCP		

<sup>6</sup> Hier ist die Änderung der bereits bestehenden konventionellen antihormonellen Therapie gemeint, nicht die Zweitlinien-Antihormontherapie nach erfolgter Chemotherapie.

**6.4.1. Erstlinientherapie asymptomatische Patienten**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.27	Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration kann ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (AD) oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. Die Auswirkungen einer Beendigung der AD sind bisher unzureichend untersucht.	0	4	Experten konsens a. d. G. v.: [352-363]
6.28	Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation.</li> <li>▪ Eine kombinierte Androgendeprivation ist mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden.</li> <li>▪ Für die sekundäre Hormonmanipulation ohne vorausgegangene Chemotherapie ist eine Verlängerung des Überlebens nicht nachgewiesen.</li> </ul>	A	1 bis 3	[353; 357; 364; 365]
6.29	Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Chemotherapie angeboten werden bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ raschem PSA-Anstieg (PSADT &lt; 3 Monate):</li> <li>▪ Progression in der Bildgebung;</li> <li>▪ PSA-Anstieg und Therapiewunsch.</li> </ul> Eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen ist nicht erwiesen.	0	4	Experten konsens a. d. G. v.: [366]

**6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.30	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.	GCP		
6.31	Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ es handelt sich um eine palliative Therapiesituation;</li> <li>▪ die genannten Therapieoptionen führen nur bei einem Teil der Patienten zu einer Symptomverbesserung, einem Rückgang von Krankheitszeichen oder einer Lebensverlängerung;</li> <li>▪ die Gabe von Zytostatika ist gegenüber der Gabe von antihormonellen Substanzen oder Steroiden mit mehr Nebenwirkungen verbunden.</li> </ul>	A	4	Experten konsens



Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.32	<p>Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie</li> <li>▪ hormonablativ Therapie</li> <li>▪ Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> <li>▪ Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper</li> <li>▪ lokale perkutane Strahlentherapie</li> <li>▪ Radionuklidtherapie</li> <li>▪ symptombezogene Supportivtherapie</li> </ul>	0	4	Experten konsens
6.33	<p>Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden.</p>	A	1+	[367-369]

### 6.4.3. Zweitlinientherapie

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.34	<p>Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden.</p>	A	1+	[363]
6.35	<p>Patienten mit progredienter Erkrankung nach/unter Chemotherapie und ECOG Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden.</p> <p>Unter Therapie mit Cabazitaxel zusätzlich zu Prednison wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Mitoxantron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate im Median gezeigt.</p> <p>Informiert werden soll auch über die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere über die erhöhte Rate v. a. an hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen.</p>	A	1+	[370]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.36	Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert.	0	1+	[369]
6.37	Hat sich der Patient gegen eine zytostatische oder Zweitlinientherapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden.	A	1 bis 3	[40; 319; 371]

## 6.5. Therapie von Knochenmetastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.38	Zur palliativen Therapie von Knochenmetastasen stehen neben der analgetischen Behandlung die <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antihormonelle Therapie</li> <li>▪ Chemotherapie</li> <li>▪ lokale Bestrahlung (ggf. in Kombination mit chirurgischer Intervention bei spinaler Kompression)</li> <li>▪ Gabe von Bisphosphonat und von Denosumab sowie</li> <li>▪ die Applikation von Radionukliden zur Verfügung.</li> </ul>	ST	1++	[372-375]
6.39	a. Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen bei folgenden Situationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ drohender spinaler Kompression</li> <li>▪ erhöhtem Frakturrisiko.</li> </ul> b. Bei Persistenz lokalisierter Knochenschmerzen unter systemischer Therapie soll eine perkutane Bestrahlung angeboten werden.	A	1++	[372]
6.40	Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium mit unzureichender Schmerzkontrolle eingesetzt werden.	0	1++	[373]
6.41	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll als Bisphosphonat Zoledronsäure oder der monoklonale Antikörper Denosumab unter Aufklärung von Nutzen und Schaden angeboten werden.	ST	1+	[374; 375]
6.42	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine zahnärztliche Untersuchung und die erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie</li> <li>▪ eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden.</li> </ul>	A	3+	[375; 376]

## 6.6. Therapie der tumorbedingten Harnstauung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.43	Patienten, die wegen eines hormonnaiven Protatakarzinoms eine Harnstauungsniere haben, sollten primär ausschließlich durch hormonablativ Therapie behandelt werden.	B	2 bis 3	[377; 378]
6.44	a. Patienten mit symptomatischer Harnstauung sollen durch instrumentelle Harnableitung behandelt werden.	A	4	[379; 380]
	b. Die Ableitung sollte vorzugsweise perkutan erfolgen, wegen der hohen Versagerquote einer retrograden Sondierung, der häufigen vom unteren Harntrakt ausgehenden Irritationen sowie wegen der nicht optimalen Drainage und der Migrationsgefahr des Stents.	B	3, 4	
6.45	Vor einer geplanten Harnableitung sollen deren Möglichkeit, die Vorteile und Nachteile sowie die unterschiedlichen Verfahren mit dem Patienten und ggf. mit seinen Angehörigen besprochen werden.	GCP		
6.46	a. Innerhalb des ersten Monats nach Harnableitung sollen Patienten mehrfach kontrolliert werden (siehe Hintergrundinformation).	A	3, 4	[382]
	b. Die weitere Betreuung der Patienten sollte in Form von monatlichen Kontrollen fortgesetzt werden.	B		
6.47	Wird bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und bilateraler Obstruktion die Indikation zur Harnableitung gestellt, soll berücksichtigt werden, dass diese Patienten nur eine geringe Lebenserwartung haben.	A	2, 4	[383]

## 6.7. Supportiv- und Palliativtherapie

### 6.7.1. Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen

#### 6.7.1.1. Operation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.48	Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 7 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität“;</li> <li>▪ Inkontinenz: siehe Empfehlungen im Kapitel 7 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität“;</li> <li>▪ Urethrastriktor: konservative oder operative Behandlung möglich.</li> </ul>	A	4	Experten konsens
6.49	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	Experten konsens

#### 6.7.1.2. Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.50	Eine medikamentöse Prävention strahlentherapeutischer Nebenwirkungen ist derzeit nicht möglich.	ST	1+, 4	[40]
6.51	a. Die akute Proktitis kann mit Sucralfat, Butyrat oder Hydrocortison topisch behandelt werden.	0	1+	[384; 385]
	b. Die Behandlung der Diarrhoe soll symptomatisch erfolgen.	A	4	[40], Experten konsens

#### 6.7.1.3. Androgenablativ Therapie

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

**6.7.1.4. Chemotherapie**

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

**6.7.2. Palliativtherapie**

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.54	Das Ziel der Palliativtherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von belastenden Symptomen. Häufige Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom sind Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression und organbezogene Symptome (z. B. Lähmungserscheinungen und Harnverhalt).	ST	4	[329; 386]
6.55	Die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend und frühzeitig besprochen werden. Hierzu gehören: a. Informationen über alle verfügbaren Betreuungsangebote (Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, Hospize). b. Informationen über alle Behandlungsmethoden. c. Erstellung eines umfassenden Behandlungsplans unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen des Patienten.	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [387-389]
6.56	a. Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär erfolgen. b. Dem Patienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungsteam zur Verfügung stehen (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal).	A B	4	Experten konsens a. d. G. v.: [40; 387]
6.57	a. Die medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen soll auf der Basis des Stufenschemas der WHO erfolgen. 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.	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [386; 388]
6.58	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	Experten konsens a. d. G. v.: [387; 388]

