

# Doporučené postupy pro časnou detekci, diagnostiku a léčbu jednotlivých stádií karcinomu prostaty

Adaptovaný doporučený postup

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018.  
AWMF-Register-Nummer 043/0220

1

Autoři: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc. – garant; prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.; prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.; doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D.; Prof. MUDr. Karel Odrážka, CSc.; doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D. – pracovní tým; PhDr. Petra Bůřilová, BBA; MUDr. Jiří Bůřil – metodický tým

Verze: 3.01

Datum: 13. 2. 2020

## Základní informace o KDP

**Administrativní číslo:** KDP-AZV-12-ČUS

**Název:** Doporučené postupy pro časnou detekci, diagnostiku a léčbu jednotlivých stádií karcinomu prostaty

### Kategorie/ typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

### Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
C61	Karcinom prostaty

2

**Klíčová slova (MeSH):** Prostate cancer; localized; metastatic; diagnostics; treatment; outcomes; survival

### Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.	
Pracovní tým	prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D. prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D. prof. MUDr. Karel Odrážka, CSc. doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.	
Metodický tým	PhDr. Petra Bůřilová, BBA MUDr. Jiří Bůřil	

**Členové panelu:**

Jméno	Specializace	Podpis

**Datum podání návrhu:** 1. 11. 2018

**Předpokládaný termín dokončení:** 31. 8. 2019

**Předpokládaný termín schválení MZ:**

**Doporučený termín aktualizace:** 2021

**Předložil garant (jméno, podpis):** prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

## Obsah

---

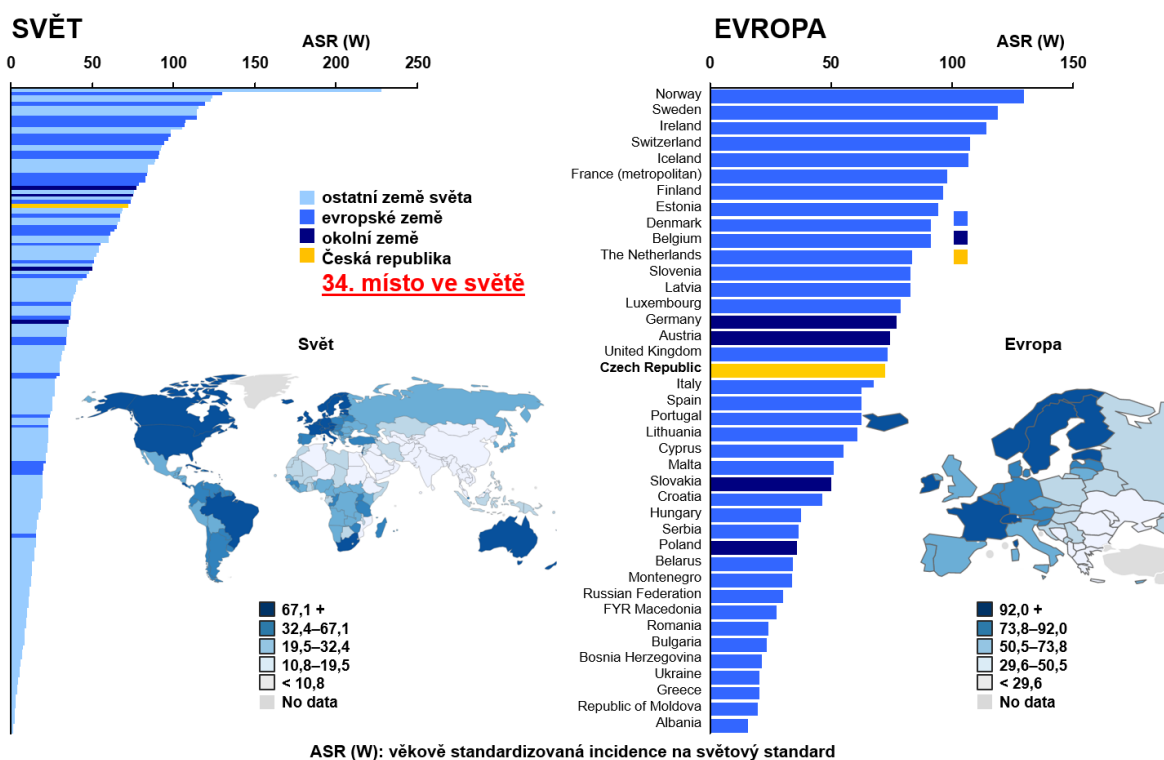
Východiska.....	5
Guideline (klinické) otázky/oblasti .....	12
Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO .....	12
Vyhledávání existujících relevantních KDP.....	16
Kritické hodnocení existujících KDP .....	17
Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP .....	19
Doporučení.....	23
1. Rizikové faktory .....	23
2. Časný záchyt .....	25
3. Diagnostika a rozdělení do stádií .....	27
4. Terapie nemetastatického karcinomu prostaty .....	40
5. Diagnostika a léčba relapsu nebo metastatického karcinomu prostaty .....	59
6. Rehabilitace a následná dispenzarizace .....	75
7. Psychosociální aspekty a kvalita života .....	80
8. Indikátory kvality .....	82
Informace pro pacienty .....	89
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení .....	101
Doporučení pro zdravotní politiku .....	101
Doporučení pro další výzkum .....	103
Další doplňující informace .....	103
Seznam použité literatury a zdrojů .....	104
Přílohy.....	143

4

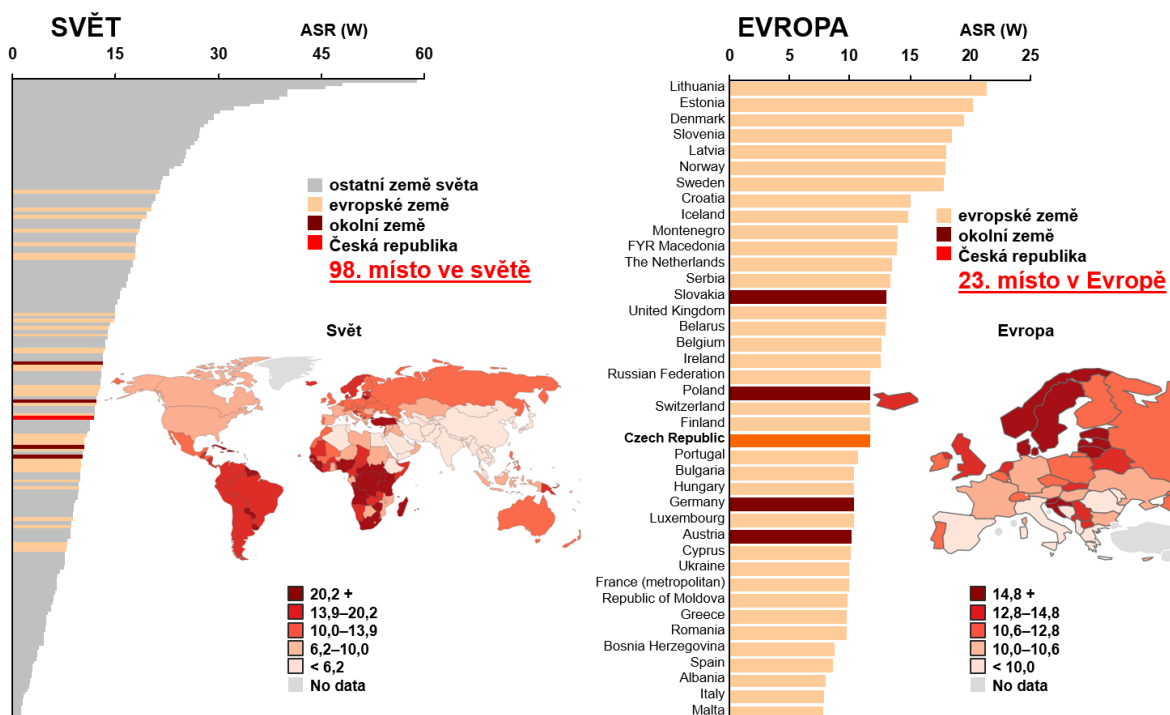
## Východiska

Rakovinou prostaty (dg. C61 v mezinárodní klasifikaci nemocí MKN) v roce 2016 bylo v ČR nově diagnostikováno 7 305 pacientů (8,4 % všech malignit), v tomtéž roce 2016 zemřelo 1 421 osob v souvislosti se ZN prostaty (5,2 % všech malignit). Mezinárodní studie ukazují míru prevalence mezi 70/100.000 (afroameričtí muži) a 14/100.000 (řečtí muži) ve věkové skupině 60–70 let. Věkově standardizovaný výskyt karcinomu prostaty se celosvětově liší. V Evropě se rozděluje sever-jih. Ve Švédsku dosahuje věkově standardizovaný výskyt 175,2 pacientů/100 000 mužů, v Německu 107,1 pacientů/100 000 mužů a v Řecku je postiženo 34,2 pacientů/100 000 mužů. Z celosvětového hlediska je nejvyšší incidence hlášena ze Spojených států (124,8/100 000), zejména u afroamerických mužů (185,4/100 000). Graf 1 prezentuje incidenci dg. C61 v mezinárodním srovnání a graf 2 mortalitu dg. C61 v mezinárodním srovnání [1].

5



Graf 1 – Incidence dg. C61 v mezinárodním srovnání



Graf 2 – Mortalita C61 v mezinárodním srovnání

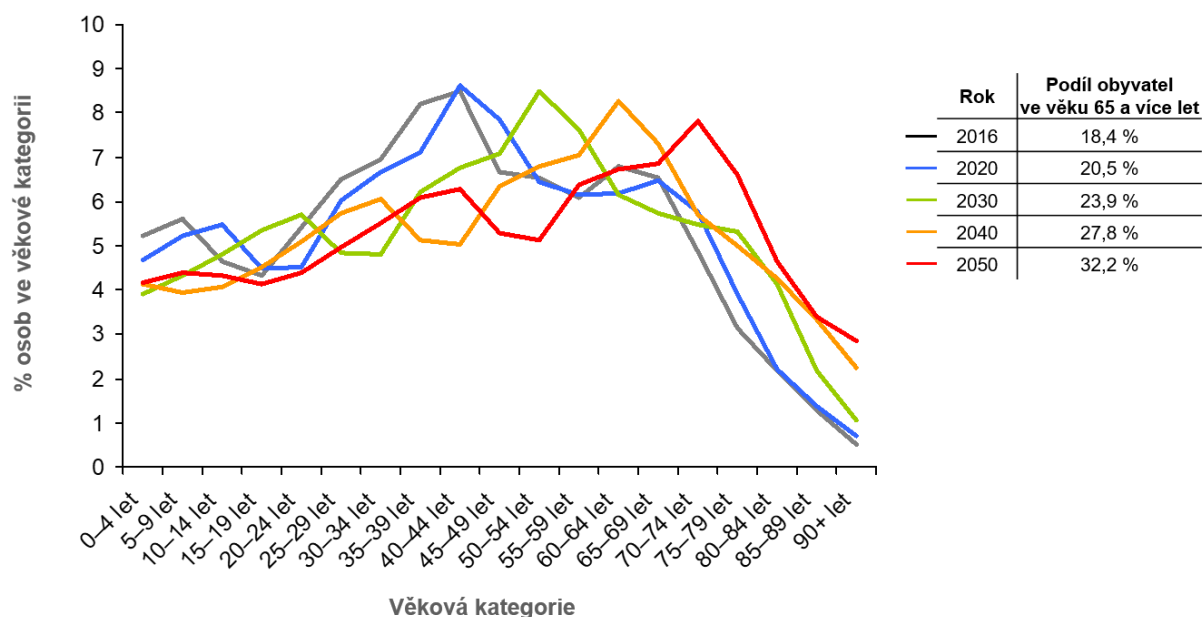
6

Celkově je asi 40 % mužské populace v západních industrializovaných zemích v průběhu svého života vystaveno riziku vzniku karcinomu prostaty, u pouze asi 10 % z nich se onemocnění stává symptomatickým a pouze 3 % v jeho důsledku umírají. Rozdíl mezi incidencí a mortalitou karcinomu prostaty se v současné době zvyšuje. Průměrná délka života mužů, kteří zemřou na karcinom prostaty, je pravděpodobně vyšší než průměrná délka života mužů, kteří zemřou na jiné příčiny. Vliv jiných onemocnění (komorbidit) na přežití ve všech věkových skupinách je úměrně větší, než vliv samotného karcinomu prostaty [2].

Pro vypracování tohoto doporučení byla níže použita jako podklad analýza, která se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR) sbíraná v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů.

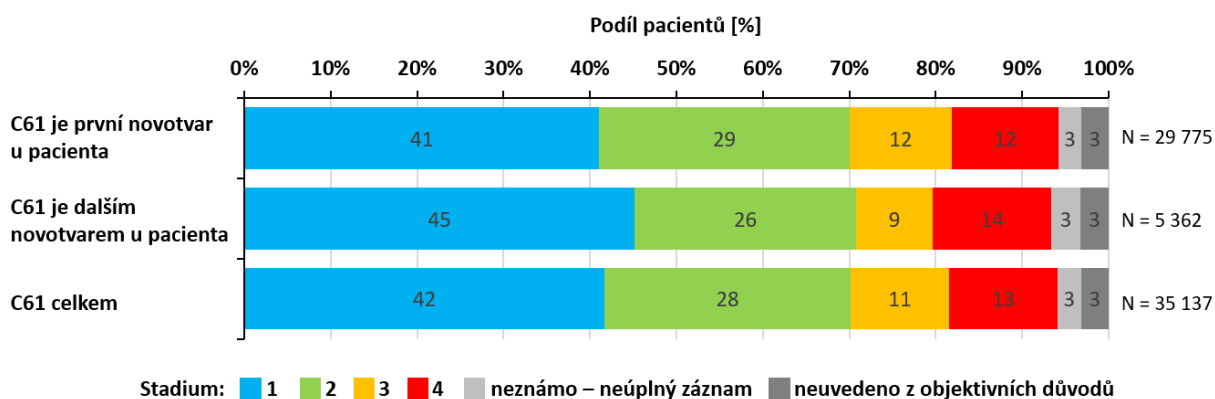
Počet nově diagnostikovaných ZN prostaty (dg. C61) zachycených jako další novotvar u pacienta v čase roste. V letech 2012–2016 bylo ČR ročně diagnostikováno průměrně 1 066 (15,2 %) ZN prostaty jako další novotvar po jiném předchozím novotvaru z celkového průměrného počtu 7 027 nově diagnostikovaných ZN prostaty. Věk pacientů, u kterých je ZN prostaty (dg. C61) zachycen jako další novotvar u pacienta, je vyšší (medián 72 let) než u pacientů, u kterých je dg. C61 zachycený jako první novotvar (medián 68 let). Ve věkové struktuře obyvatelstva v ČR jsou výrazné výkyvy. Nejvíce zastoupenou věkovou kategorií obyvatel ČR je skupina v produktivním věku 35–44 let, naopak

nejméně čtenu je, vedle obyvatel ve věku 70 a více let, skupina dětí a adolescentů ve věku 10–19 let, viz graf 3.



Graf 3 – Současné a předpokládané věkové složení obyvatelstva České republiky

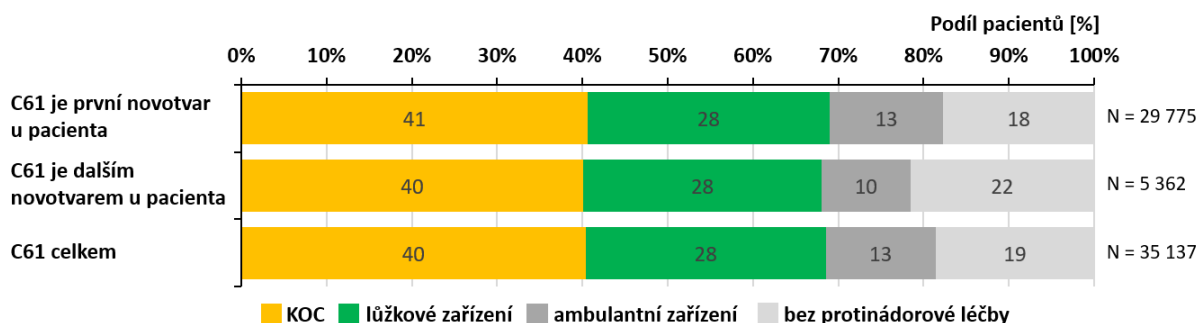
7 Podíl stadia 1 je u pacientů, u kterých je ZN prostaty (dg. C61) zachycen jako další novotvar u pacienta, vyšší (45 %) než u pacientů, u kterých je dg. C61 zachycený jako první novotvar (41 %), viz graf 4.



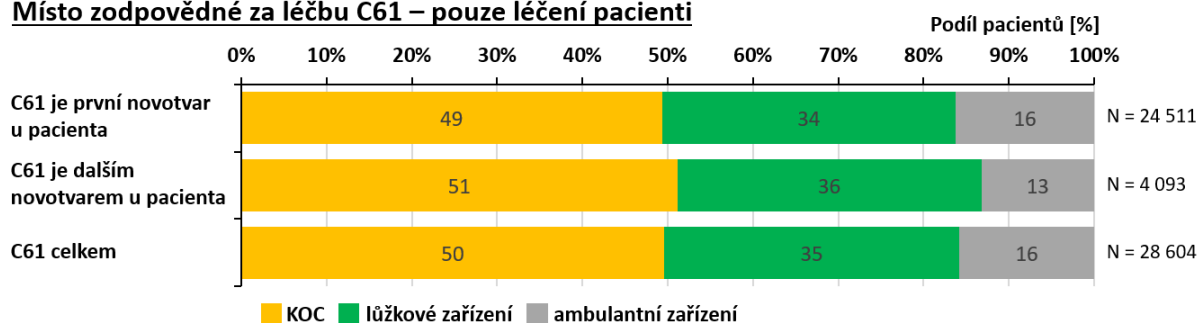
Graf 4 – Stadium ZN prostaty (C61) podle pořadí C61 u pacienta v období 2012–2016

Mezi místy stanovení diagnózy je podíl KOC u pacientů, u kterých je ZN prostaty (dg. C61) zachycen jako další novotvar u pacienta, vyšší (41 %) než u pacientů, u kterých je dg. C61 zachycený jako první novotvar (34 %). Mezi místy léčby je podíl KOC u pacientů, u kterých je ZN prostaty (dg. C61)

zachycen jako další novotvar u pacienta, mírně vyšší (51 %) než u pacientů, u kterých je dg. C61 zachycený jako první novotvar (49 %), viz graf 5.



#### Místo zodpovědné za léčbu C61 – pouze léčení pacienti



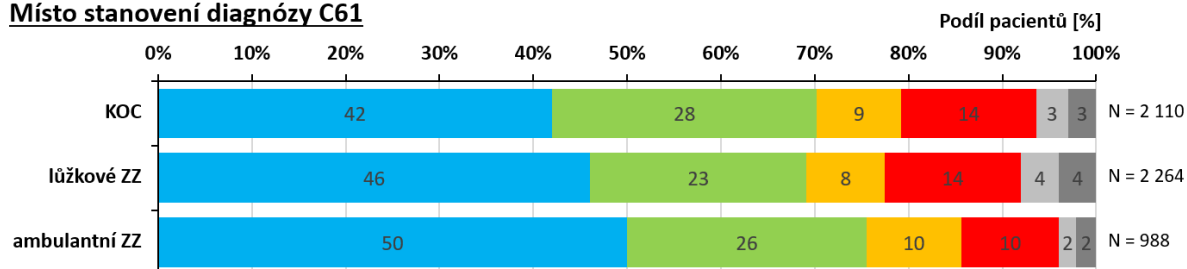
8 Graf 5 – Léčba ZN prostaty (dg. C61) podle pořadí dg. C61 u pacienta v období 2012–2016

U pacientů s dg. C61 jako dalším novotvarem po jiném předchozím novotvaru je nejnižší podíl stadia 1 diagnostikován a léčen v KOC (42 resp. 39 % pacientů), vyšší podíl je v jiných lůžkových zařízeních (diagnostikováno 46 %, léčeno 41 % pacientů ve stadiu 1) a nejvyšší podíl v ambulantních zařízeních (diagnostikováno 50 %, léčeno 48 % pacientů ve stadiu 1), viz graf 6.

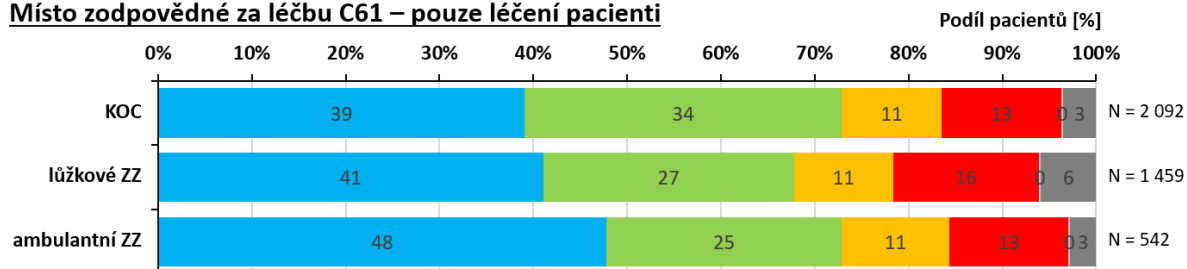


Stadium: 1 2 3 4 neznámo – neúplný záznam neuvedeno z objektivních důvodů

### Místo stanovení diagnózy C61



### Místo zodpovědné za léčbu C61 – pouze léčení pacienti



Graf 6 – Místo diagnostiky/léčby a stadium ZN prostaty (dg. C61) u pacientů s dg. C61 jako dalším novotvarem v období 2012–2016

V rámci populační predikce uvádíme predikované počty pravděpodobně protinádorově léčených pacientů s karcinomem prostaty v roce 2019, viz tabulka 1.

Tabulka č. 1 – Vývoj záchytu klinických stadií ZN prostaty (C61) v ČR

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	N = 5 254	N = 5 456	N = 6 307	N = 6 950	N = 7 083	N = 7 017	N = 6 982	N = 6 728	N = 7 151	N = 7 436	N = 7 875
<b>Stadium 1</b>	1 718 (32,7 %)	1 854 (34,0 %)	2 254 (35,7 %)	2 544 (36,6 %)	2 952 (41,7 %)	2 835 (40,4 %)	2 812 (40,3 %)	2 740 (40,7 %)	2 987 (41,8 %)	3 298 (44,4 %)	3 445 (43,7 %)
<b>Stadium 2</b>	1 438 (27,4 %)	1 617 (29,6 %)	1 956 (31,0 %)	2 347 (33,8 %)	2 041 (28,8 %)	2 145 (30,6 %)	2 071 (29,7 %)	1 943 (28,9 %)	1 958 (27,4 %)	1 989 (26,7 %)	2 019 (25,6 %)
<b>Stadium 3</b>	614 (11,7 %)	718 (13,2 %)	858 (13,6 %)	898 (12,9 %)	926 (13,1 %)	832 (11,9 %)	844 (12,1 %)	785 (11,7 %)	854 (11,9 %)	734 (9,9 %)	735 (9,3 %)
<b>Stadium 4</b>	828 (15,8 %)	839 (15,4 %)	913 (14,5 %)	903 (13,0 %)	910 (12,8 %)	865 (12,3 %)	878 (12,6 %)	882 (13,1 %)	935 (13,1 %)	894 (12,0 %)	910 (11,6 %)
<b>Neznámo – neúplný záznam</b>	447 (8,5 %)	317 (5,8 %)	237 (3,8 %)	165 (2,4 %)	157 (2,2 %)	138 (2,0 %)	206 (3,0 %)	172 (2,6 %)	172 (2,4 %)	201 (2,7 %)	312 (4,0 %)
<b>Neznámo – objektivní důvody</b>	209 (4,0 %)	111 (2,0 %)	89 (1,4 %)	93 (1,3 %)	97 (1,4 %)	202 (2,9 %)	171 (2,4 %)	206 (3,1 %)	245 (3,4 %)	320 (4,3 %)	454 (5,8 %)

Dále v souvislosti s regionální predikcí incidence a prevalence uvádíme prediktivní modely.

10

Tabulka č. 2 – INCIDENCE<sup>1</sup> v roce 2019

Karcinom prostaty (C61)	Predikované hodnoty pro rok 2019	
	Incidence <sup>1</sup>	(90 % interval spolehlivosti)
Stadium I+II	<b>5772</b>	(5433; 6110)
Stadium III	<b>689</b>	(609; 768)
Stadium IV	<b>936</b>	(850; 1021)
Klinické stadium neznámo <sup>2</sup>	<b>609</b>	(453; 766)
<b>CELKEM</b>	<b>8006</b>	(7345; 8665)

<sup>1</sup> Hodnota shrnuje celkovou incidenci nádorového onemocnění včetně dalších nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů.

Tabulka č. 3 – PREVALENCE<sup>2</sup> v roce 2019

Karcinom prostaty (C61)	Predikované hodnoty pro rok 2019	
	Prevalence	(90 % interval spolehlivosti)
Stadium I+II	<b>54 410</b>	(54 026; 54 794)
Stadium III	<b>8437</b>	(8286; 8588)
Stadium IV	<b>5578</b>	(5455; 5701)
Klinické stadium neznámo <sup>1</sup>	<b>4323</b>	(4215; 4431)
<b>CELKEM</b>	<b>72 748</b>	(72 304; 73 192)

Prediktivní model byl aktualizován s využitím aktuálních dat z Národního onkologického registru (NOR) ČR, pro určená stadia model zohledňuje vývoj incidence v recentním období.

<sup>2</sup>Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčení pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem. Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný. Záznamy bez uvedeného stadia nejsou dále započítávány do očekávaného počtu pacientů s protinádorovou léčbou.

Prevalence zahrnuje všechny pacienty v průběhu roku (intervalová prevalence).

## Guideline (klinické) otázky/oblasti

---

Klinický doporučený postup se zabývá komplexním přístupem k nemocnému s karcinomem prostaty a je zaměřen na 8 níže uvedených guideline (klinických) oblastí:

1. Rizikové faktory
2. Časný záchyt
3. Diagnostika a rozdělení do stádií
4. Terapie nemetastatického karcinomu prostaty
5. Diagnostika a léčba relapsu nebo metastatického karcinomu prostaty
6. Rehabilitační a následná péče
7. Psychosociální aspekty a kvalita života
8. Indikátory kvality

## Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

---

Primární vylučovací a zahrnující kritéria byla formulována pomocí nástroje PICO pro jednotlivé guideline (klinické) oblasti:

### 12 1. **Rizikové faktory**

P: pacienti s karcinomem prostaty s konkrétními rizikovými faktory (věk, rodinná predispozice)

I: substituce testosteronu, prevence (PSA a DRE) a výživa

C: srovnání výsledků definovaných skupin

O: snížení četnosti detekce karcinomu prostaty a pre-kanceróz, komplikace, kvalita života

### 2. **Časný záchyt**

P: muži starší 45 let s předpokládanou délkou života > 10 let

I: diagnostika karcinomu prostaty pomocí PSA a DRE (interval vyšetření založen na stávající hodnotě PSA a na věku pacienta)

C: ostatní běžně dostupné diagnostické metody (biopsie prostaty)

O: časný záchyt karcinomu prostaty a pre-kanceróz

### 3. **Diagnostika a rozdělení do stádií**

P: všichni pacienti s podezřením na karcinom prostaty

I: všechna opatření prováděná před stanovením primární histologické diagnózy (biopsie prostaty, transrektální ultrazvukové vyšetření, kontrastní ultrazvukové vyšetření, ultrazvuková elastografie, „Histoscanning“, MRI prostaty)

C: srovnání výsledků diagnostických metod

O: stanovení klinické kategorie T a grading nádoru dle Gleasonova skóre

#### **4. *Terapie nemetastatického karcinomu prostaty***

P: pacienti s lokalizovaným, klinicky nemetastatickým karcinomem prostaty

I: zahájení časně lokální terapie s kurativním záměrem, aktivní dohled („active surveillance“) a dlouhodobé sledování se symptomatickou sekundární terapií („watchful waiting“)

C: ostatní běžně dostupné léčebné postupy

O: efektivita terapie, délka přežití, komplikace, kvalita života

#### **5. *Diagnostika a léčba relapsu nebo metastatického karcinomu prostaty***

P: všichni pacienti s relapsem nebo metastatickým karcinomem prostaty

I: vyšetření PSA

C: ostatní běžně dostupné léčebné postupy

O: SRT, androgen deprivace, léčba radium-223, chemoterapie, hormonální terapie, steroidy

#### **6. *Rehabilitační a následná péče***

P: všichni pacienti po kurativní léčbě

I: rehabilitace, léčba po-radiačních dysfunkcí

C: ostatní běžně dostupné léčebné postupy

O: obnovení účasti v normálním společenském životě, obnovení schopnosti pracovat (resocializace)

#### **7. *Psychosociální aspekty a kvalita života***

P: všichni pacienti podstupující jakoukoliv léčbu karcinomu prostaty

I: informovanost o všech relevantních léčebných možnostech, o jejich šancích na úspěch a jejich případných dopadech na celkový stav

C: srovnání výsledků definovaných skupin

O: kvalita života, psychosociální podpora

Doplňující klinické otázky:

**8.** P: pacienti s lokalizovaným karcinomem prostaty nízkého rizika

I: aktivní dohled, radikální prostatektomie, radioterapie

C: srovnání výsledků

O: OS, DSS, PFS, komplikace, kvalita života

**9.** P: pacienti s lokalizovaným karcinomem prostaty vysokého rizika a lokálně pokročilým karcinomem

I: radikální prostatektomie, radioterapie s androgen deprivací, androgen deprivací terapie, watchful waiting

C: srovnání výsledků jednotlivých postupů

O: OS, DSS, PFS, komplikace, kvalita života

**10.** P: pacienti s recidivou po lokální léčbě (radioterapie, radikální prostatektomie)

I: androgen-deprivací terapie, radioterapie

C: srovnání výsledků jednotlivých postupů

O: OS, DSS, PFS, komplikace, kvalita života

14

**11.** P: pacienti s generalizovaným hormonálně senzitivním karcinomem prostaty

I: androgen-deprivací terapie, kombinace androgen deprivací terapie s chemoterapií docetaxelem, kombinace androgen deprivací terapie s ARTA

C: srovnání výsledků jednotlivých postupů

O: OS, DSS, PFS, nežádoucí účinky, kvalita života

**12.** P: pacienti s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC)

I: chemoterapie docetaxelem, cabazitaxelem, ARTA, radium-223

C: srovnání výsledků jednotlivých postupů

O: OS, DSS, PFS, nežádoucí účinky, kvalita života

Následně bylo podle sekundárních vylučovacích a zahrnujících kritérií specifikováno:

- Aktuálnost zdrojového KDP.
- Metodika tvorby zdrojového KDP – **KDP vytvořené pomocí standardizovaných metod a nástrojů, vycházejících z metodiky SIGN, která bude původními autory v rámci aktualizace doporučení v roce 2020 transformována dle požadavků GRADE working group [3]. Na základě dohody týmu metodiků je aktuálně německé doporučení plně převzato včetně metodiky tvorby.**

## Vyhledávání existujících relevantních KDP

---

Vyhledávání existujících klinických doporučených postupů bylo provedeno v níže uvedených databázích a zdrojích. Senzitivní vyhledávací strategie sestávala s klíčových slov: Prostate cancer - localized - metastatic - diagnostics - treatment - outcomes - survival - guideline/s.