## 7. Rehabilitation und Nachsorge

### 7.1. Rehabilitation nach kurative intendierter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1	Patienten nach lokaler Therapie sollte eine fachspezifische Rehabilitation z. B. in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) angeboten werden.	B	4	Experten konsens
7.2	<p>a. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach radikaler Prostatektomie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in der Therapie der postoperativen Funktionsstörungen, insbesondere der Harninkontinenz und erektilen Dysfunktion;</li> <li>▪ in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit;</li> <li>▪ in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und,</li> <li>▪ soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.</li> </ul> <p>b. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach Strahlentherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in der Therapie der postradiogenen Funktionsstörungen, insbesondere von Funktionsstörungen von Blase und Darm und erektiler Dysfunktion;</li> <li>▪ in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit;</li> <li>▪ in der der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und,</li> <li>▪ soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.</li> </ul>	ST	4	Experten konsens
7.3	Die Rehabilitation sollte fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.	B	4	Experten konsens
7.4	Die postoperative Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie soll mit Hilfe multimodaler Konzepte therapiert werden. Im Mittelpunkt des Kontinenztrainings bei Belastungsinkontinenz soll die Physiotherapie stehen. Andere Formen der Inkontinenz sollen evaluiert und ggf. entsprechend behandelt werden.	A	1+	[390; 391]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.5	a. Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können Phosphodiesterasehemmer, Vakuumerektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) eingesetzt werden.	0	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [392]
	b. Als supportive Maßnahme zur Behebung der erektilen Dysfunktion sollte zunächst ein PDE-5-Inhibitor eingesetzt werden. Bei Ineffektivität der PDE-5-Inhibitor-Therapie sollten intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) oder Vakuumerektionshilfesysteme unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz erwogen werden.	B	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [392]
	c. Eine Überlegenheit der allabendlichen PDE-5-Inhibitoren gegenüber der bedarfsweisen Einnahme bei bilateral nerverhaltend operierten Patienten ist nicht nachgewiesen.	ST	1 bis 3	[40; 392-395]
7.6	Patienten mit Prostatakarzinom sollte im Zuge einer fachspezifischen Rehabilitationsmaßnahme eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung angeboten werden.	B	4	Expertenkonsens

## 7.2. Nachsorge und Verlaufskontrollen

### 7.2.1. Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.7	a. Asymptomatische Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie sollen innerhalb von zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine Nachsorgeuntersuchung erhalten.	A	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [40; 319; 329]
	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		
7.8	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden.	A	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [40; 319; 329]
7.9	Bei Patienten ohne biochemisches Rezidiv ist die DRU in der Nachsorge des PCa nicht routinemäßig indiziert.	ST	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [40; 319]
7.10	Bildgebende Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/oder Symptome bestehen.	A	4	Expertenkonsens a. d. G. v.: [329]

### 7.2.2. Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.11	Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern. Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen.	B	3, 4	[396-398] Experten konsens

### 7.2.3. Follow-up unter hormonablativer Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.12	Im Rahmen drei- bis sechsmonatiger Kontrolluntersuchungen unter hormonablativer Therapie sollten eine Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Werts eingesetzt werden.	B	4	Experten konsens a. d. G. v.: [329]
7.13	Über zusätzliche Labordiagnostik (z. B. Hämoglobin-, AP-Bestimmung) sollte individuell und in Abhängigkeit von der klinischen Situation und Symptomatik entschieden werden.	B	4	Experten konsens a. d. G. v.: [319]
7.14	Über Bildgebung zur Verlaufskontrolle soll in Abhängigkeit von Symptomatik und möglichen therapeutischen Konsequenzen entschieden werden. Bei fehlender Symptomatik ist eine bildgebende Diagnostik nicht erforderlich.	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [319]

## 8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität

### 8.1. Aufklärung und Beratung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1	Dem Patienten soll angeboten werden, seine Partnerin/seinen Partner an Aufklärungs- und Beratungsgesprächen teilhaben zu lassen.	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [40; 399-402]



Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.2	Im ärztlichen Gespräch soll der Patient über alle in dieser Leitlinie beschriebenen relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf sein körperliches Erscheinungsbild, sein Sexualeben (Impotenz), seine Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des männlichen Selbstverständnisses (Selbstbild) eingegangen werden.	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [40; 399; 403-406]
8.3	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste des Patienten eruiert und berücksichtigt werden. Wenn ein Patient dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.	A	4	[40; 399; 403-406]
8.4	Der Patient soll auf die evidenzbasierten Patientenleitlinien zum Prostatakarzinom hingewiesen werden.	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [40; 399; 404; 405; 407]
8.5	Der Patient soll durch ebenso qualifizierte wie allgemeinverständliche Informationen zur Therapieentscheidung befähigt werden.	GCP		

## 8.2. Psychosoziale Unterstützung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.6	Standardisierte Fragebögen ermöglichen die Erfassung und Quantifizierung der Lebensqualität. Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Probleme von Prostatakarzinompatienten ist insbesondere das modulare Messverfahren der EORTC geeignet, bestehend aus dem Kernfragebogen QLQ-C30 und dem Prostatamodul QLQ-PR25. Beide Bögen liegen in deutscher Sprache vor und haben einen standardisierten Entwicklungs- und Validierungsprozess durchlaufen.	ST	4	Experten konsens a. d. G. v.: [40; 401; 403; 408-410]
8.7	Dem Patienten sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.	B	4	Experten konsens
8.8	Der Patient soll auf die Möglichkeit hingewiesen werden, sich mit einer Selbsthilfegruppe in Verbindung zu setzen. Die Internetseite des Bundesverbandes Prostatakrebs-Selbsthilfe <a href="http://www.prostatakrebs-bps.de">http://www.prostatakrebs-bps.de</a> enthält die Adressen aller bundesdeutschen Prostatakrebs-Selbsthilfegruppen.	A	4	Experten konsens a. d. G. v.: [405; 411]

## 9. Anhänge

### 9.1. Grundlagen der Methodik

#### 9.1.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:

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

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

#### 9.1.2. Empfehlungen und deren Graduierung

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

Effektivitätsmaße, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag und ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt.