Následovalo dvoufázové hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primární a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím.

### Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
- European Society for Medical Oncology
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Canadian Medical Association Infobase
- Food and Drug Administration
- Directory of evidence-based information Web sites
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- CHU de Rouen - Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Bibliotheque medicale AF Lemanissier
- Direction de la lutte contre le cancer - Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- SOR: Standards, Options et Recommendations
- Registered Nurses Association of Ontario
- Agency for Quality in Medicine
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný:

16



## Výsledek vyhledávání

Senzitivní vyhledávací strategií a vyhledáváním ve výše uvedených 21 zdrojích byly identifikovány 2 klinické doporučené postupy. Na základě hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primárním a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím bylo jedno KDP zhodnoceno jako relevantní. Jedná se o německé KDP Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [1].

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A) [3, 4]

→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013) [5]

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ tvorba nového KDP

17  neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ tvorba nového KDP

*\* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následně zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP*

## Kritické hodnocení existujících KDP

Bylo provedeno kritické hodnocení relevantního KDP Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL z hlediska kvality, aktuálnosti, obsahu, shody a přijatelnosti/použitelnosti všech doporučení ve zdrojovém KDP [4].

**Hodnocení kvality:** Kvalita zdrojového KDP byla zhodnocena standardizovaným nástrojem AGREE II (viz Příloha A). Hodnocení kvality provedli 3 hodnotitelé (hlavní garant ve spolupráci s týmem tvůrců

a 2 metodici). Celkově byl hodnocený klinický doporučený postup doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

**Hodnocení aktuálnosti:** Aktuálnost zdrojového KDP bylo provedeno srovnáním s doporučením dle the European Association of Urology. Výsledek hodnocení aktuálnosti: identifikované německé KDP bylo dokončeno a zveřejněno v dubnu roku 2018 a je nejaktuálnější ve srovnání s českými a zahraničními KDP. Frekvence aktualizace posuzovaného KDP je stanovena na 3 roky.

**Hodnocení obsahu:** Zhodnocení obsahu zdrojového KDP bylo provedeno porovnáním zaměření a klinických oblastí zdrojového KDP včetně jeho doporučení se zaměřením a klinickými oblastmi připravovaného českého KDP. Výsledek hodnocení obsahu: zaměření a formulované klinické oblasti v posuzovaném KDP se shodují se zaměřením a specifikací klinických oblastí připravovaného českého KDP.

**Hodnocení vědecké validity/shody:** Bylo provedeno hodnocení shody mezi vyhledávací strategií a výběrem vědeckých důkazů, na základě kterých byla formulována doporučení. Dále pak byla hodnocena shoda mezi vybranými vědeckými důkazy a tím, jak tvůrci tyto důkazy shrnují a interpretují; a v neposlední řadě mezi interpretací důkazů a doporučeními. Výsledek hodnocení shody: Selekce vědeckých důkazů podkládající doporučení v posuzovaném KDP vychází ze senzitivní a transparentně dokumentované vyhledávací strategie. Byla nalezena shoda mezi vědeckými důkazy a jejich interpretací a také mezi samotnou formulací doporučení.

**Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:** Bylo provedeno hodnocení přijatelnosti a použitelnosti KDP. Výsledek hodnocení: Vzhledem k podobnosti zdravotnických systémů v Německu a České republice by KDP mělo být zavedeno do praxe (přijatelnost) a pracoviště, kterým je KDP určeno, jsou schopná doporučení zavést do praxe (použitelnost). K hodnocení přijatelnosti a použitelnosti byla použita Hodnotící tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013), viz příloha B.

## Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Všichni členové týmu i panelu souhlasili s přijetím celého KDP, včetně všech jeho doporučení „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL“ [1].

Toto rozhodnutí vycházelo z hodnocení kvality, aktuálnosti, obsahu, shody, přijatelnosti a použitelnosti doporučení ve zdrojovém KDP.

### Metodika a metodologie tvorby zdrojového KDP

#### Klasifikace úrovně vědeckých důkazů podle Oxfordu CEBM (verze 2009)

Ke zhodnocení rizika zkreslení a zmatení výsledků identifikovaných studií byl v tomto zdrojovém doporučeném postupu [5] použit systém Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) uvedený, viz tabulka 2 (viz <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>).

19 **Tabulka č. 4** – Schéma úrovně vědeckých důkazů SIGN

Stupeň <sup>3</sup>	Popis
1++	Kvalitní metaanalýzy, systematické přezkoumání RCT nebo RCTs s velmi nízkým rizikem systematických chyb (Bias).
1+	Dobře provedené metaanalýzy, systematické přehledy nebo RCTs s nízkým rizikem systematických chyb (Bias).
1-	Meta-analýzy, systematické recenze nebo RCTs s vysokým rizikem systematických chyb (Bias).
2++	Vysoce kvalitní systematické přezkoumání případových studií nebo kohortových studií nebo vysoce kvalitních případových studií nebo kohortových studií s velmi nízkým rizikem systematického zkreslení (Confounding, Bias, „Chance“) a vysoká pravděpodobnost, že vztah je příčinný.
2+	Dobře provedené studie zaměřené na případy nebo kohortové studie s nízkým rizikem systematického zkreslení (Confounding, Bias, „Chance“) a střední pravděpodobnost, že vztah je příčinný.

<sup>3</sup> Stupeň důkazů v tabulkách doporučení označován zkratkou „LoE“ - Level of Evidence.

Stupeň <sup>3</sup>	Popis
2-	Případové studie nebo kohortové studie s vysokým rizikem zaujatosti (Confounding, Bias, „Chance“) a významné riziko, že vztah není kauzální.
3	Neanalytické studie, např. kazuistiky, případové studie.
4	Konsensus expertů.

Všechna doporučení ve zdrojovém KDP byla posouzena a schválena zástupci s hlasovacím právem formou konsensuální konference [6], moderované certifikovanými poradci, dle pravidel německého programu KDP v onkologii „Leitlinienprogramm Onkologie“. Na základě hlasování byla každému doporučení založeném na vědeckých důkazech přiřazena konsensuální síla (viz tabulka 4).

**Tabulka č. 5** – Schéma klasifikace doporučení.

Síla doporučení <sup>4</sup>	Vysvětlení	Způsob vyjádření
A	Silné doporučení	Má se udělat
B	Doporučení	Mělo by se udělat
0	Otevřené doporučení	Mohlo by se udělat/nedělat

20

**Tabulka č. 6** – Síla konsensu v rámci strukturované konference oprávněných hlasujících.

Síla konsensu	Procentuální souhlas
Silný konsensus	> 95 % oprávněných hlasujících
Konsensus	> 75-95 % oprávněných hlasujících
Většinový souhlas	> 50-75 % oprávněných hlasujících
Neshoda	< 50 % oprávněných hlasujících

<sup>4</sup> Síla doporučení v tabulkách doporučení označována zkratkou „EG“.

## Stanoviska

Stanoviska jsou vyjádření nebo vysvětlení konkrétních skutečností nebo otázek bez okamžité výzvy k jednání. Jsou přijímána v souladu s postupem pro doporučení v rámci formálního konsenzu a mohou být založena buď na výsledcích studií nebo na mínění odborníků (*expert opinion*).

### Konsensus expertů (v tabulkách doporučení označován zkratkou „EK“)

Stanoviska/doporučení, u nichž bylo posouzení založeno na konsenzu skupiny odborníků připravujících tyto doporučené postupy, byla označena jako expertní konsensus (EK). Pro EK nebylo provedeno systematické review. Doporučení založená na EK nepoužívají symboly ani písmena, které by představovala sílu doporučení a kvalitu důkazů. Síla doporučení vychází výhradně ze slovní formulace, která byla použita v tabulce 3 [je doporučeno / navrženo / mohlo by se].

### Nezávislost a uvedení možných střetů zájmů

Projekt přípravy zdrojových KDP je financován výhradně v rámci Programu doporučených postupů v onkologii. Zvláště koordinace projektů, včetně vyhledávání a přípravy důkazů nebo cestovních výdajů.

21 Potenciální konflikty zájmů všech stran zapojených do přípravy zdrojového KDP (koordinátor, držitelé mandátů, další členové přípravné skupiny, autoři) byly zjišťovány a písemně dokumentovány a jsou dohledatelné na stránkách zdrojového KDP [7]. Posouzení vlivu střetů zájmů na neutralitu odborníka byly předmětem sebehodnotící zprávy. Žádní odborníci nebyli vyloučeni z týmu připravujícího zdrojové KDP z důvodu závažného střetu zájmů.

Možný nevhodný vliv střetu zájmů byl snížen skutečností, že rešerše, výběr, hodnocení a posouzení literatury prováděli nezávislí metodologové. Formální tvorba KDP s externí nezávislou moderací a veřejným hodnocením doporučených postupů tvoří další aspekty pro snížení nevhodného vlivu střetu zájmů.

Při hlasování o doporučeních měli členové přípravného panelu oprávnění k hlasování možnost zdržet se hlasování kvůli střetu zájmů. Pro maximální transparentnost se provádělo dvojí hlasování u doporučení, kdy alespoň jeden z držitelů mandátu s hlasovacím právem odhalil záležitost, které mohou být považovány za střet zájmů (např. člen poradního orgánu [Advisory Board] pro lék adresovaný v doporučení, vlastnictví akcií, držitel patentu nebo financování třetích stran ve výši více než 50 000 EUR): jednou hlasovali všichni držitelé mandátu, podruhé se hlasování neúčastnili členové

s možným střetem zájmů. Výsledek druhého hlasování byl brán jako závazný. Při žádném hlasování se ale neobjevily rozdíly mezi těmito dvěma hodnoceními.

## Doporučení

Byla přijata/adoptována všechna doporučení ze zdrojového KDP „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL“.

### 1. Rizikové faktory

#### 1.1.1 Rizikové faktory výskytu karcinomu prostaty

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
23 1.1	Mužům je třeba připomenout, že věk je nejdůležitějším rizikovým faktorem výskytu rakoviny prostaty. (Důsledky s ohledem na časnou diagnózu a screening viz kapitola č. 2.1 „PSA a DRE při časném zjištění/screeningu“).	A	4	EK
1.2	Muži, jejichž bratři/nebo otcové měli diagnostikovanou rakovinu prostaty, mají být informováni o více než dvojnásobném zvýšení rizika vzniku rakoviny prostaty během svého života.	A	2++	[8-10]

#### 1.1.2 Substituce testosteronu

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
1.3	U hypogonadálních pacientů bez klinicky prokázaného karcinomu prostaty může být testosteron substituován. Dosud nebylo prokázáno zvýšené riziko vzniku rakoviny prostaty.	0	1+	[11–19]
1.4	Je-li zjištěn hypogonadismus, má být pacient před substitucí testosteronu digitálně rektálně vyšetřen a měla by být stanovena hodnota sérového PSA.	A	4	EK

## 1.2 Prevence a výživa

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
1.5	Muži mají být poučeni/edukováni o zdravém životním stylu. Mezi významné faktory patří aspekty výživy, fyzická aktivita a psychosociální situace.	A	4	EK
1.6	Použití inhibitorů 5-alfa reduktázy snižuje četnost detekce rakoviny prostaty a pre-kanceróz („high-grade“ prostatická intraepiteliální neoplasie (PIN)). Nebyl však prokázán žádný vliv jejich aplikace na nádorově specifickou mortalitu nebo celkovou mortalitu. Podání inhibitorů 5-alfa reduktázy snižuje hladinu sérového PSA.	ST	A	[20–23]



## 2. Časný záchyt

### 2.1 PSA a DRE (digitální rektální vyšetření) při časném záchytu

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
2.1	Muži starší 45 let s průměrnou délkou života nad 10 let by měli být informováni o možnosti časně detekce karcinomu prostaty. U mužů se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny prostaty může být tato věková hranice posunuta o 5 let dříve. Muži mají být informováni o výhodách a nevýhodách opatření spojených s časnou detekcí karcinomu prostaty, zejména o výpovědní hodnotě pozitivních a negativních výsledků testů, respektive z nich vyplývajících dalších nezbytných diagnostických a terapeutických kroků.	B  A	4	EK
2.2	Mužům, kteří si přejí podstoupit vyšetření v rámci časného záchytu, má být nabídnuto stanovení sérové hodnoty PSA. Dále by mělo být doporučeno digitální rektální vyšetření (DRE).	A  B	2+	[24–33]
2.3	Zobrazovací metody nejsou vhodné jako primární vyšetření pro časnou detekci rakoviny prostaty.	ST	2-3	[24–29]
2.4	Při záchytu zvýšené hodnoty PSA má být odběr zopakován s přihlédnutím k ovlivňujícím faktorům.	A	4	EK
2.5	U mužů, u kterých není indikována biopsie a kteří chtějí pokračovat ve sledování hodnot PSA, by měl být interval vyšetření založen na stávající hodnotě PSA a na věku pacienta. Věková skupina > 45 let a předpokládaná délka života > 10 let: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &lt; 1 ng/ml: interval každé 4 roky</li> <li>• PSA 1–2 ng/ml: interval každé 2 roky</li> <li>• PSA &gt; 2 ng/ml: interval každý rok</li> </ul>	B	4	EK na základě: [34]

25

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	U mužů nad 70 let s hodnotou PSA <1 ng/ml se další odběry PSA nedoporučují.			
2.6	<p>Biopsie prostaty má být vždy doporučena při splnění alespoň jednoho z následujících kritérií:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hladina PSA <math>\geq 4</math> ng/ml v době primárního vyšetření ověřená následnou kontrolou a hodnocená s přihlédnutím k ovlivňujícím faktorům;</li> <li>• podezření na karcinom prostaty na základě digitálního rektálního vyšetření (DRE);</li> </ul> <p>významný vzestup hodnoty PSA (bez změny metody a podmínek stanovení).</p>	A	2+	[24]; EK

## 3. Diagnostika a rozdělení do stádií

### 3.1 Provedení biopsie prostaty

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.1	Před rozhodnutím o provedení biopsie by měl být pacient lékařem s dostatečným předstihem informován o možných přínosech, rizicích a důsledcích biopsie prostaty.	ST	EK	-
3.2	a) Vlastní punkční biopsie má být provedena pod transrektální sonografickou kontrolou. b) Palpačně suspektní oblasti mají být navíc cíleně bioptovány pod palpační kontrolou. c) Oblasti suspektní při použití zobrazovacích metod mají být navíc cíleně bioptovány.	A A A	2+ 4 4	[35–40]
3.3	V rámci biopsie prostaty má být obvykle odebráno deset až dvanáct tkáňových vzorků.	A	1++	[36; 40–42]
3.4	Punkční biopsie má být prováděna pod ochranou antibiotik.	A	1+	[43]
3.5	Lokální anestézie by měla být použita ke snížení bolesti během biopsie prostaty.	B	1++	[44–46]
3.6	Opakování biopsie do šesti měsíců má být doporučeno v případě následujících nálezů: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozsáhlý HG-PIN (Prostatická intraepiteliální neoplázie) (detekce nejméně ve 4 vzorcích tkáně);</li> <li>• „Atypical small acinar proliferation“ (ASAP);</li> <li>• izolovaný intraduktální karcinom prostaty (IDC-P);</li> <li>• podezřelá hodnota PSA, respektive průběh hodnot PSA.</li> </ul>	A	2+	[47–49]
3.7	Před každou další biopsií je třeba pacienta nově informovat, včetně shrnutí potenciálních přínosů, rizik a důsledků.		EK	

## 3.2 Primární diagnostika

V následujícím textu se „primární diagnostikou“ rozumí všechna opatření prováděná před stanovením primární histologické diagnózy, s výjimkou klinických studií.

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.8	Při podezření na karcinom prostaty má být provedeno DRE.	<b>A</b>	2++	[50; 51]
3.9	Transrektální ultrazvukové vyšetření by se mohlo použít jako doplňkové diagnostické vyšetření, pokud splňuje příslušné požadavky na kvalitu.	<b>0</b>	1+ až 3	[52–55]
3.10	Kontrastní ultrazvukové vyšetření by nemělo být používáno pro primární diagnostiku.	<b>B</b>	1+ až 3	[56–62]
3.11	Ultrazvuková elastografie nemá být používána pro primární diagnostiku.	<b>A</b>	1+ až 3	[63–70]
3.12	„Histoscanning“ nemá být používán pro primární diagnostiku.	<b>A</b>	2-	[71; 72]
3.13	MRI prostaty má být prováděna multiparametricky podle aktuálních standardů kvality. (Indikace viz 3.15 až 3.18).	<b>A</b>	2+	[73–75]
3.14	a) Suspektní ložiska popsaná na MRI mají být cíleně bioptována. b) Kromě biopsie cílené dle MRI by měly být současně prováděny systematické biopsie.	<b>A</b> <b>B</b>	2+ 2- až 2	[76–88]

28

### 3.2.1 Primární biopsie

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.15	Výsledky studií hodnotících výsledky MRI cílených vs. systematických biopsií vs. kombinace obou přístupů u dříve nebioptovaných mužů ukazují ve většině případů, že MRI-cílená biopsie detekuje o něco častěji (o 10 %) signifikantní karcinomy než samotná systematická biopsie. Signifikantní karcinomy však nemusí být zachyceny	<b>ST</b>	a) až 2	[80; 81; 84; 85; 88–100]

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	ani pomocí MRI a cílené biopsie, stejně jako samotná systematická biopsie nezachytí jejich významnou část (cca 20 %).  Kombinace MRI-cílené a systematické biopsie dosahuje lepší míry detekce než obě metody samostatně.			
<b>3.16</b>	a) V primární diagnostice by se mohlo použít MRI provedené podle platných standardů kvality. Její použití v této indikaci však není považováno za rutinní postup.  b) Normální nález na MRI s sebou nese určité riziko přítomnosti signifikantních tumorů, pacientovi by proto měla být nabídnuta systematická biopsie jako alternativa k pouhému dalšímu sledování hodnot PSA.	<b>0</b>  <b>B</b>	4	EK

29

### 3.2.1 Rebiopsie

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
<b>3.17</b>	a) Po negativní systematické biopsii a při přetrvávajícím podezření na přítomnost karcinomu by mělo být indikováno provedení MRI v souladu s platnými standardy kvality.  b) Po negativní re-biopsii (MRI-cílená plus systematická biopsie) se při nezměněných klinických parametrech (DRE a PSA) neprovádí žádné další invazivní intervence.  c) Po negativní re-biopsii (MRI-cílená plus systematická biopsie) by při nezměněných klinických parametrech (DRE a PSA) neměly být indikovány žádné další zobrazovací metody.	<b>B</b>  <b>A</b>  <b>B</b>	2+  4  4	[76–88]

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.18	a) U pacientů, u kterých je zvažován aktivní dohled jako metoda léčby, by před jeho indikací měla být provedena MRI dle platných standardů kvality.	B	4	EK na základě: [101]
	b) Při záchytu suspektních ložisek na MRI (PI-RADS), má být indikována cílená biopsie.	A		
3.19	PET/CT se v rámci primární diagnostiky nemá použít.	A	3	[102]

### 3.3 Staging

Pro stanovení stádia by měla být použita současná klasifikace UICC [103]. Definice kategorie a stádia dle klasifikace UICC je základem všech klinických studií a používá se ve všech dostupných doporučeních v léčbě karcinomu prostaty [35; 40; 104; 105]. Kategorie T1-2 N0 M0 jsou sdružovány pod názvem lokalizovaný karcinom prostaty. Lokálně pokročilý karcinom prostaty zahrnuje kategorie T3-4 N0 M0. Kategorie N1 a/nebo M1 jsou označovány jako pokročilé nebo metastatické karcinomy prostaty.

30 Lokalizované karcinomy prostaty jsou dle rizika vzniku recidivy rozděleny do rizikových skupin [106]:

- Nízké riziko: PSA  $\leq$  10 ng/ml a Gleasonovo skóre 6 a cT kategorie 1c, 2a;
- Střední riziko: PSA > 10 ng/ml–20 ng/ml;  
nebo Gleasonovo skóre 7 nebo cT kategorie 2b;
- Vysoké riziko: PSA > 20 ng/ml nebo Gleasonovo skóre  $\geq$  8 nebo cT kategorie 2c [105; 106].

Tato stratifikace dle rizika je využívána v mnoha klinických studiích, hodnota PSA, Gleasonovo skóre a kategorie T představují základ řady nomogramů.

Při posuzování výsledků jednotlivých studií je třeba vzít v úvahu změny současné klasifikace UICC ve srovnání s verzemi předchozími. Stejně tak je třeba při zvažování kritérií u terapeutických doporučení zohlednit změny v aktuálním posuzování jednotlivých parametrů používaných ke stratifikaci do rizikových skupin (PSA, Gleasonovo skóre, stadium nádoru).

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.20	Ke stanovení klinické kategorie T mají být použity výsledky z vyšetření DRE. Nález ze zobrazovacích metod je možné vzít v úvahu, pokud splňují platná kritéria kvality.	A	4	EK
3.21	U pacientů s nádorem kategorie cT1 a nízkorizikovými parametry by neměla být indikována zobrazovací stagingová vyšetření (sonografie, scintigrafie skeletu, CT, PET/CT).	B	2 až 3	[107–110]
3.22 <sup>5</sup>	U pacientů se středním rizikem nelze vzhledem k nedostatku údajů vytvořit žádná doporučení založená na důkazech pro zobrazovací staging.	ST	4	EK
3.23	U pacientů s Gleasonovým skóre $\geq 8$ nebo kategorií cT3/4 by mělo být před rozhodnutím o terapeutické intervenci indikováno MRI (není-li MRI dostupné, pak CT vyšetření pánevních orgánů).	B	2++	[111]
3.24	U pacientů s histologicky potvrzeným karcinomem prostaty a PSA > 10 ng/ml nebo GS $\geq 8$ nebo kategorií cT3/4 nebo bolestí kostí by měla být indikována scintigrafie skeletu.	B	2++	[111–113]
3.25	Úloha hybridního PET zobrazení s radioaktivně značenými ligandy PSMA v primárním stagingu je nejasná, a proto by měla být nyní využíváno pouze v rámci kontrolovaných klinických studií.	B	2+ až 3	[114–118]
3.26	V případě nejasných scintigrafických nálezů nebo podezření na metastázy ohrožující kostní stabilitu by měla být zahájena další radiologická a potenciálně i neurologická diagnostika.	EK		
3.27	a) Nomogramy mohou být použity k indikaci biopsie prostaty u pacientů s podezřením na	0	2+	[119–121]

31

<sup>5</sup> Toto doporučení je v rozporu s doporučeními EAU, kde je v rámci primárního stagingu u pacientů se středně rizikovým karcinomem ISUP grade  $\geq 3$  a u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem doporučeno provedení tomografického zobrazení břicha a pánve a kostní scintigrafie.

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	<p>karcinom prostaty a k určení stádia a prognózy u pacientů s prokázanou rakovinou.</p> <p>b) V případě jejich použití mají být využívány externě validované nomogramy.</p>	<b>A</b>	4	EK
<b>3.28</b>	Při podezření na lokálně pokročilý karcinom prostaty a plánovanou radioterapii může být MRI použito ke stanovení klinické kategorie T, pokud je to nezbytné pro přesné stanovení cílového objemu.	<b>0</b>	2++	[122–126]
<b>3.29</b>	<p>a) Jako součást diagnostiky recidivy (po primární kurativní terapii, viz kapitola č. 5.2 a 5.3) může být hybridní PET zobrazení (PSMA, cholin, fluciklovin) primárně použito k posouzení rozsahu tumoru, pokud z nálezu vyplyne nějaký terapeutický důsledek.</p> <p>b) PET/CT se v rámci primární diagnostiky nemá použít.</p>	<b>0</b>          <b>A</b>	2+ až 3          4	[127–132]          EK

32

### 3.4 Morfologické vyšetření

#### 3.4.1 Prognostické faktory karcinomu prostaty

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
<b>3.30</b>	<p>Pro posouzení prognózy karcinomu prostaty mají být vzaty v úvahu následující tři parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade nádoru dle Gleasonova skóre (GS) (jeho aktuální verze, viz také Doporučení 3.39);</li> <li>• TNM kategorii (dle aktuální verze TNM klasifikace);</li> <li>• Přítomnost/absence pozitivních chirurgických resekcí okrajů.</li> </ul>	<b>A</b>	4	[103; 133]
<b>3.31</b>	Pro odhad prognózy nemají být v rutinní praxi v tuto	<b>A</b>	4	EK



Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	chvíli využívány metody překračující rámec standardní morfologická vyšetření (molekulární biologie, imunohistochemie, cytometrie).			

### 3.4.2 Obecné zásady

#### 3.4.2.1 Požadovaná klinická data a tkáňové vzorky

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.32	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patologovi mají být poskytnuty následující informace: údaje o pacientovi, typ odběru vzorku (např. punkční biopsie, radikální prostatektomie, transuretrální resekce, enukleace), lokalizace odebraných vzorků tkáně a další relevantní klinické informace (výše sérového PSA, nález na DRE, výsledky zobrazovacích metod, předchozí konzervativní léčba).</li> <li>Vzorek prostatektomie má být zaslán patologovi bez předchozího odstranění tkáňových vzorků, aby nedošlo k ovlivnění diagnózy nádoru, stanovení pT kategorie a posouzení resekčních okrajů.</li> <li>Pravidla pro odběr vzorků tkání za účelem vědeckého výzkumu lze najít v kapitole č. 4.50.</li> <li>Fixace preparátu má proběhnout v nádobě s dostatečným objemem vyplněné 4% vodným roztokem formaldehydu (poměr objemu nádoby k tkáni nejméně 3:1).</li> </ul>	A	4	EK

### 3.4.2.2 Diagnostika a diferenciální diagnostika histopatologického karcinomu

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.33	<p>Pro diagnostiku acinárního adenokarcinomu prostaty by měla být obecně vyžadována následující histomorfologická kritéria: 1. změny architektury tkáně + 2. atypie jádra + 3. vyloučení benigní léze.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pokud jsou přítomna pouze dvě z těchto kritérií, diagnóza by měla být stanovena jako atypické žlázy nebo atypická proliferace malých acinů („atypical small acinar proliferation – ASAP“) nebo atypické žlázy podezřelé z karcinomu prostaty („atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“).</li> </ul> <p>K průkazu nepřítomnosti bazálních buněk by mělo být v nejasných případech provedeno vhodné imunohistochemické barvení.</p>	<b>B</b>	4	EK na základě: [134–140]
3.34	V případech s jasně benigními nebo maligními lézemi prokázanými konvenčními morfologickými metodami není nutné imunohistochemické vyšetření.	<b>A</b>	4	EK
3.35	V případech, kdy léze nelze jednoznačně stanovit konvenčními morfologickými metodami, má být provedeno imunohistochemické vyšetření za použití jednoho nebo dvou markerů bazálních buněk. Navíc mohou být použity pozitivní markery karcinomu prostaty.	<b>A</b>	4	EK
3.36	Běžný karcinom prostaty a jeho varianty mají být rozděleny podle současné klasifikace WHO.	<b>A</b>	4	EK na základě: [141]
3.37	Při záchytu prostatické intraepiteliální neoplázie (PIN) má být v histopatologických nálezech zmíněn pouze „high-grade PIN“ s dodatečnou specifikací uni- nebo multifokálního výskytu.	<b>A</b>	4	EK na základě: [47; 49; 136; 142–144]

34

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.38	Pokud existují důvodné pochybnosti o prostatickém původu karcinomu, mají být k potvrzení diagnózy použity orgánově specifické nádorové markery. Kromě toho by měly být doplněny markery diferenciálně diagnosticky zvažovaných nádorů.	A	4	EK

### 3.4.2.3. Grading<sup>6</sup>

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.39	Při specifikaci gradu nádoru má být použito Gleasonovo skóre podle verze ISUP 2014 / WHO 2016.	A	4	na základě: [103;133]
3.40	Současně se subklasifikací karcinomu pT2 má být stanovena i velikost nádoru.	A	4	EK

### 3.4.3. Zvláštní aspekty pro různé tkáňové vzorky

#### 3.4.3.1. Punkční biopsie

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.41	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ke každému vzorku tkáně má být jasně přiřazena lokalizace.</li> <li>Patolog by měl stanovit počet a délku vzorků tkáně. Punkční válce mají být zapuštěny plošně a po celé délce a postupně zpracovány po jednotlivých krocích (nejméně pět řezů na parafínový blok).</li> </ul>	A	4	EK na základě: [145; 146]
3.42	<p>Pokud je nález pozitivní, musí patolog poskytnout urologovi následující informace:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Počet a umístění vzorků tkáně pozitivních na karcinom.</li> <li>Semikvantitativní odhad rozsahu nádoru (v procentech a/nebo mm).</li> </ul>	A	4	EK na základě: [147–151]

<sup>6</sup> Gleason grade nižší než 3 nelze stanovit z materiálu získaném z punkční biopsie.