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

### 9.1.3. Statements

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

### 9.1.4. Good Clinical Practice (GCP)

Als 'Good Clinical Practice (GCP)' werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

## Literatur

1. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6th ed. Berlin: RKI; 2008.
2. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. Postgrad Med J 2003;79(936):575-80.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612600>
3. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer 2003;97(8):1894-903.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673715>
4. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU Int 2003;91(9):789-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780833>
5. Taylor ML, Mainous AG, III, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. Fam Med 2005;37(7):506-12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988645>
6. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. Br J Cancer 1999;80(7):930-4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362098>
7. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60(11):1451-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
8. Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. J Androl 2002;23(6):922-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399540>
9. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(11):3793-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360543>
10. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML, Nelson PS. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296(19):2351-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
11. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. J Urol 2003;170(6 Pt 1):2348-51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634413>
12. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Berman N, Hull L, Swerdloff RS. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(5):2085-98.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126525>
13. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD, III, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL, Jr., Baker LH, Coltman CA, Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer

- and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2009;301(1):39-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370>
14. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. The New England journal of medicine 2003;349(3):215-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>
  15. Thompson IM, Lucia MS, Redman MW, Darke A, La Rosa FG, Parnes HL, Lippman SM, Coltman CA. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. J Urol 2007;178(1):107-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499284>
  16. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD007091. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425978>
  17. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, Ballentine Carter H, Costantino JP, Epstein JI, Godley PA, Harris RP, Wilt TJ, Wittes J, Zon R, Schellhammer P. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009;27(9):1502-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>
  18. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010;11(8):725-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634>
  19. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der KT, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. The New England journal of medicine 2009;360(13):1320-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>
  20. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. The New England journal of medicine 2009;360(13):1310-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>
  21. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. BMJ 2011;342:d1539. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454449>
  22. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrette E, Levesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 2004;59(3):311-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042607>
  23. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2010;341:c4543. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843937>
  24. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnheim: EAU; 2011.

25. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(11):917-29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12458993>
26. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(2):95-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12665174>
27. Auvinen A, Maattanen L, Finne P, Stenman UH, Aro J, Juusela H, Rannikko S, Tammela TL, Hakama M. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. *Int J Cancer* 2004;111(6):940-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300807>
28. Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu RE, Levesque J, Brousseau G, Belanger A, Labrie F. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000;45(1):19-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960839>
29. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, la-Opas M, Juusela H, Martikainen P, Stenman UH, Auvinen A. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 2007;96(1):56-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213825>
30. McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, Weller D, Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen* 2006;13(2):102-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792835>
31. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* 1997;277(18):1456-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145718>
32. Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, Roobol MJ. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. *Eur Urol* 2008;53(3):468-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997011>
33. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA, Bjartell AS, Scardino PT, Ulmert D, Vickers AJ. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011;117(6):1210-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960520>
34. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, Bjartell A, Scardino PT, Ulmert D, Lilja H. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843935>
35. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2007.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2007. Fort Washington: NCCN; 2007.
37. Turkeri L, Tarcan T, Biren T, Kullu S, Akdas A. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Br J Urol* 1995;76(2):184-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545063>
38. Renfer LG, Schow D, Thompson IM, Optenberg S. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *Journal of Urology* 1995;154(4):1390-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658544>

39. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *Journal of Urology* 1989;142(1):71-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659827>
40. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008 [cited: 2011 Jan 27]. Available from: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>
41. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *Journal of Urology* 2006;175(5):1605-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>
42. NHS Cancer Screening Programmes. Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. PCRMP Guide No 1. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2006.
43. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(6):1270-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>
44. Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology* 2007;69(3):520-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382157>
45. Richman JM, Carter HB, Hanna MN, Murphy JD, Rowlingson AJ, Andrews RA, Wu CL. Efficacy of periprostatic local anesthetic for prostate biopsy analgesia: a meta-analysis. *Urology* 2006;67(6):1224-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765183>
46. Tiong HY, Liew LC, Samuel M, Consigliere D, Esuvaranathan K. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(2):127-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211441>
47. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *Journal of Urology* 2001;166(3):866-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490235>
48. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, Bassler IC, Kunnel BS, Orozco RE, Bostwick DG. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998;51(5):749-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610588>
49. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *Journal of Urology* 1995;154(4):1295-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544835>
50. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999;16(6):621-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625141>
51. Philip J, Dutta RS, Ballal M, Foster CS, Javle P. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU Int* 2005;95(7):969-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839915>
52. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre GJ. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(1):205-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9648790>
53. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):623-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701599>

54. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol* 2009;10(3):244-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412512>
55. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52(1):24-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373822>
56. Aigner F, Pallwein L, Mitterberger M, Pinggera GM, Mikuz G, Horninger W, Frauscher F. Contrast-enhanced ultrasonography using cadence-contrast pulse sequencing technology for targeted biopsy of the prostate. *BJU Int* 2009;103(4):458-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021610>
57. Colleselli D, Bektic J, Schaefer G, Frauscher F, Mitterberger M, Brunner A, Schwentner C, Bartsch G, Horninger W, Pelzer AE. The influence of prostate volume on prostate cancer detection using a combined approach of contrast-enhanced ultrasonography-targeted and systematic grey-scale biopsy. *BJU Int* 2007;100(6):1264-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850369>
58. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, Halpern EJ, Gradl J, Aigner F, Pallwein L, Frauscher F. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *Prostate* 2007;67(14):1537-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705242>
59. Tang J, Yang JC, Li Y, Li J, Shi H. Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2007;26(12):1671-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029918>
60. Taymoorian K, Thomas A, Slowinski T, Khiabanchian M, Stephan C, Lein M, Deger S, Lenk S, Loening SA, Fischer T. Transrectal broadband-Doppler sonography with intravenous contrast medium administration for prostate imaging and biopsy in men with an elevated PSA value and previous negative biopsies. *Anticancer Res* 2007;27(6C):4315-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214038>
61. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, Chapelon JY, Palwein L, Mitterberger M, Harvey C, Rouviere O, de la RJ, Wijkstra H. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research coordination project. *Eur Urol* 2008;54(5):982-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18584944>
62. Yang JC, Tang J, Li J, Luo Y, Li Y, Shi H. Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Acad Radiol* 2008;15(10):1291-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790401>
63. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, Bleiberg H, Egevad L, Emberton M. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(3):293-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922870>
64. Braeckman J, Autier P, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Bleiberg H, Govindaraju S, Emberton M. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int* 2008;102(11):1560-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710457>
65. Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int* 2009;103(6):730-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154475>
66. Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, Marechal JM, Gelet A, Bissery A, Rabilloud M, Lyonnet D, Rouviere O. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing



- prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol* 2009;19(3):770-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925403>
67. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nutzler R, Kuhn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(1):65-70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752886>
68. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, Gentilucci A, Alfarone A, Bernardo S, Passariello R, Gentile V. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1875-83.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197480>
69. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology* 2004;232(1):140-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166319>
70. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian PJ, Stief C, Hricak H, Graser A. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(4):801-14.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185981>
71. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urol Oncol* 2011.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388835>
72. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, (eds.). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.
73. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-74.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>
74. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *Journal of Urology* 2007;177(6):2106-31.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297>
75. Manikandan R, Qazi HA, Philip J, Mistry R, Lamb GH, Woolfenden KA, Cornford PA, Parsons KF. Routine use of magnetic resonance imaging in the management of T(1c) carcinoma of the prostate: is it necessary? *J Endourol* 2007;21(10):1171-4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949319>
76. Nogueira L, Wang L, Fine SW, Pinochet R, Kurta JM, Katz D, Savage CJ, Cronin AM, Hricak H, Scardino PT, Akin O, Coleman JA. Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. *Urology* 2010;75(2):472-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643467>
77. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, Khurana K, Ravizzini GC, Albert PS, Merino MJ, Choyke PL. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255(1):89-99.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308447>
78. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, Cho H, Kawashima A, Tempany-Afdhal CM, Macura KJ, Rosen M, Gerst SR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of

- ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology* 2009;251(1):122-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332850>
79. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *Journal of Urology* 2004;171(6 Pt 1):2122-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770>
80. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int* 2006;76(3):209-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601380>
81. Ishizuka O, Tanabe T, Nakayama T, Kawakami M, Kinebuchi Y, Nishizawa O. Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan. *Int J Urol* 2005;12(8):728-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174046>
82. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(4):788-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>
83. Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun FK, Schlom T, Perrotte P, Huland H, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2006;175(3 Pt 1):939-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587>
84. Chun FK, Briganti A, Graefen M, Montorsi F, Porter C, Scattoni V, Gallina A, Walz J, Haese A, Steuber T, Erbersdobler A, Schlomm T, Ahyai SA, Currlin E, Valiquette L, Heinzer H, Rigatti P, Huland H, Karakiewicz PI. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007;52(2):436-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010505>
85. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605647>
86. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18(19):3352-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013275>
87. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, Leibel S, Scardino PT. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58(3):393-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549487>
88. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12(9):2294-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195484>
89. Soulie M, Aziza R, Escourrou G, Seguin P, Tollon C, Molinier L, Bachaud J, Joffre F, Plante P. Assessment of the risk of positive surgical margins with pelvic phased-array magnetic resonance imaging in patients with clinically localized prostate cancer: a prospective study. *Urology* 2001;58(2):228-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489708>
90. Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, Mukai M, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, Murai M. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 2004;64(1):101-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245944>

91. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SC, Chen HN, Scardino PT. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):743-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498101>
92. Park BK, Kim B, Kim CK, Lee HM, Kwon GY. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(4):534-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17882027>
93. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, Montorsi F, Reske SN, Thalmann GN. The Role of Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Management of Patients with Prostate-Specific Antigen Progression After Radical Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869161>
94. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>
95. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. *TNM-Atlas*. 5th ed. Berlin: Springer; 2011.
96. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *Journal of Urology* 2006;175(3 Pt 1):820-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>
97. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1201-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096410>
98. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *Journal of Urology* 2005;173(1):70-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>
99. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, Bostwick DG. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Res* 1985;45(8):3663-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2410099>
100. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31(1):11-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186379>
101. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1161-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218572>
102. Wernert N, Seitz G, Achtstatter T. Immunohistochemical investigation of different cytokeratins and vimentin in the prostate from the fetal period up to adulthood and in prostate carcinoma. *Pathol Res Pract* 1987;182(5):617-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446293>
103. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, (eds.). *World Health Organisation Classification for Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Pr.; 2004.
104. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(9):1184-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931964>

105. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1997;28(2):143-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023393>
106. Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *Journal of Urology* 1995;154(2 Pt 1):347-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541850>
107. Epstein JI. PSA and PAP as immunohistochemical markers in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):757-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505984>
108. Magi-Galluzzi C, Xu X, Hlatky L, Hahnfeldt P, Kaplan I, Hsiao P, Chang C, Loda M. Heterogeneity of androgen receptor content in advanced prostate cancer. *Mod Pathol* 1997;10(8):839-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267828>
109. Murphy GP, Elgamal AA, Su SL, Bostwick DG, Holmes EH. Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate specific membrane antigen. *Cancer* 1998;83(11):2259-69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9840525>
110. Beach R, Gown AM, De Peralta-Venturina MN, Folpe AL, Yaziji H, Salles PG, Grignon DJ, Fanger GR, Amin MB. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1588-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459625>
111. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993;24(3):298-310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8454275>
112. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2004;17(3):360-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739906>
113. Helpap B, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Muller HA. Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. *Der Urologe Ausg A* 1985;24(3):156-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4012943>
114. Helpap B. Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. *Pathologe* 1998;19(1):42-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9541941>
115. Mostofi FK. Histological typing of prostate tumours. In: Mostofi FK, editor. WHO international histological classification of tumours. 2nd ed. Berlin: Springer; 2002. p. 15-6
116. Helpap B, Egevad L. Modified Gleason grading. An updated review. *Histol Histopathol* 2009;24(5):661-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283673>
117. Renshaw AA. Adequate tissue sampling of prostate core needle biopsies. *Am J Clin Pathol* 1997;107(1):26-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8980363>
118. Brat DJ, Wills ML, Lecksell KL, Epstein JI. How often are diagnostic features missed with less extensive histologic sampling of prostate needle biopsy specimens? *Am J Surg Pathol* 1999;23(3):257-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078914>
119. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;(216):20-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>
120. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical

- prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *Journal of Urology* 2002;167(2 Pt 1):516-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>
121. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, Graefen M, Huland H, Koh H, Shariat SF, Slawin KM, Ohori M. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *Journal of Urology* 2003;170(5):1792-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532778>
  122. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):394-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104304>
  123. Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):563-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757404>
  124. Dhom G, Degro S. Therapy of prostatic cancer and histopathologic follow-up. *Prostate* 1982;3(6):531-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7155986>
  125. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996;20(3):286-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772781>
  126. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12(8):619-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456702>
  127. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2(1):35-49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279811>
  128. Newman AJ, Jr., Graham MA, Carlton CE, Jr., Lieman S. Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: importance of evaluating every chip. *J Urol* 1982;128(5):948-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6184491>
  129. Murphy WM, Dean PJ, Brasfield JA, Tatum L. Incidental carcinoma of the prostate. How much sampling is adequate? *Am J Surg Pathol* 1986;10(3):170-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3513636>
  130. Martino P, Palazzo S, Battaglia M, Lucarelli G, Selvaggi FP. Incidental prostatic cancer: repeat TURP or biopsy? *Urol Int* 2004;73(3):193-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539835>
  131. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;(216):34-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758>
  132. Höfler H. Empfehlungen zur Organ-/Gewebeentnahme und Gewebeasservierung für Forschung und Lehre. *Pathologe* 2004;25(4):259-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164221>
  133. Nationaler Ethikrat. Biobanken für die Forschung. Stellungnahme. Berlin: Nationaler Ethikrat; 2004.
  134. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, Jeyaganth S, Trottier H, Sircar K, Begin LR, Souhami L, Kassouf W, Aprikian A, Tanguay S. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer* 2008;113(2):286-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484590>

135. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(1):126-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860>
136. Shappley WV, III, Kenfield SA, Kasperzyk JL, Qiu W, Stampfer MJ, Sanda MG, Chan JM. Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(30):4980-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720918>
137. Sugimoto M, Shiraishi T, Tsunemori H, Demura T, Saito Y, Kamoto T, Kakehi Y. Pathological findings at radical prostatectomy in Japanese prospective active surveillance cohort. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(10):973-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20534686>
138. Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer* 2007;120(1):170-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17013897>
139. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(32):8165-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278468>
140. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, Stief CG, Schroder F. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55(6):1321-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286302>
141. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5(2):101-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14761814>
142. Parker C. The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: the case for conservative management. *BJU Int* 2005;96(7):952-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225505>
143. Aus G, Robinson D, Rosell J, Sandblom G, Varenhorst E. Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer* 2005;103(5):943-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651057>
144. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997;349(9056):906-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093251>
145. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* 1998;82(2):342-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445192>
146. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, Kattan MW, Monfardini S, Moul JW, Naeim A, Van PH, Saad F, Sternberg CN. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010;106(4):462-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346033>
147. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>

148. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2005;352(19):1977-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698>
149. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;364(18):1708-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>
150. Swindle P, Eastham JA, Otori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093984>
151. Nuttall M, van der MJ, Phillips N, Sharpin C, Gillatt D, McIntosh G, Emberton M. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2145-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538220>
152. Hollenbeck BK, Dunn RL, Miller DC, Daignault S, Taub DA, Wei JT. Volume-based referral for cancer surgery: informing the debate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(1):91-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194909>
153. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>
154. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303499>
155. Dearnaley DP, Hall E, Jackson C, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Gadd J, Warrington A, Bidmead M, Horwich A. Phase III Trial of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: side effects and PSA control. [Abstract]. *Br J Cancer* 2001;85(Suppl 1):15.
156. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>
157. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, Klein EA, Mohideen N, Hurwitz MD, Fraas BA, Roach M, III, Gore EM, Tepper JE. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):3-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850897>
158. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>
159. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499>

160. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(7):1106-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124169>
161. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1310-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493642>
162. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Koper PC. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1151-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414208>
163. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>
164. Zapatero A, Valcarcel F, Calvo FA, Algas R, Bejar A, Maldonado J, Villa S. Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6561-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170164>
165. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1405-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743>
166. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, Lebesque JV. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose escalation trial. *Radiother Oncol* 2010;96(1):13-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227123>
167. Al-Mamgani A, van Putten WL, van der Wielen GJ, Levendag PC, Incrocci L. Dose Escalation and Quality of Life in Patients With Localized Prostate Cancer Treated With Radiotherapy: Long-Term Results of the Dutch Randomized Dose-Escalation Trial (CKTO 96-10 Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1004-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421153>
168. Beckendorf V, Guerif S, Le PE, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1056-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>
169. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, Atkinson C, North J, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, D'Este C. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>
170. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, Duchesne G, Kovacec O, D'Este C. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(11):841-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257791>



171. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez TJ, Pfeffer JR, Lino CC, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
172. Bolla M, Van TG, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, van der KT, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>
173. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(4):800-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>
174. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>
175. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(3):289-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>
176. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(15):2497-504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>
177. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le PE, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5366-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>
178. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, III, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR, Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>
179. Morikawa LK, Roach M, III. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):6-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481721>
180. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (3. Update-Recherche). 2008 [cited: 2011 Jul 05]. Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19\\_Abschluss\\_Protonen-Prostatakarzinom.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf)
181. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Pearson SD, Kuba M, Tramontano A. Brachytherapy & Proton Beam Therapy for treatment of clinically-localized, low-risk prostate cancer. Institute for Clinical and Economic Review. Final Appraisal Document. 2008 Available from: <http://www.icer-review.org/index.php/Download-document/43-Executive-Summary->

[Brachytherapy-and-Proton-Beam-Therapy-for-Treatment-of-Clinically-Localized-Low-Risk-Prostate-Cancer.html](#)

182. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, Hishikawa Y. 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* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832180>
183. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, Raman G, Lau J, Trikalinos TA. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med* 2009;151(8):556-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>
184. Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, Marcus RB, Jr., Mendenhall WM, Nichols RC, Morris CG, Williams CR, Costa J, Henderson R. Early Outcomes from Three Prospective Trials of Image-guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093164>
185. Brada M, Pijls-Johannesma M, De RD. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J* 2009;15(4):319-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672149>
186. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;57(3):263-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104883>
187. D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C, Albert M, Kooy H, Jolesz F, Richie JP. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003;62(6):1063-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665356>
188. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Otheguy J, Rabinowitz R. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4(1):34-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737905>
189. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, Grann A, Gaudin P, Fuks Z, Leibel SA. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):517-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080594>
190. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulas V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009;327945. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730753>
191. Ash D, Flynn A, Battermann J, de RT, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57(3):315-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892>
192. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):789-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386635>
193. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173(5):1562-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>

194. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen Z, Lief JH, Adamovich E. Influence of body mass index on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2005;65(1):95-100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667872>
195. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;57(3):273-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104885>
196. Singh AM, Gagnon G, Collins B, Niroomand-Rad A, McRae D, Zhang Y, Regan J, Lynch J, Dritschilo A. Combined external beam radiotherapy and Pd-103 brachytherapy boost improves biochemical failure free survival in patients with clinically localized prostate cancer: results of a matched pair analysis. *Prostate* 2005;62(1):54-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389809>
197. Jani AB, Feinstein JM, Pasciak R, Kregel S, Weichselbaum RR. Role of external beam radiotherapy with low-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer. *Urology* 2006;67(5):1007-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635512>
198. Valakh V, Kirichenko A, Miller R, Sunder T, Miller L, Fuhrer R. Combination of IG-IMRT and permanent source prostate brachytherapy in patients with organ-confined prostate cancer: GU and GI toxicity and effect on erectile function. *Brachytherapy* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030319>
199. Stock RG, Yalamanchi S, Hall SJ, Stone NN. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *Journal of Urology* 2010;183(2):546-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006854>
200. Koontz BF, Chino J, Lee WR, Hahn CA, Buckley N, Huang S, Kim J, Reagan R, Joyner R, Anscher MS. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2009;8(2):191-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433320>
201. Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, Vargas C, Bertermann H, Rodriguez R, Gustafson G, Altieri G, Gonzalez J. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1322-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029788>
202. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, Eulau S, Gustafson G, Gribble M, Kovacs G. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1048-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001244>
203. Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Budach V, Loening SA. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47(4):441-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774239>
204. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1306-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817332>
205. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):81-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>

206. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J, Kimming B. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol* 2006;182(3):135-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520907>
207. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84(2):114-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>
208. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, Lukka HR, Levine M. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1192-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718316>
209. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, Gustafson GS. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *Journal of Urology* 2004;171(3):1098-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>
210. Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, Spencer W, Goldstein N, Gustafson GS, Krauss DJ, Gonzalez J. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):416-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879929>
211. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, Shiomi H, Imai A, Nakamura S, Shimamoto S, Inoue T. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):675-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020563>
212. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *Journal of Urology* 2002;168(2):514-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>
213. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;49(6):1019-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530933>
214. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68(1):121-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>
215. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, Guillonneau B. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol* 2007;178(1):120-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499306>
216. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, Wawroschek F, Harzmann R. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of < or =10 ng/mL and biopsy Gleason score of < or =6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;97(6):1173-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686707>
217. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007;177(3):916-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>

218. DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute ML. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *Journal of Urology* 2005;173(4):1121-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758719>
219. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2004;172(5 Pt 1):1840-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540734>
220. Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, Klein EA. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology* 2004;63(3):528-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028451>
221. Rebillard X, Soulie M, Chartier-Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, Coulange C. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;101(10):1205-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325057>
222. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. *Eur Urol* 2006;50(5):927-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
223. Warmuth M, Johansson T. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Systematic Review. Decision Support Document Nr. 037. 2010 [cited: 2011 Mae 14]. Available from: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/887/1/DSD\\_37.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/887/1/DSD_37.pdf)
224. Lukka H, Waldron T, Chin J, Mayhew L, Warde P, Winkquist E, Rodrigues G, Shayegan B. High-intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: a Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932728>
225. Netsch C, Pfeiffer D, Gross AJ. Development of bladder outlet obstruction after a single treatment of prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: experience with 226 patients. *J Endourol* 2010;24(9):1399-403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804429>
226. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010;58(4):559-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619958>
227. Shoji S, Nakano M, Nagata Y, Usui Y, Terachi T, Uchida T. Quality of life following high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: a prospective study. *Int J Urol* 2010;17(8):715-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529139>
228. Li LY, Lin Z, Yang M, Gao X, Xia TL, Ding T. Comparison of penile size and erectile function after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer: a prospective pilot study. *J Sex Med* 2010;7(9):3135-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233294>
229. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, Hirano D, Takimoto Y, Kamoto T, Ogawa O, Sumiyoshi Y, Shimazaki J, Kakizoe T. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(12):789-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082219>
230. White WM, Sadetsky N, Waters WB, Carroll PR, Litwin MS. Quality of life in men with locally advanced adenocarcinoma of the prostate: an exploratory analysis using data from the CaPSURE database. *J Urol* 2008;180(6):2409-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930270>

231. Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *Journal of Urology* 2006;176(2):564-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890>
232. Edamura K, Saika T, Senoh T, Koizumi F, Manabe D, Ebara S, Kaku H, Yokoyama T, Abarzua F, Nagai A, Nasu Y, Tsushima T, Kumon H. Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute. *Acta Med Okayama* 2005;59(5):195-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286958>
233. Fletcher SG, Mills SE, Smolkin ME, Theodorescu D. Case-matched comparison of contemporary radiation therapy to surgery in patients with locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):1092-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965872>
234. Hachiya T, Akakura K, Saito S, Shinohara N, Sato K, Harada M, Kato T, Okada K. A retrospective study of the treatment of locally advanced prostate cancer by six institutions in eastern and north-eastern Japan. *BJU Int* 2005;95(4):534-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705075>
235. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006;106(12):2603-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>
236. Saito T, Kitamura Y, Komatsubara S, Matsumoto Y, Sugita T, Hara N. Outcomes of locally advanced prostate cancer: a single institution study of 209 patients in Japan. *Asian J Androl* 2006;8(5):555-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847528>
237. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>
238. Namiki S, Tochigi T, Ishidoya S, Ito A, Numata I, Arai Y. Long-term quality of life following primary treatment in men with clinical stage T3 prostate cancer. *Qual Life Res* 2011;20(1):111-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680687>
239. Amling CL, Leibovich BC, Lerner SE, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, Zincke H. Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. *Semin Urol Oncol* 1997;15(4):215-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9421448>
240. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, Fergany A, Gill I, Kaouk J, Klein EA. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology* 2006;67(6):1253-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678888>
241. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109(7):1273-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165>
242. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW, Jr., Rukstalis DB, Smith JA, Jr., Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>
243. Ham WS, Park SY, Rha KH, Kim WT, Choi YD. Robotic radical prostatectomy for patients with locally advanced prostate cancer is feasible: results of a single-institution study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19(3):329-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19397390>

244. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>
245. Hsu CY, Wildhagen MF, Van Poppel H, Bangma CH. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2010;105(11):1536-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912180>
246. Isorna Martinez de la Riva, Belon Lopez-Tomasety J, Marrero DR, Alvarez CE, Santamaria BP. Prostatectomia radical como monoterapia en el cancer de prostata localmente avanzado T3a: 12 anos de seguimiento. *Arch Esp Urol* 2004;57(7):679-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>
247. Mearini L, Zucchi A, Costantini E, Bini V, Nunzi E, Porena M. Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced NOMO prostate cancer. *Urol Int* 2010;85(2):166-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558980>
248. Patel VR, Palmer KJ, Coughlin G, Samavedi S. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. *J Endourol* 2008;22(10):2299-305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837657>
249. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, Lowe BA, Haas G, Carroll PR, Osswald MB, DeVERE WHIT, Thompson IM, Jr., Crawford ED. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109. *J Urol* 2002;168(5):2016-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394698>
250. Sciarra A, Gentile V, Voria G, Mariotti G, Seccareccia F, Pastore A, Di Silverio F. Role of radical retropubic prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer: the influence of Gleason score 8-10. *Urol Int* 2003;70(3):186-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660455>
251. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38(4):372-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025373>
252. Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, Vaessen C, Renard-Penna R, Misrai V, Bitker MO, Chartier-Kastler E, Richard F, Cussenot O, Roupret M. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int* 2009;103(9):1173-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040530>
253. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(5):950-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950521>
254. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007;69(6):1170-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>
255. Van Poppel H, Vekemans K, Da PL, Bono A, Kliment J, Montironi R, Debois M, Collette L. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006;42(8):1062-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>
256. Bolla M, de Reijke TM, van Tienhoven G, Van Den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Pierart M, Mauer ME, Collette L. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2009;360(24):2516-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>

257. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1243-52.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483335>
258. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS, Harel F. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *Journal of Urology* 2004;171(3):1137-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767287>
259. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. 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>
260. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(6):1085-91.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133327>
261. Tyrrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P, Armstrong J, Morris C. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiother Oncol* 2005;76(1):4-10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145740>
262. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *Journal of Urology* 2006;176(2):544-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813885>
263. See WA, Tyrrell CJ. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132 Suppl 1:S7-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>
264. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):9-17.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>
265. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fossa SD. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>
266. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):540-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493624>
267. Roach M, III, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>
268. Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, Vaccaro V, Milella M, Nistico C, Ruggeri EM, Sperduti I, Bracarda S, Pinnaro P, Lanzetta G, Muti P, Cognetti F, Carlini P. Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer* 2010;10:675.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143897>



269. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, Pinnaro P, Terzoli E, Cognetti F, Carlini P. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115(15):3446-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484790>
270. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1415-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952647>
271. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, Incrocci L, Lebesque JV. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):980-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495377>
272. Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, Sause WT, Perez CA, Zininger M, Martz K. Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate--analysis of RTOG 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(3):345-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3514555>
273. Asbell SO, Martz KL, Shin KH, Sause WT, Doggett RL, Perez CA, Pilepich MV. Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06, a phase III study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):769-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531360>
274. Deger S, Boehmer D, Turk I, Roigas J, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Dinges S, Budach V, Loening SA. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002;41(4):420-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074814>
275. Kalkner KM, Wahlgren T, Ryberg M, Cohn-Cedermark G, Castellanos E, Zimmerman R, Nilsson J, Lundell M, Fowler J, Levitt S, Hellstrom M, Nilsson S. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. *Acta Oncol* 2007;46(7):909-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917823>
276. Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *Journal of Urology* 2002;167(4):1681-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>
277. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol* 1997;158(5):1891-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334624>
278. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636783>
279. Chin JL, Ng CK, Touma NJ, Pus NJ, Hardie R, Abdelhady M, Rodrigues G, Radwan J, Venkatesan V, Moussa M, Downey DB, Bauman G. Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C-T3B prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11(1):40-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579613>
280. Cohen JK, Miller RJ, Jr., Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71(3):515-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342200>
281. Tilly W, Gellermann J, Graf R, Hildebrandt B, Weissbach L, Budach V, Felix R, Wust P. Regional hyperthermia in conjunction with definitive radiotherapy against recurrent or locally advanced prostate cancer T3 pN0 M0. *Strahlenther Onkol* 2005;181(1):35-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660191>
282. Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, Marciari N, Pioli F, Giri MG, Benecchi PL, Comunale L, Porcaro AB. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally

- advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. *Int J Hyperthermia* 2007;23(5):451-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701536>
283. Algan O, Fosmire H, Hynynen K, Dalkin B, Cui H, Drach G, Stea B, Cassady JR. External beam radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89(2):399-403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918172>
284. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da PL, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>
285. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol* 2008;180(6):2453-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930488>
286. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
287. van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, van Cangh P, Vekemans K, Da PL, Bosset JF, Kurth KH, Schroder FH, Collette L. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4178-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878474>
288. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stockle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kalble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(18):2924-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>
289. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296(19):2329-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>
290. Collette L, Van Poppel H, Bolla M, van Cangh P, Vekemans K, Da PL, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, Pierart M. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). *Eur J Cancer* 2005;41(17):2662-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16223581>
291. Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE, Pisansky TM, Alexander EE, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *Journal of Urology* 2000;163(4):1178-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737490>
292. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. *Cancer* 2006;106(12):2531-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700035>
293. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>

294. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *Journal of Urology* 2003;169(3):849-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>
295. Catalona WJ, Miller DR, Kavoussi LR. Intermediate-term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1988;140(3):540-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3411669>
296. Aristizabal SA, Steinbronn D, Heusinkveld RS. External beam radiotherapy in cancer of the prostate. The University of Arizona experience. *Radiother Oncol* 1984;1(4):309-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6505267>
297. Bagshaw MA, Pistenma DA, Ray GR, Freiha FS, Kempson RL. Evaluation of extended-field radiotherapy for prostatic neoplasm: 1976 progress report. *Cancer Treat Rep* 1977;61(2):297-306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/872133>
298. Higgins GS, McLaren DB, Kerr GR, Elliott T, Howard GC. Outcome analysis of 300 prostate cancer patients treated with neoadjuvant androgen deprivation and hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):982-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750310>
299. Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, Kwan W, McKenzie M, Morris J, Pai H, Tyldesley S, Wu J. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):59-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697421>
300. McGowan DG. The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(10):1333-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7319858>
301. Nakamura K, Mizowaki T, Imada H, Karasawa K, Uno T, Onishi H, Nihei K, Sasaki S, Ogura M, Akimoto T. External-beam radiotherapy for localized or locally advanced prostate cancer in Japan: a multi-institutional outcome analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(3):200-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304950>
302. Pan CC, Kim KY, Taylor JM, McLaughlin PW, Sandler HM. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1139-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128113>
303. Ploysongsang SS, Aron BS, Shehata WM. Radiation therapy in prostate cancer: whole pelvis with prostate boost or small field to prostate? *Urology* 1992;40(1):18-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1621308>
304. Rosen E, Cassady JR, Connolly J, Chaffey JT. Radiotherapy for prostate carcinoma: the JCRT experience (1968-1978). II. Factors related to tumor control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(4):723-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3980269>
305. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M, III. Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1055-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869229>
306. Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ. Stage C adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer* 1987;60(7):1489-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3113715>
307. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90(6):561-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230618>

308. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, Chin J, Chatterjee S. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2003;170(3):791-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913699>
309. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Eur Urol* 2000;38(6):706-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111188>
310. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006018.
311. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>
312. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, Heckl W, Jellinghaus W, Riedmiller H, Noack B, Hinke A, Froehner M. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45(3):267-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036669>
313. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
314. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):821-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315996>
315. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Kylmala T, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Armstrong J. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(6):441-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130095>
316. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de RT, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
317. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79(2):235-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
318. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985;57(6):724-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>
319. Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.

320. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Journal of Urology* 2000;163(6):1743-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>
321. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2007;99(6):1383-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346269>
322. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003506.
323. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *Journal of Urology* 2001;165(4):1146-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>
324. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3973-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
325. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003;61(2):365-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597949>
326. Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>
327. Foster LS, Jajodia P, Fournier G, Jr., Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1993;149(5):1024-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>
328. Fowler JE, Jr., Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1995;153(3 Pt 2):1011-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>
329. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid HP, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2009.
330. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007;110(7):1417-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>
331. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046649>
332. Jerezek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;84(2):197-215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532494>
333. Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP, Catalona WJ. Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(1):88-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400368>

334. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2035-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>
335. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):972-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954710>
336. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Hocht S, Miller K, Siegmann A, Schostak M, Neumann K, Hinkelbein W. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1009-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>
337. Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, Panzarella T, Catton P, McLean M, Milosevic M. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2001;59(1):51-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295206>
338. Coetzee LJ, Hars V, Paulson DF. Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology* 1996;47(2):232-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607240>
339. Garg MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S, Velasco J, Pontes E, Wood DP, Jr., Porter AT, Forman JD. Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. *Urology* 1998;51(6):998-1002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609639>
340. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, Park J, Althausen A, Heney NM, Shipley WU. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):731-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240639>
341. Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, Leibel SA. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):327-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308935>
342. Heidenreich A, Richter S, Thuer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010;57(3):437-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>
343. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(3):640-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508188>
344. Berge V, Baco E, Karlsen SJ. A prospective study of salvage high-intensity focused ultrasound for locally radiorecurrent prostate cancer: early results. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44(4):223-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350272>
345. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, Scott R, Illing R, Freeman A, Allen C, Emberton M. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int* 2008;102(7):786-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564135>
346. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, Middleton R, Sharp SA, Smith TJ, Talcott J, Taplin M, Vogelzang NJ, Wade JL, III, Bennett CL, Scher HI. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate

- cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(12):1596-605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>
347. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4(4):196-203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497018>
348. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170>
349. Miller K, Borgermann C, Thuroff J, Albers P, Wirth M. Therapeutic options for hormone-refractory prostate cancer. *Der Urologe Ausg A* 2006;45(5):580, 582-5.
350. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943832>
351. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, Nesrallah L, Srougi M. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol* 2000;26:276-82.
352. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *Journal of Urology* 1995;153(6):1946-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538601>
353. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, Aaronson N, de PL, Collette L. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19(1):62-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134196>
354. Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *Journal of Urology* 1981;126(3):372-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7277602>
355. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994;12(9):1868-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710>
356. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *Journal of Urology* 1993;149(3):607-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679759>
357. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Journal of Urology* 2006;175(1):27-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406864>
358. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hershey D, Gordon R, . Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1456-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3047336>

359. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1566-72.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687666>
360. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994;43(3):408-10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7510915>
361. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15(1):382-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996165>
362. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167-72.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130>
363. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Jr., Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>
364. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, Protheroe A, Mithal N, Mills R, Beard R, Wilson P, Tranter N, O'Brien N, McFaul S, Oliver T. A multi-centre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol. *Br J Cancer* 2011;104(4):620-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285990>
365. Smith DC. Secondary hormonal therapy. *Semin Urol Oncol* 1997;15(1):3-12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050134>
366. Miller K, Becker K, Finke F, Geiges G, Gockel-Beining B, Hossfeld DK, Miller K, Osieka R, Russel C, Tesch H, Weissbach L, Wirth M, Wolff JM. Interdisziplinäre Therapieempfehlungen zur Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. *Aktuelle Urol* 2006;37(3):201-4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733822>
367. Tannock IF, de WR, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>
368. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(2):242-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>
369. Winquist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer* 2006;6:112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670021>
370. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>
371. Fossa SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, Urnes T, Dahl AA, Veenstra M, Sandstad B. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in



- androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007;52(6):1691-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441>
372. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):620-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
373. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol* 2005;75(3):258-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>
374. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>
375. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>
376. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005;4(1):31-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992459>
377. Honnens de Lichtenberg M, Miskowiak J, Rolff H. Hormonal treatment of obstructed kidneys in patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1993;71(3):313-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8477317>
378. Michigan S, Catalona WJ. Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: response to endocrine and radiation therapy. *J Urol* 1977;118(5):733-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/916091>
379. Feng MI, Bellman GC, Shapiro CE. Management of ureteral obstruction secondary to pelvic malignancies. *J Endourol* 1999;13(7):521-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569528>
380. Yossepowitch O, Lifshitz DA, Dekel Y, Gross M, Keidar DM, Neuman M, Livne PM, Baniel J. Predicting the success of retrograde stenting for managing ureteral obstruction. *J Urol* 2001;166(5):1746-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586215>
381. Ganatra AM, Loughlin KR. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents. *Journal of Urology* 2005;174(6):2125-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280741>
382. Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at 2 institutions. *Journal of Urology* 1989;142(2 Pt 1):277-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746744>
383. Harris MR, Speakman MJ. Nephrostomies in obstructive uropathy; how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(1):42-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402089>
384. Vernia P, Fracasso PL, Casale V, Villotti G, Marcheggiano A, Stigliano V, Pinnaro P, Bagnardi V, Caprilli R. Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial. *Lancet* 2000;356(9237):1232-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072942>
385. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Foppiano F, Vitale V. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal

- radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study. *Strahlenther Onkol* 2003;179(7):464-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835883>
386. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Tumorschmerzen. 2007 [cited: 2011 Mae 24]. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Tumorschmerzen.pdf>
387. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE, Jr., Cross JT, Jr., Owens DK, Dallas P, Dolan NC, Forcica MA, Halasyamani L, Hopkins RH, Jr., Shekelle P. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148(2):141-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195338>
388. Leitliniengruppe Hessen. Palliativversorgung. Hausärztliche Leitlinie. Leitliniengruppe Hessen; 2009.
389. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung. München: Zuckschwerdt; 2008.
390. MacDonald R, Fink HA, Huckabay C, Monga M, Wilt TJ. Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review of effectiveness. *BJU Int* 2007;100(1):76-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433028>
391. Manassero F, Traversi C, Ales V, Pistolesi D, Panicucci E, Valent F, Selli C. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial. *Neurourol Urodyn* 2007;26(7):985-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487874>
392. Zippe CD, Pahlajani G. Penile rehabilitation following radical prostatectomy: role of early intervention and chronic therapy. *Urol Clin North Am* 2007;34(4):601-18, viii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983900>
393. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(4):924-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
394. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, Stubinger JH, Portillo FJ, Junemann KP. Erektionsstatus nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie. Nächtliche Früherektion als Parameter der postoperativen organisch-erektilen Integrität. *Der Urologe Ausg A* 2005;44(5):521-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726311>
395. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, Hautmann S, Junemann KP. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil. *BJU Int* 2008;101(10):1279-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284406>
396. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109(3):536-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>
397. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *Journal of Urology* 2005;173(2):533-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643240>
398. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *Journal of Urology* 2004;172(3):920-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>

399. Echlin KN, Rees CE. Information needs and information-seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2002;25(1):35-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838718>
400. Carlson LE, Ottenbreit N, St PM, Bultz BD. Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. *Cancer Nurs* 2001;24(3):231-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409068>
401. Lavery JF, Clarke VA. Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment. *Health Med* 1999;4:289-302.
402. Kornblith AB, Herr HW, Ofman US, Scher HI, Holland JC. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. The value of a data base in clinical care. *Cancer* 1994;73(11):2791-802. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194021>
403. Steginga SK, Occhipinti S, Dunn J, Gardiner RA, Heathcote P, Yaxley J. The supportive care needs of men with prostate cancer (2000). *Psychooncology* 2001;10(1):66-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180578>
404. Feldman-Stewart D, Brundage MD, Hayter C, Groome P, Nickel JC, Downes H, Mackillop WJ. What questions do patients with curable prostate cancer want answered? *Med Decis Making* 2000;20(1):7-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>
405. Crawford ED, Bennett CL, Stone NN, Knight SJ, DeAntoni E, Sharp L, Garnick MB, Porterfield HA. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology* 1997;50(3):366-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>
406. da Silva FC, Fossa SD, Aaronson NK, Serbouti S, Denis L, Casselman J, Whelan P, Hetherington J, Fava C, Richards B, Robinson MR. The quality of life of patients with newly diagnosed M1 prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer* 1996;32A(1):72-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695246>
407. Davison BJ, Goldenberg SL, Gleave ME, Degner LF. Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(1):107-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515988>
408. Voerman B, Visser A, Fischer M, Garssen B, van Andel G, Bensing J. Determinants of participation in social support groups for prostate cancer patients. *Psychooncology* 2007;16(12):1092-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278186>
409. Roesch SC, Adams L, Hines A, Palmores A, Vyas P, Tran C, Pekin S, Vaughn AA. Coping with prostate cancer: a meta-analytic review. *J Behav Med* 2005;28(3):281-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015462>
410. Gray RE, Fitch M, Phillips C, Labrecque M, Fergus K. To tell or not to tell: patterns of disclosure among men with prostate cancer. *Psychooncology* 2000;9(4):273-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960925>
411. Gray RE, Fitch M, Davis C, Phillips C. Interviews with men with prostate cancer about their self-help group experience. *J Palliat Care* 1997;13(1):15-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105153>