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gleasonovo skóre dle ISUP 2014 a WHO 2016.</li> <li>Pokud lze vyhodnotit, měla by být uvedena informace o perineurálním šíření (Pn1), o infiltraci pouzdra, prorůstání přes pouzdro (pT3a) a o infiltraci semenných váčků (pT3b).</li> </ul>			
3.43	Pokud není prokázán karcinom, mají být poskytnuty informace o reprezentativnosti vzorků, přítomnosti prekancerózních lézí a nálezech relevantních pro posouzení hodnoty PSA (např. nespecifická nebo tzv. granulomatózní prostatitida, nodulární hyperplazie, infarkt).	A	4	EK
3.44	Po hormonální terapii (LHRH analoga, antiandrogeny) nebo radioterapii může být proveden semikvantitativní regresní grading (nízký, střední, vysoký).	0	4	EK: [152]

36

### 3.4.3.2 Vzorek z radikální prostatektomie

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.45	<p>Během makroskopického zpracování je třeba dodržet následující postup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preparát prostaty má být změřen ve třech rovinách (mm).</li> <li>K posouzení minimálních pozitivních okrajů má být preparát označen tuší v odlišných barvách na přední i zadní straně.</li> <li>Vesikální a apikální resekční okraje mají být rovněž označeny tuší. Oba povrchy mají být odděleny ve formě 3–5 mm silných řezů vedených kolmo k uretře.</li> <li>Řezy následně mají být vedeny parasagitálně</li> </ul>	A	4	EK

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	<p>a zcela zapaštěny.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Resekční okraje obou chámovodů a obou semenných váčků mají být uloženy na oddělených preparátech.</li> <li>Preparát z radikální prostatektomie má být transverzálně nařezán na plátky o tloušťce 3–5 mm a umístěn na preparáty v co možná nejúplnější formě (úplné řezy – tzv. „whole mount sections“ nebo ve správně orientovaných běžných preparátech).</li> </ul>			
37	<p><b>3.46</b> V popisu mikroskopického vyšetření je třeba uvést následující informace:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Informace o lokalizaci karcinomu a semikvantitativní odhad rozsahu nádoru (% postiženého parenchymu).</li> <li>Specifikace pT kategorie a dalších parametrů karcinomu prostaty (jako u punkční biopsie).</li> <li>Vzhledem k prognostickému významu rozdělení kategorie pT3a (extrakapsulární invaze = nádor v tukové tkáni) podle Epstein et al. [153] na fokální penetraci pouzdra (několik málo nádorových žlázek bezprostředně mimo prostatu v jednom nebo maximálně dvou řezech) a prokázaná významná penetrace pouzdra (= větší rozsah penetrace).</li> <li>Informace o chirurgických resekčních okrajích. Při negativních okrajích má být stanovena minimální vzdálenost nádoru od okrajů v mm.</li> </ul> <p>V případě situace R1 (= přítomnost</p>	<b>A</b>	4	EK

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	reziduálního nádoru) na základě nálezu pozitivních okrajů, má být podána informace o lokalizaci pozitivních okrajů (zadní, postero-laterální, ventrální, apikální, proximálně-vezikální, distální-uretrální), rozsah postižení (v mm), jakož i nepřítomnost nebo přítomnost pouzdra prostaty v této oblasti.			

### 3.4.3.3. Materiál z transuretrální resekce („TUR-P“) a z enukleované nodulární hyperplazie (tzv. adenomektomie)

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.47	Materiál by měl být zvážen. Musí být připraveno minimálně deset preparátů a ze zbytku materiálu vždy jeden další na každé 3 g tkáně.	B	4	EK na základě: [154; 155]
3.48	Při nálezu incidentálního karcinomu, suspektních nebo potenciálně prekancerózních lézí (např. Atypická adenomatózní hyperplazie, „High-grade PIN“) má být zbylý materiál kompletně fixován, má-li to potenciální terapeutický význam. Je-li prokázán výskyt karcinomu, má být stanoven grade dle Gleasona, uvedena T-kategorie (T1a, T1b) a mají být stanoveny další parametry karcinomu prostaty (viz vzorky tkáně z punkční biopsie).	A	4	EK na základě: [156]

38

### 3.4.3.4. Regionální lymfadenektomie

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.49	Pro stanovení N kategorie mají být všechny lymfatické uzliny makroskopicky vypreparovány a pak fixovány, vyšetřeny a spočítány. Lymfatické uzliny mají být hodnoceny odděleně podle uvedených oblastí. Po histologickém vyšetření má být stanovena kategorie pN (pN0 nebo pN1). Je třeba uvést celkový počet vyšetřených a postižených lymfatických uzlin, stejně jako průměr největší metastázy.	A	4	EK

### 3.4.4. Vědecký výzkum tkáňových vzorků

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
3.50	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odběr vzorků tkání pro vědecké nebo jiné vyšetření má být prováděn pouze na základě informovaného souhlasu pacienta po předešlé edukaci a v souladu s etickými principy.</li> <li>Vzorky tkání má odebírat urolog nebo patolog po vzájemné dohodě. Odběr a lokalizace vzorků tkání by měla být dokumentována.</li> <li>Ze všech testovaných vzorků má být jako diagnostická kontrola vyšetřeny konvenčně barvený (HE) řez.</li> </ul>	A	4	EK na základě: [157; 158]

## 4. Terapie nemetastatického karcinomu prostaty

### 4.1 Plán léčby

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.1	Pacienti s lokalizovaným, klinicky nemetastatickým karcinomem prostaty jsou v závislosti na konkrétní klinické situaci informováni o možnosti časně lokální terapie s kurativním záměrem, o koncepci aktivního dohledu („active surveillance“) a o možnosti dlouhodobého sledování se symptomatickou sekundární terapií („watchful waiting“). Kritéria pro koncepci aktivního dohledu jsou uvedena v doporučení číslo 4.8.			EK
4.2	Aktivní dohled („active surveillance“) vyžaduje velmi pečlivé informování pacienta lékařem na počátku i během dohledu.	ST	4	EK
4.3	Paliativní strategie s nekurativním záměrem zahrnují „Watchful Waiting“ a androgenní deprivaci, stejně jako medikamentózní, chirurgická a radiační opatření směřující k prevenci a léčbě příznaků. Pro konkrétní rozhodnutí musí vzít lékař v úvahu následující faktory: <ul style="list-style-type: none"> <li>• preference pacienta;</li> <li>• předpokládaná délka dožití nebo rozsah komorbidit;</li> <li>• riziko progresu karcinomu prostaty.</li> </ul>	ST	4	EK
4.4	Pacienti s lokalizovaným karcinomem prostaty, u kterých přichází v úvahu kurativní léčba, mají dostat informaci umožňující rozvahu o možných vedlejších účincích a důsledcích okamžité lokální terapie na straně jedné a rizicích pozdní léčby v případě strategie aktivního dohledu („active surveillance“).	A	1+	[159–161]
4.5	Pacienti, u kterých přichází v úvahu léčba s	B	4	EK

40



Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	kurativním záměrem, by měli být informováni jak urologem, tak radiačním onkologem o výhodách a nevýhodách radikální prostatektomie a radioterapie. <u>Poznámka:</u> Toto doporučení platí také pro lokálně pokročilý karcinom prostaty.			
4.6	Komorbidity a s tím související předpoklad délky dalšího života mohou být zvažovány při rozhodování o časném zachytu, diagnostice a léčbě karcinomu prostaty. Pro tento účel lze použít Charlson skóre a klasifikaci ASA. <sup>7</sup>	0	4	EK

## 4.2 Aktivní dohled („active surveillance“)

41

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.7	Pacienti s lokalizovaným karcinomem prostaty vhodným pro léčbu, kteří splňují kritéria viz 4.8, mají být informováni nejen o léčebných metodách, jako je radikální prostatektomie, zevní radioterapie či brachyterapie, ale také o strategii aktivního dohledu („active surveillance“).	A	4	EK
4.8	<p>a) Předpokladem pro volbu strategie aktivního dohledu („active surveillance“) jsou následující parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hodnota PSA <math>\leq 10</math> ng/ml;</li> <li>• Gleasonovo skóre <math>\leq 6</math>;</li> <li>• cT1 a cT2a;</li> <li>• Nádor v <math>\leq 2</math> vzorcích, při provedeném odběru 10-12 vzorků, dle doporučení viz výše;</li> <li>• <math>\leq 50</math> % nádoru v jednotlivých biopsiích.</li> </ul> <p>b) Pro Gleason 3+4 (7a) by měl být aktivní dohled („active surveillance“) zvažován v rámci klinických studií.</p> <p>c) Při indikaci mají být vzaty v úvahu věk a komorbidity.</p>	A  B  A	4	EK na základě:  [162–164]

<sup>7</sup> Charlson Comorbidity Index (CCI). Online dostupné na odkazu: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci#evidence>

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.9	<p>a) Nádor má být kontrolován každé 3 měsíce stanovením PSA a digitálním rektálním vyšetřením (DRE) během prvních dvou let. Zůstává-li hodnota PSA stabilní, je poté interval prodloužen na 6 měsíců. Má být provedena re-biopsie (viz b) a s tím související text).</p> <p>b) Pacienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- s počáteční MRI a systematickou, případně i MRI-cílenou biopsií před zařazením do režimu aktivního dohledu by měli mít provedenu MRI-cílenou re-biopsii včetně systematické biopsie po 12 měsících;</li> <li>- bez počáteční MRI před zařazením do režimu aktivního dohledu by měli mít MRI následovanou systematickou a v případě potřeby i cílenou biopsií do 6 měsíců.</li> </ul> <p>c) Biopsie by pak měly být prováděny každých dvanáct až osmnáct měsíců po dobu prvních tří let, následně pak, jsou-li nálezy stabilní, každé tři roky.</p>	<p><b>A</b></p> <p><b>B</b></p> <p><b>B</b></p>	4	EK
4.10	Pokud v průběhu aktivního dohledu není nadále splněno některé ze vstupních kritérií nebo se doba zdvojnásobení PSA zkracuje na méně než tři roky, má být aktivní dohled ukončen.	<b>A</b>	4	EK
4.11	Strategie dlouhodobého pozorování a sekundární léčby orientované na symptomy („Watchful Waiting“) namísto kurativní léčby má být diskutována u pacientů, kteří mají předpokládanou	<b>A</b>	3	[165–168]

	délku života kratší než 10 let.			
--	---------------------------------	--	--	--

## 4.3 Lokální terapie lokalizovaného karcinomu prostaty

### 4.3.1 Radikální prostatektomie

44

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.12	Radikální prostatektomie je primární možností léčby u pacientů s klinicky lokalizovaným karcinomem prostaty všech rizikových skupin.	ST	1+	[40; 105; 160; 169–171]
4.13	Pacienti mají být poučeni, že prospektivní randomizovaná studie u pacientů s klinicky lokalizovaným nádorem (T1b-T2 N0 M0), hladinou PSA pod 50 ng/ml a očekávanou délkou života nejméně deset let prokázala, že radikální prostatektomie významně snižuje riziko progresse onemocnění, riziko vzdálených metastáz, nádorově specifickou mortalitu a celkovou mortalitu ve srovnání s režimem „Watchful Waiting“.	A	1+	[105; 105; 160; 170]
4.14	Radikální prostatektomie by měla být indikována především u nemocných s předpokladem dosažení R0 resekce.	B	2+	[172]
4.15	Mezi cíle radikální prostatektomie patří kromě úplné extirpace prostaty s negativními resekčními okraji také zachování močové kontinence a u vhodných pacientů (z hlediska parametrů tumoru) zachování erektilních funkcí.	ST	2+, 4	[172], EK
4.16	Pacienti mají být informováni o možnostech a limitech potenci šetřící (nervy šetřící) radikální prostatektomie.	A	4	[169], EK
4.17	a) Radikální prostatektomie má být prováděna pouze pod vedením zkušeného urologa. b) To zahrnuje provedení nejméně 50 radikálních prostatektomií v jednom zařízení ročně, nejméně 25 na jednoho chirurga ročně a současně i existenci odpovídajícího	A ST	2++ 4	[173, 174], EK

	vzdělávacího programu.			
--	------------------------	--	--	--

#### 4.3.2 Zevní radioterapie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.18	Zevní radioterapie je primární možností léčby lokalizovaného karcinomu prostaty všech rizikových skupin.	ST	ST 1+ (nízké riziko) 2+ (vysoké riziko)	(nízké a střední riziko) [175]; vysoce rizikový profil: [176]
4.19	Zevní dávkově-eskalovaná radioterapie má být prováděna technikou IMRT s využitím techniky (IGRT – Image-guided radiation therapy) řízené obrazem.	A	2(+/-) IGRT: 2-	IMRT: [177; 178] IGRT: [179–182]
4.20	Pacienti s karcinomem prostaty všech rizikových skupin mají být ozáření nejméně 74,0 Gy až cca 80 Gy při standardním frakcionačním režimu (1,8 až 2 Gy na jednu frakci).	A	1++	[176; 183–192]
4.21	Úloha hypofrakcionačních režimů nebyla jednoznačně objasněna, navzdory dokončení studií fáze III, vzhledem k absenci dostatečně dlouhodobého sledování.	ST	1+	[193–198]
4.22 <sup>8</sup>	<p>a) Mírně hypofrakcionovanou radioterapii je možné zvážit za následujících podmínek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Implementace s moderními technologiemi (IMRT + IGRT).</li> <li>- Frakční schéma podle studií fáze 3, které ukázaly, že účinnost a pozdní toxicita nejsou horší.</li> <li>- Informování pacienta o možné zvýšené pozdní urogenitální toxicitě.</li> </ul> <p>b) Mírně hypofrakcionovaná radioterapie má</p>	0	1+	[193–198]
		A	4	EK

45

<sup>8</sup> Extremní hypofrakcionace je v ČR standardně dostupná u přístroje CyberKnife.

46

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	být prováděna s využitím IGRT při každé frakci.			
	c) Hypofrakcionovaná radioterapie u pacientů po radikální prostatektomii (adjuvantní a záchranná RT) má být prováděna pouze v rámci kontrolovaných klinických studií.	A	4	EK na základě: [199; 200]
	d) Hypofrakcionovaná radioterapie v oblasti pánevních lymfatických uzlin má být prováděna pouze v rámci kontrolovaných klinických studií.	A	4	EK
	e) Hypofrakcionovaná radioterapie nemá být používána pro léčbu lokálně pokročilého karcinomu prostaty.	A	4	EK
	f) Extrémní hypofrakcionace má být prováděna pouze v rámci kontrolovaných klinických studií.	A	4	EK na základě: [201]
<b>4.23</b>	a) Pacientům s lokalizovaným karcinomem prostaty ve vysoce rizikové skupině má být spolu se zevní radioterapií aplikována (neo-) a/nebo adjuvantní androgen deprivace. Její podání vede ke zlepšení přežití.	A	1+	Neoadjuvant: [202; 203] Neoadjuvant a adjuvant: [204–209]
	b) U pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty ve vysoce rizikové skupině léčených zevní radioterapií bylo prokázáno zlepšení přežití jak v případě 6měsíční, tak v případě dvouleté až tříleté androgen deprivace.	ST	1+	
	c) U pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty ve vysoce rizikové skupině by mělo být rozhodnuto o délce aplikace	B	4+	

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	androgen deprivací terapie individuálně (v závislosti např. na komorbiditách, věku, očekávané délce života a rozsahu nádoru).			
4.24	Úprava doporučení: U nemocných s lokalizovaným karcinomem prostaty neexistují důkazy o pro pacienta relevantních výhodách protonové radioterapie ve srovnání s vysoce konformní (IMRT) fotonovou radioterapií.	ST	2+	[210–218]

### 4.3.3 Brachyterapie

#### 4.3.3.1 LDR-brachyterapie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.25	Intersticiální LDR monoterapie je primární možností léčby lokalizovaného karcinomu prostaty v níže rizikové skupině.	ST	2+	[106; 176; 219–223]
47	<i>U pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty ve střední rizikové skupině nelze LDR brachyterapii doporučit vzhledem k heterogenním datům (viz zdůvodnění v textu plné verze doporučení).</i>			
4.26	Pacienti s karcinomem prostaty ve vysoké rizikové skupině mají být léčeni LDR monoterapií.	A	2+	[106; 176; 219–222]
4.27	Kombinace LDR brachyterapie se zevní radioterapií a/nebo adjuvantní androgen deprivací terapií u pacientů ve skupině s vysokým rizikem karcinomu prostaty mají být vyhrazena pro prospektivní kontrolované studie.	A	2+	[224–234]

#### 4.3.3.2 HDR-brachyterapie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.28	HDR brachyterapie kombinovaná se zevní radioterapií je primární možností léčby lokalizovaného karcinomu prostaty.	ST	1+, 3	[235; 236]

<b>4.29</b>	a) HDR brachoterapie kombinovaná se zevní radioterapií je primární možností léčby pro pacienty s nádory ve středním a vysoce rizikové skupině. b) Role současně aplikované androgen deprivace není jasná.	<b>ST</b>	1+, 3	[235–242]
<b>4.30</b>	HDR monoterapie u pacientů s nádory nízkého rizika má být používána výhradně v rámci kontrolovaných studií.	<b>A</b>	3	[243–245]

#### 4.3.4 Lymfadenektomie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
<b>4.31</b>	Pacienti s karcinomem prostaty mají být informováni o riziku vzniku metastáz v lymfatických uzlinách a výhodách a nevýhodách lymfadenektomie.	<b>A</b>	4	EK
<b>4.32</b>	U pacientů s karcinomem prostaty a nízkým rizikem (cT1c a PSA < 10 a Gleason ≤ 6) by se nemusela lymfadenektomie provádět.	<b>0</b>	4	EK
<b>4.33</b>	Čím větší je rozsah lymfadenektomie, tím je vyšší výskyt pozitivních uzlinových nálezů. To umožňuje přesný staging, stejně jako časné zahájení adjuvantní terapie při prokázaných metastázách v lymfatických uzlinách.	<b>ST</b>	2+	[246–251]
<b>4.34<sup>9</sup></b>	Pokud je lymfadenektomie prováděna, mělo by to být minimálně v rozsahu oblasti fossa obturatoria a v oblasti mediálně od zevní ilické tepny (standardní lymfadenektomie). Tím by mělo být odstraněno a vyšetřeno nejméně 10 lymfatických uzlin.	<b>B</b>	2+	[247; 248]
<b>4.35</b>	V současné době není jasné, zda extenzivní	<b>ST</b>	2+	[248; 252]

<sup>9</sup> V guidelineech EAU je doporučováno provedení extenzivní pánevní lymfadenektomie v rozsahu okolo zevní ilické tepny a žíly, ve fossa obturatoria a uzliny v okolí větvení vnitřní ilické tepny a žíly.



	lymfadenektomie bez adjuvantní léčby přináší prodloužení přežití u pacientů s pozitivním nebo negativním uzlinovým nálezem.			[248; 253; 254]
--	---	--	--	-----------------

#### 4.3.5 Ostatní intervenční postupy

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.36	Samotná hypertermie nemá být používána v primární terapii lokalizovaného karcinomu prostaty.	A	4	EK
4.37	Celožlázová HIFU má být u lokalizovaného karcinomu prostaty používána pouze v rámci experimentálních prospektivních studií.	A	3	[255–262]
4.38	Fokální terapie pro léčbu části prostaty u lokalizovaného karcinomu jsou vysoce experimentální a mají být použity pouze v rámci prospektivních studií.	A	3	[263; 264]
4.39	Kryoterapie jako primární léčba nemá být adekvátní alternativou v terapii lokalizovaného karcinomu prostaty. Neexistují žádné studie, které by opravňovaly použití této metody v primární terapii lokalizovaného karcinomu prostaty.	A	4	EK

49

## 4.4 Lokální terapie lokálně pokročilého karcinomu prostaty

### 4.4.1 Radikální prostatektomie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.40	Radikální prostatektomie je primární možností léčby u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty.	ST	ST 1- až 3	[172; 265–289]
4.41	Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem prostaty a plánovanou lokální terapií mají být informováni o výhodách a nevýhodách jak radikální prostatektomie s lymfadenektomií, tak	A	4	EK

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	radioterapie eventuálně doplněné o dočasnou androgen deprivační terapii.			
4.42	Pacienti s vysoce rizikovým karcinomem prostaty, kteří si přejí radikální prostatektomii, mají být poučeni o zvýšeném riziku pozitivních resekcí okrajů a recidivy onemocnění, jakož i o dalších léčebných opatřeních, která z toho často vyplývají (např. androgen deprivační terapie, radioterapie).	A	2+	EK [273; 287; 290; 291]

#### 4.4.2 Primární zevní radioterapie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.43	Zevní radioterapie v kombinaci s dlouhodobou hormonální terapií trvající nejméně 24 měsíců, optimálně 36 měsíců, je primární možností léčby u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty.	ST	1+	[202–204; 207; 265; 268; 272; 292-305]
4.44	Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem prostaty a plánovanou lokální terapií, mají být informováni o výhodách a nevýhodách jak radikální prostatektomie s lymfadenektomií (event. spolu s nutnou adjuvantní nebo odloženou následnou léčbou), tak radioterapie eventuálně doplněné o dočasnou androgen deprivační terapii.	A	4	[169]; EK
4.45	Zevní dávkově eskalovaná radioterapie má být prováděna technikou IMRT s využitím technik (IGRT) řízených obrazem.	A	2(+/-) IGRT: 2-	IMRT: [177; 178] IGRT: [179–182]
4.46	Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem prostaty, kteří se rozhodnou pro radiační terapii, mají kromě zevní radioterapie dostávat androgen deprivační léčbu. Celková doba trvání androgen	A	1+	Neoadjuvant: [202; 203; 293; 295; 300];

50

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	deprivační terapie má být nejméně 24 měsíců, optimálně však 36 měsíců.			Adjuvant: [204; 205; 207; 295; 297; 302]; Doplňující: [292; 298; 299; 301; 303–305]
4.47	Význam ozařování pánevních lymfatických uzlin kromě radiace prostaty u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty je nejasný.	ST	4	EK na základě: [306–309]
4.48 <sup>10</sup>	Protonová radioterapie má být u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty nabízena pouze v rámci klinických studií.	A	4	EK na základě: [177; 185; 210; 216; 218]

51

#### 4.4.3 HDR-Brachyterapie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.49	U pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty klinické kategorie cT3 je kombinovaná HDR brachyterapie se zevní radioterapií jednou z léčebných možností. U nádorů v klinické kategorii cT4 není HDR brachyterapie indikována. Pro androgen deprivační terapii zde platí stejná kritéria jako pro samotnou zevní radioterapii v kombinaci s androgen deprivační terapií.	ST	1+ až 3	[237; 310; 311]

<sup>10</sup> Není v souladu se současnou klinickou praxí v České republice.

#### 4.4.4 Lymfadenektomie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.50	Prognostický přínos lymfadenektomie u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty nebyl prokázán. Pánevní lymfadenektomie poskytuje relevantní informace pro rozhodnutí o adjuvantní terapii.	ST	4	EK
4.51	Pacientům s vysoce rizikovým karcinomem prostaty by měla být nabídnuta rozšířená pánevní lymfadenektomie jako součást radikální prostatektomie.	B	2+	[312; 313]

#### 4.4.5 Další intervenční postupy

##### 4.4.5.1 Význam HIFU

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.52	HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), IRE (ireverzibilní elektroporace) a kryoterapie nemají být používány k léčbě lokálně pokročilého karcinomu prostaty.	A	3	[255; 256; 258; 262; 314; 315]

52

##### 4.4.5.2 Význam kryoterapie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.53	Kryoterapie nemá být používána k léčbě lokálně pokročilého karcinomu prostaty.	A	1+ až 3	[316–318]

##### 4.4.5.3 Význam hypertermie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.54	Hypertermie nemá být používána k léčbě lokálně pokročilého karcinomu prostaty.	A	3	[319–321]

#### 4.4.6 Adjuvantní zevní radioterapie

Kap.	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.55	Radioterapie po radikální prostatektomii v případě dosažení nulové hodnoty PSA se označuje jako adjuvantní zevní radioterapie.  (Léčba pacientů s perzistujícími hodnotami PSA po radikální prostatektomii viz kapitola č. 5.2 Definice progresu PSA viz kapitola č. 5.1)	ST	4	EK
4.56	a) Pacientům s nádory pT3pN0 a pozitivními chirurgickými okraji má být nabídnuta adjuvantní radioterapie jako možnost léčby spolu s informacemi o přínosu a rizicích.	A	1+	[322–327]
	b) Pacientům s nádory pT3 a negativními chirurgickými okraji, ale s jinými rizikovými faktory, jako jsou například infiltrace semenného váčku, by měla být nabídnuta adjuvantní radioterapie jako možnost léčby, nutná je plná informovanost o přínosech a event. rizicích, s tím, že očekávaný účinek je menší než u pacientů s pozitivními chirurgickými okraji.	B	1+	[322; 325; 328]
	c) Pacientům s nádory pT2 a s pozitivními chirurgickými okraji lze nabídnout adjuvantní radioterapii s informacemi o jejím přínosu a rizicích.	0	2-3	[325; 329; 330]
	d) V každé ze tří skupin (a-c) mají být při vysvětlení adjuvantní radioterapie zmíněna alternativní možnost zevní radioterapie až při vzestupu PSA z definovaných nulových hodnot (viz kapitola č. 5.2 Léčba biochemické recidivy).	A	4	EK

## 4.5 Terapie karcinomu prostaty s pozitivním nálezem v lymfatických uzlinách

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.57	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokální možností léčby pacientů s histologicky prokázanými metastázami v lymfatických uzlinách je operační léčba nebo radioterapie. Jako systémová léčba je k dispozici okamžitá nebo opožděná androgen deprivace terapie.</li> <li>V rámci dostupných studií není možné validní srovnání výsledků jednotlivých metod primární terapie, ať už jsou používány v monoterapii nebo v kombinaci.</li> </ul>	ST	1–3	[331]
4.58	Používá-li se radioterapie u pacientů s histologicky prokázanými metastázami v lymfatických uzlinách, má být použita v kombinaci s androgen deprivací trvající nejméně dva, optimálně tři roky.	A	1+	[209; 292]
4.59	Po radikální prostatektomii u pacientů s histologicky prokázanými metastázami v lymfatických uzlinách může být nabídnuta adjuvantní androgen deprivace terapie.	0	4	EK
4.60	<p>Terapeutický efekt lymfadenektomie v rámci radikální prostatektomie u karcinomu prostaty s pozitivním uzlinovým nálezem nebyl prokázán prospektivními studiemi.</p> <p>Terapeutický efekt ozařování pánevních lymfatických uzlin po radikální prostatektomii s lymfadenektomií a prokázaným pozitivním uzlinovým nálezem nebyl prokázán prospektivními studiemi</p>	ST	lymfadenektomie: 3 adjuvant RT: 2	[332]; b) ozařování pánevních lymfatických drenáží: [333–337]

54

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	(Lymfadenektomie viz doporučení kapitola č. 4.44).			
4.61	U pacientů s karcinomem prostaty a pozitivním uzlinovým nálezem po radikální prostatektomii a pánevní lymfadenektomii může být nabídnuto adjuvantní ozáření pánevních lymfatických uzlin v kombinaci s androgen deprivační terapií v délce nejméně 24, lépe 36 měsíců.	0	2-	[333–337]

#### 4.6 Neoadjuvantní a adjuvantní androgen deprivační terapie lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.62	Před radikální prostatektomií nemá být u klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty indikována neoadjuvantní androgen deprivační terapie.	A	1++	[338–341]
4.63	Po radikální prostatektomii u pacienta s patologicky prokázaným lokalizovaným karcinomem prostaty nemá být indikována adjuvantní androgen deprivační terapie.	A	1++	[342–344]
4.64	a) U pacientů s klinicky lokálně pokročilým karcinomem prostaty není prokázán prognostický přínos neoadjuvantní androgen deprivační terapie. b) Po radikální prostatektomii nemá být u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty bez uzlinových metastáz (PSA v nulovém rozmezí) indikována adjuvantní androgen deprivační terapie.	ST A	1+	[338; 340] [342–344]
4.65	Pacientům s lokalizovaným karcinomem prostaty ve skupině s nízkým rizikem nemá být současně s radioterapií podávána androgen deprivační	A	1+	[345; 346]

55

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	terapie.			
4.66	<p>Pacienti s lokalizovaným karcinomem prostaty ve skupině se středním rizikem by měli spolu se zevní radioterapií obdržet současně adjuvantní androgen deprivaci po dobu 4 až 6 měsíců. Ta může být zahájena již před ozařováním.</p> <p>Při rozhodování, zda použít současnou androgen deprivaci, by měly být zváženy další faktory (Gleasonovo skóre, komorbidity) a toto diskutováno s pacientem.</p>	B	1+	[208; 294; 295; 297; 345–354]
4.67	<p>a) Pacienti s lokalizovaným karcinomem prostaty ve skupině s vysokým rizikem mají být vedle zevní radioterapie léčeni neo/adjuvantní androgen deprivací. To může být zahájeno až 6 měsíců před radioterapií.</p> <p>b) Androgen deprivaci má být podávána po dobu nejméně 24 měsíců, optimálně 36 měsíců.</p> <p>c) U pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty ve skupině s vysokým rizikem má být rozhodnutí o trvání androgen deprivaci provedeno individuálně, zejména v závislosti na komorbiditych a toleranci k léčbě.</p>	A	1+	a) a b): [208; 295; 346–349; 351–354] c): EK



#### 4.7 Primární androgen deprivace a „Watchful Waiting“

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
4.68	<p>Pokud se pacient a lékař nerozhodnou pro léčbu s kurativním záměrem, má být pacient informován o možnosti „Watchful Waiting“ s paliativní intervencí v závislosti na symptomech a respektive o možnosti okamžité androgen deprivace terapie.</p> <p>Součástí informace by měly být zejména následující body:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paliativní charakter obou možností;</li> <li>• nežádoucí účinky spojené s androgen deprivací terapií;</li> <li>• prodloužení přežití bez progresu onemocnění při nasazení okamžité androgen deprivace terapie, přičemž údaje o celkovém přežití nejsou konzistentní.</li> </ul>	A	1+, 4	[35; 104; 170; 355–361]
57 4.69	<p>Pokud se pacient nerozhodne pro okamžitou androgen deprivace terapii, měla by být léčba zahájena v době symptomatické progresy v závislosti na potížích a/nebo na požádání („Watchful Waiting“).</p>	EK		
4.70	<p>Pro pacienty s lokalizovaným karcinomem prostaty, kteří odmítají kurativní léčbu nebo strategii aktivního dohledu, může být možností androgen deprivace terapie, po podrobné edukaci pacienta.</p>	0	1+	[362]
4.71	<p>Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem prostaty, kteří zvolí androgen deprivace terapii, mohou být léčeni kastrací (např. bilaterální orchiektomií, LHRH analogem, LHRH antagonistou) nebo vhodným antiandrogenem. Z antiandrogenů byla efektivita srovnatelná s orchiektomií</p>	0	1++	[355; 356; 361]

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	prokázána pouze u bikalutamidu v dávce 150 mg denně.			

## 5. Diagnostika a léčba relapsu nebo metastatického karcinomu prostaty

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.1	U asymptomatických pacientů po proběhlé kurativní léčbě má být v rámci dispenzarizace sledováno PSA v séru.	A	4	EK na základě: [104]
5.2 <sup>11</sup>	Po radikální prostatektomii prokazuje biochemickou recidivu hodnota PSA > 0,2 ng/ml v nejméně dvou po sobě následujících měřeních.	ST	4	EK na základě: [104; 363–365]
5.3	Po samotné radioterapii prokazuje biochemickou recidivu nárůst PSA ≥ 2 ng/ml nad postintervenční nadir v nejméně dvou po sobě následujících měřeních.	ST	4	EK na základě: [35; 366]
5.4	Bioptické potvrzení biochemické recidivy po radikální prostatektomii není nutné.	ST	4	EK na základě: [40; 367; 368]
5.5	Bioptické ověření biochemické recidivy u pacientů po radioterapii by mělo proběhnout při zvažované lokální terapii.	B	4	EK na základě: [40; 369; 370]
5.6	U pacientů s biochemickou recidivou po primární kurativní léčbě a s potenciální možností lokální léčby má být rozlišena lokální a systémová recidiva. Za tímto účelem posuzujeme: <ul style="list-style-type: none"> <li>čas zdvojnásobení PSA;</li> <li>latenci po primární kurativní léčbě a</li> <li>Gleasonovo skóre.</li> </ul>	A	4	EK na základě: [371]

59

<sup>11</sup> V guidelines EAU je uvedeno, že hranice PSA 0,4ng/ml nejlépe predikuje riziko vzniku metastatického onemocnění.

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.7	U asymptomatických pacientů s biochemickou recidivou není nutné provádět scintigrafii skeletu, pokud je PSA <10 ng/ml.	B	4	EK

## 5.2 Terapie recidivy PSA

Následující doporučení a prohlášení se vztahují na lokální recidivy.

Při vzdáleném metastázování viz kapitola 5.3.

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.8	U pacientů s biochemickou recidivou a příznivými prognostickými kritérii je možnost vyčkat dalšího vývoje stavu.	ST	4	EK

### 5.2.1 Terapie biochemické recidivy a perzistence PSA po radikální prostatektomii

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.9	Zevní záchranná radioterapie (SRT) (nejméně 66 Gy) by měla být nabídnuta jako možnost léčby po radikální prostatektomii při zvýšení PSA z nulových hodnot u pacientů v kategorii pN0/Nx.	B	2-3	[372–374]
5.10	a) SRT má být zahájena co nejdříve (PSA před SRT < 0,5 ng/ml). b) Při iniciační kategorii pN0 a časném začátku radioterapie by lymfatické uzliny neměly být ozařovány.	A B	2-3	[372; 373; 375; 376]
5.11	Léčba při perzistující hodnotě PSA (nad definovanou nulovou hodnotou) po radikální prostatektomii může být provedena v souladu s výše uvedenými zásadami léčby biochemické recidivy.	0	3	[375; 377– 382]

60

## 5.2.2 Terapie progresu PSA po radioterapii

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.12	Záchranná (salvage) prostatektomie je možností léčby recidivy s elevací PSA po primární zevní radioterapii nebo brachyterapii, pokud není pravděpodobné, že progresu hodnot PSA je důsledkem generalizace. Funkční výsledky z hlediska zachování potence a kontinence jsou podstatně horší než u primární operace.	ST	2-3	[370; 383]
5.13	Před záchrannou prostatektomií by měla být lokální recidiva histologicky potvrzena.	B	3	[370]
5.14	Záchrannou prostatektomií mohou provádět pouze zkušení urologové.	ST	4	EK
5.15	a) Terapii HIFU lze použít k léčbě histologicky prokázané izolované lokální recidivy po zevní radioterapii. b) Pacient má být informován o experimentální povaze tohoto postupu jako záchranné terapii, a také o alternativních možnostech terapie.	0 A	3 4	a: [384–386] b: EK

61

## 5.2.3 Androgen deprivace terapie u biochemické recidivy nebo progresu PSA

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.16	Androgen deprivace terapie není standardní léčbou biochemické recidivy nebo progresu PSA. Její použití a načasování musí vycházet z individuálního posouzení u konkrétního pacienta.	ST	4	EK na základě: [40]



Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	androgenní deprivace. Léčba má být podávána v dávce 1000 mg/den v kombinaci s Prednisonem nebo Prednisolonem (5 mg/den). c) Důvody pro ukončení aplikace mají být: požadavek pacienta, progresse onemocnění nebo netolerovatelné vedlejší účinky.	<b>A</b>		
<b>5.22</b>	a) Pacientům, kteří nejsou indikováni ke kombinované léčbě, má být navržena androgen deprivací terapie.	<b>A</b>	1++	[355–357, 360, 361]
	b) Androgenní deprivace může být medikamentózní nebo chirurgická.	<b>0</b>	1++	[355, 356, 361, 392]
	c) Medikamentózní androgenní deprivace může být podávána ve formě monoterapie nebo jako maximální androgenní blokáda.	<b>0</b>	1++	[35, 40, 104, 393]
	d) Deprivace androgenů by měla být prováděna nepřetržitě, pokud hodnota PSA neklesne v průběhu 7 měsíců pod 4 ng/ml.	<b>B</b>	1(+)	[394–396]
	e) Pokud hodnota PSA klesne pod 4 ng/ml, může být po dostatečné edukaci alternativně nabízena intermitentní androgenní blokáda.	<b>0</b>	1(+)	[394–396]

63

#### 5.4 Léčba kastracně rezistentního karcinomu prostaty

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
<b>5.23</b>	Pacienti s kastracně rezistentním karcinomem prostaty mají být informováni o následujícím: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nelze dosáhnout vyléčení.</li> <li>K dispozici je několik možností léčby.</li> </ul>	<b>A</b>	4	EK
<b>5.24</b>	Pacientům se symptomatickým progredujícím onemocněním při probíhající medikamentózní kastraci by měly být léčebné možnosti a léčebný postup doporučeny a určeny interdisciplinárně.	<b>B</b>	4	EK

5.25	Při rozhodování o konkrétní terapii je nutno vzít v úvahu následující faktory: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomy;</li> <li>• Nežádoucí účinky léčebných metod;</li> <li>• Preference pacienta;</li> <li>• Komorbidity, předpokládanou délku života a kvalitu života;</li> <li>• Dynamiku progresu;</li> <li>• Lokalizaci metastáz a celkový rozsah nádorového onemocnění.</li> </ul>	A	4	EK
5.26	Indikace k podání chemoterapie z hlediska její únosnosti není jednoznačně definovaná.	ST	4	EK
5.27	Geriatrické vyšetření je vhodné při rozhodování před zahájením protinádorové terapie u polymorbidních pacientů nad 70 let.	ST	4	EK
5.28	U pacientů s progredujícím onemocněním, kteří podstupují chirurgickou, nebo medikamentózní kastraci je třeba kontrolovat hladinu testosteronu v séru.	EK		

64

#### 5.4.1 Primární léčba u asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.29	Pacientům s kastrací rezistentním, asymptomatickým nebo mírně symptomatickým progredujícím karcinomem prostaty bez průkazu metastáz na zobrazovacích vyšetřeních má být nabídnut vyčkávací postup při zachování androgenní deprivace.	A	4	EK na základě: [397–401]
5.30	Pacientům s metastatickým, kastrací rezistentním, asymptomatickým nebo mírně symptomatickým a progredujícím karcinomem prostaty na androgenní deprivaci je možné	0	4	EK



Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	nabídnout změnu léčby po edukaci o potenciálních přínosech a nežádoucích účincích. Měl by být zvážena potenciální přínos a nežádoucí účinky jednotlivých terapeutických modalit.			
5.31	Pokud se pacient s metastatickým, kastročně rezistentním, asymptomatickým nebo mírně symptomatickým a progredujícím onemocněním rozhodne odmítnout vyčkávací strategii a upřednostní změnu léčby, má být nabídnuta jedna z následujících možností: <i>(abecedně řazeno)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• abirateron (v kombinaci s Prednisonem/Prednisolonem);</li> <li>• docetaxel;</li> <li>• enzalutamid.</li> </ul> Pro rozlišení možností léčby viz 5.32 a 5.33.	A	1+	[398–400; 402]
5.32	Pacientům s metastatickým, kastročně rezistentním, asymptomatickým nebo mírně symptomatickým a progredujícím onemocněním by měla být nabídnuta jako primární léčba <i>(abecedně řazeno)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• abirateron (v kombinaci s Prednisonem/Prednisolonem) nebo</li> <li>• enzalutamid.</li> </ul>	B	1+	[400; 402]
5.33	Pacientům s metastatickým, kastročně rezistentním, asymptomatickým nebo mírně symptomatickým a progredujícím onemocněním může být nabídnut docetaxel jako primární léčba.	0	1+	[398; 399]

65



Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	symptomatickým, progredujícím onemocněním a zhoršeným celkovým stavem (ECOG $\geq$ 2, Karnofsky index $<$ 70) má být nabídnuta symptomatická terapie.			
5.39	<p>Pacientům s kastračně rezistentním, progredujícím onemocněním a zhoršeným celkovým stavem (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky index <math>&lt;</math> 70) může být navíc nabídnuta jako primární léčba ještě jedna z následujících možností:</p> <p><i>(abecedně seřazeno)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• abirateron (v kombinaci s Prednisonem/Prednisolonem);</li> <li>• chemoterapie, pokud je zhoršený celkový stav hlavně v důsledku metastatického karcinomu prostaty;</li> <li>• enzalutamid;</li> <li>• radium-223 u kostních metastáz;</li> <li>• steroidy (Dexamethason, Prednisolon, Prednison).</li> </ul>	0	4	EK na základě: [398–400; 402; 402; 403]

67

### 5.4.3 Druholiniová léčba

V doporučeních pro druholiniovou léčbu nejsou rozlišováni asymptomatictí a symptomatictí pacienti. Současné studie zahrnují obě skupiny pacientů.

#### 5.4.3.1 Druholiniová léčba po Docetaxelu

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.40	Pacientům s kastročně rezistentním, progredujícím onemocněním v dobrém celkovém stavu po chemoterapii Docetaxelem má být v případě potřeby nabídnuta jedna z následujících možností léčby v kombinaci se symptomatickou a podpůrnou léčbou: <i>(abecedně seřazeno)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• abirateron (v kombinaci s Prednisonem/Prednisolonem);</li> <li>• cabazitaxel;</li> <li>• enzalutamid;</li> <li>• Radium-223 při kostních metastázách.</li> </ul> Pro rozlišení možností léčby viz 5.41 až 6.53.	A	1+	[403–411]
5.41	Pacientům s kastročně rezistentním, progredujícím onemocněním v dobrém celkovém stavu po chemoterapii Docetaxelem může být nabídnut: <i>(abecedně seřazeno)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• abirateron (v kombinaci s Prednisonem/Prednisolonem) nebo</li> <li>• enzalutamid.</li> </ul> V příslušné pilotní studii bylo prokázáno prodloužení doby přežití.	0	1+	Abirateron: [404; 405] Enzalutamid: [407]
5.42	Pacientům s kastročně rezistentním, progredujícím onemocněním v dobrém celkovém stavu po chemoterapii Docetaxelem může být nabídnut Cabazitaxel.	0	1+	[408]

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	Pilotní studie ukázala prodloužení doby přežití.			
5.43	Pacientům s kastročně rezistentním, progredujícím onemocněním v dobrém celkovém stavu po chemoterapii Docetaxelem může být při přítomnosti pouze kostních metastáz podáno radium-223. Pilotní studie ukázala prodloužení doby přežití.	0	1+	[403]
5.44	Pacientům s kastročně rezistentním, progredujícím onemocněním po chemoterapii Docetaxelem v horším celkovém stavu (ECOG ≥ 2) může být kromě symptomatické léčby, nabídnuta jedna z možností: <i>(abecedně seřazeno)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• abirateron (v kombinaci s Prednisonem/Prednisolonem);</li> <li>• chemoterapie, pokud je zhoršený celkový stav, způsoben především metastatickým karcinomem prostaty;</li> <li>• enzalutamid;</li> <li>• Radium-223 při metastázách v kostech;</li> <li>• steroidy (Dexamethason, Prednisolon, Prednison).</li> </ul>	0	4	EK na základě literatury o chybách 5.48! Nebyl nalezen referenční zdroj [40; 104; 412].
5.45	U pacientů s kastročně rezistentním, progredujícím onemocněním v dobrém celkovém stavu, po vyčerpání doporučených léčebných možností (viz Doporučení 5.40), může být nabídnuta terapeutická observační studie s Lutetium-177-PSMA na základě doporučení multidisciplinárního onkologického týmu. <sup>12</sup>	0	3	[413–420]

69

<sup>12</sup> Převzato z původní verze německého doporučení. Nelze aplikovat na podmínky České republiky.

### 5.4.3.2 Druholiniová terapie po léčbě cílené na androgenní receptor

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.46	Pacientům s kastracně rezistentním, progredujícím onemocněním v dobrém celkovém stavu po prvoliniové terapii cílené na androgenní receptory může být nabídnuta sekvenční terapie s použitím jednoho z dalších účinných léků (docetaxel, případně Ra-223 při neúnosnosti docetaxelu), ne však hormonální preparáty druhé generace.	0	4	EK

### 5.5 Léčba kostních metastáz

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.47	Léčba symptomatických kostních metastáz má být součástí komplexní onkologické léčby (viz doporučení 5.37, 5.39, 5.40, 5.43, 5.44). Pacientům s kostními metastázami má být navíc nabídnuta jedna nebo více z následujících možností léčby: <ul style="list-style-type: none"> <li>léky proti bolesti;</li> <li>lokální radiace, viz doporučení 5.48;</li> </ul> <p><b>Nebyl nalezen referenční zdroj.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chirurgický zákrok (obvykle v kombinaci s ozařováním);</li> <li>bisfosfonáty;</li> <li>monoklonální protilátka denosumab;</li> <li>Radium-223;</li> <li>konkrétní indikace a omezení u jednotlivých preparátů, viz níže.</li> </ul>	A	s příslušnými doporučeními	[403; 421; 422]
5.48	Lokální zevní ozáření má být u kostních metastáz použito v následujících situacích: <ul style="list-style-type: none"> <li>trvalá lokalizovaná kostní bolest;</li> <li>hrozící míšňí komprese (případně po</li> </ul>	A	1++	[421]

70

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	<p>chirurgickém zákroku);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po chirurgické stabilizaci;</li> <li>• zvýšené riziko zlomeniny.</li> </ul>			
5.49	<p>Radionuklidy mohou být použity pro léčbu bolesti u mnohočetných kostních metastáz v kastračně rezistentním stadiu. Léčba radiem-223 vede k prodloužení přežití u pacientů v dobrém celkovém stavu (ECOG ≤ 2) bez průkazu viscerálních metastáz.</p>	<b>0</b>	1+	[403; 422]
5.50	<p>Bisfosfonáty by neměly být používány k prevenci komplikací kostních metastáz v hormonálně senzitivní fázi.</p> <p>V současné době nelze hodnotit účinek Denosumabu v této fázi onemocnění.</p>	<b>B</b>	1+ (ZA) 4 (jiná)	<p>kyselina zoledronová: [389; 423–425] další bisfosfonáty, denosumab: [409; 411; 426]</p>
5.51	<p>Jako prevence komplikací kostních metastáz v kastračně rezistentní fázi onemocnění, má být nabízena monoklonální protilátka denosumab nebo Kyselina zoledronová s vysvětlením jejich přínosu i rizik.</p>	<b>A</b>	1+	[409; 411]
5.52	<p>Jako prevence čelistní osteonekrózy má být provedeno před podáním Bisfosfonátů nebo Denosumabu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zubním vyšetřením a sanací fokusů a</li> <li>• instrukcí a motivací pacienta k udržování nadprůměrné ústní hygieny.</li> </ul>	<b>A</b>	3+	[409; 427]; EK

## 5.6 Podpůrná a paliativní terapie

Paliativní péče je definována jako přístup ke zlepšení kvality života pacientů a jejich rodin, kteří čelí problémům spojeným s život ohrožujícím onemocněním. Tento typ péče se zaměřuje na prevenci a zmírnění utrpení prostřednictvím časného zachytu, pečlivého vyšetření a léčby bolesti a dalších fyzických, psychosociálních a duchovních problémů).

### 5.6.1 Profylaktická / podpůrná léčba běžných nežádoucích účinků souvisejících s léčbou

#### 5.6.1.1 Operativa

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.53	Nejčastější nežádoucí účinky po radikální prostatektomii mají být léčeny následovně: <ul style="list-style-type: none"> <li>• erektilní dysfunkce: viz doporučení v kapitole 6, „Rehabilitace a následná péče, kvalita života“;</li> <li>• inkontinence: viz doporučení v kapitole 6, „Rehabilitace a následná péče, kvalita života“;</li> <li>• striktura uretry: možná konzervativní nebo chirurgická léčba.</li> </ul>	A	4	EK
5.54	a) Po lymfadenektomii má být provedeno ultrazvukové vyšetření – v případě potřeby doplněné o Dopplerovské vyšetření – pro diagnostiku lymfokély. b) Lymfokéla po lymfadenektomii má být léčena, pokud je symptomatická nebo způsobuje kompresi cév.	A	4	EK

72

#### 5.6.1.2 Radioterapie

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.55	Medikamentózní prevence nežádoucích účinků radiační terapie není v současné době možná.	ST	1+, 4	[40]; EK
5.56	a) Akutní proktitida může být léčena topicky pomocí sukralfátu, butyrátu nebo hydrokortizonu.	0	1+	[428; 429]



	b) Léčba průjmu má být symptomatická.	A	4	[40]; EK
--	---------------------------------------	---	---	----------

### 5.6.1.3 Androgen deprivační terapie

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.57	Pacienti by měli být informováni o možnostech léčby typických a častých nežádoucích účinků androgen deprivační terapie.		EK	

### 5.6.1.4 Chemoterapie

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.58	Podpůrná léčba nežádoucích účinků chemoterapie by měla respektovat aktuálně dostupné vědecké poznatky.		EK	

### 5.6.2 Paliativní péče

73

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.59	Cílem paliativní péče je zlepšit kvalitu života prostřednictvím účinné léčby omezujících symptomů, psychosociální podpory a pomoci s duchovními otázkami. Mezi časté příznaky u pacientů s pokročilým karcinomem prostaty patří bolest, únava, úbytek hmotnosti, úzkost, deprese a symptomy související s postiženými orgány (např. ochrnutí a retence moči).	ST	4	EK na základě: [369; 430]
5.60	Možnost paliativní péče má být s pacientem a jeho příbuznými konzultována komplexně a v rané fázi. Mezi ně patří: a) Informace o všech dostupných pečovatelských službách (svépomocné skupiny, ambulantní péče, ústavní péče, ambulantní hospicové služby, lůžkové ústavy, specializovaná	A	4	EK na základě: [431–433]

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	ambulantní paliativní péče, nemocniční paliativní péče, paliativní péče). b) Informace o všech léčebných metodách. c) Příprava komplexního léčebného plánu s ohledem na osobní preference pacienta.			
5.61	a) Rozhodnutí o strategii léčby má proběhnout na interdisciplinární a multioborové úrovni. b) Pacientovi by měl být k dispozici multidisciplinární paliativní tým.	<b>A</b>  <b>B</b>	4	EK na základě: [40; 431]
5.62	a) Farmakologická léčba nádorové bolesti má být založena na schématu WHO. b) V souvislosti s paliativní léčbou bolesti má být zváženy i nemedikamentózní (včetně polohování, lymfodrenáží, aktivační péče) a psychosociální (psychologická, event. možnost pastorační péče) přístupy.	<b>A</b>	4	EK na základě: [430; 432]
5.63	Informace o fyzickém a psychickém stavu, jako je úzkost, neklid, deprese, dyspnoe, mají být pravidelně registrovány a má být poskytnuta odpovídající péče a léčba.	<b>A</b>	4	EK na základě: [431; 432]

## 6. Rehabilitace a následná dispenzarizace

### 6.1 Rehabilitace po kurativní léčbě

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
6.1	Pacient po lokální terapii má být informován o rehabilitaci specifické pro danou léčbu, zejména ve formě následné péče.	A	1+ až 1-	Na základě: 6.4, 6.5, 6.7
6.2	<p>a) Rehabilitace po radikální prostatektomii je zaměřena na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>léčbu pooperačních dysfunkcí zejména inkontinence moči a erektilní dysfunkce;</li> <li>obnovu fyzických a duševních schopností;</li> <li>obnovení účasti v normálním společenském životě; v případě, že je pacient stále vředlečně činný, rehabilitace zaměřená na zachování, nebo obnovení schopnosti pracovat.</li> </ul> <p>b) Rehabilitace po radioterapii je zaměřena na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>léčbu po-radiačních dysfunkcí, zejména poruch funkce močového měchýře nebo střeva a erektilní dysfunkce;</li> <li>obnovu fyzických a duševních schopností;</li> <li>obnovení účasti v normálním společenském životě; v případě, že je pacient stále vředlečně činný, rehabilitace zaměřená na zachování, nebo obnovení schopnosti pracovat.</li> </ul>	ST	4	EK
6.3	Rehabilitace by měla být řízena urologem, v případě významných komorbidit multidisciplinárním způsobem a za pomoci konceptů multimodální terapie	B	4	EK
6.4	Pooperační močová inkontinence po radikální	A	1+	[434; 435]

75

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	<p>prostatektomií má být léčena na základě multimodálních konceptů.</p> <p>Základem léčby stresové inkontinence má být fyzioterapie. Mají být rovněž vyloučeny jiné formy inkontinence, v případě jejich výskytu mají být léčeny.</p>			
6.5	<p>a) Erektilní dysfunkce po kurativní léčbě mohou být léčeny inhibitory PDE-5, vakuovou pumpou, intrakavernózními injekcemi nebo intrauretrálními prostaglandiny (aldoprostadil) v kombinaci s fyzioterapeutickým cvičením.</p> <p>b) Při léčbě erektilní dysfunkce by měl být nejdříve použit inhibitor PDE-5. V případě neúčinnosti léčby inhibitorem PDE-5 by měly být zváženy intrakavernózní injekce nebo intrauretrální prostaglandiny (aldoprostadil) nebo použití vakuové pumpy s ohledem na preference pacienta, v kombinaci s fyzioterapeutickým cvičením.</p>	<p><b>0</b></p> <p><b>B</b></p>	<p>ED trénink</p> <p>1-</p>	<p>Fyzioterapeutický</p> <p>ED trénink: [436; 437]</p> <p>Odborný konsenzus založený na [438]</p>
6.6	<p>Má být vyhodnocena potřeba psycho-onkologické péče zaměřené na podporu pacienta v průběhu onkologické léčby a v případě potřeby mají být nabídnuta vhodná opatření.</p>	<b>A</b>	4	<p>EK, viz také S3-Leitlinie Psychoonkologie</p>

76

## 6.2 Rehabilitace pro pacienty podstupujících hormonální terapie

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
6.7	Cílem rehabilitace během hormonální terapie je: <ul style="list-style-type: none"> <li>• léčba vedlejších účinků terapie;</li> <li>• zachování nebo obnovení fyzických a duševních schopností;</li> <li>• obnovení účasti v normálním společenském životě; pokud je pacient stále výdělečně činný, pomoc při zachování nebo obnovení schopnosti pracovat.</li> </ul>	ST	4	EK
6.8	Pacientům užívajícím hormonální léčbu má být doporučena rehabilitace se zaměřením na dostatek pohybu.	A	1(+/-)	[439–441]

## 6.3 Rehabilitace pro pacienty v paliativní fázi léčby

77

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
6.9	I v nekurabilní situaci by měla být doporučena rehabilitace zaměřená na ovlivnění symptomů.		EK	

## 6.4 Dispenzarizace po lokální kurativní léčbě

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
6.10	a) Asymptomatictí pacienti po lokální kurativní terapii mají být vyšetřeni do 12 týdnů po ukončení léčby. b) U asymptomatických pacientů by měla být vyšetření opakována čtvrtletně v prvních dvou letech, dvakrát ročně ve třetím a čtvrtém roce a v ročních intervalech od pátého roku.	A B	4	EK na základě: [40; 104; 369]
6.11	U asymptomatických pacientů po kurativní léčbě, má dispenzarizace spočívat v kontrole hodnot PSA	A	4	EK na základě: [40;

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	v séru.			104; 369]
6.12	U pacientů bez biochemické recidivy není DRE vyšetření rutinně indikováno v rámci sledování karcinomu prostaty	ST	4	EK na základě: [40; 104]
6.13	Zobrazovací metody mají být používány pouze v případech, že jsou zvažována terapeutická opatření, a/nebo jsou přítomny symptomy.	A	4	EK na základě: [369]

### 6.5 Substituce testosteronu po léčbě karcinomu prostaty

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
6.14	Substituce testosteronu po kurativní léčbě pacienta s karcinomem prostaty a příznaky hypogonadismu může zlepšit kvalitu života. Vzhledem k dostupným údajům je v současné době nejasný vliv na riziko recidivy karcinomu prostaty, proto by měl být pacientovi poskytnut dostatek informací a měl by být důsledně dispenzarizován.	ST  B	3  4	[442–444]

78

### 6.6 Dispenzarizace v průběhu androgen deprivací terapie

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
6.15	V rámci 3–6měsíčních kontrol v průběhu hormonální terapie by měl být proveden odběr anamnézy a fyzikální vyšetření, včetně stanovení hodnoty PSA.	B	4	EK na základě: [369]
6.16	Další laboratorní diagnostika by měla být indikována individuálně v závislosti na klinickém obrazu a symptomech pacienta.	B	4	EK na základě: [104]
6.17	O použití zobrazovacích metod v průběhu sledování má být rozhodnuto v závislosti na symptomech a možných terapeutických	A	4	EK na základě: [104]

	důsledcích. Pokud nejsou tyto skutečnosti přítomny, není použití zobrazovacích metod indikováno.			
--	--	--	--	--

## 7. Psychosociální aspekty a kvalita života

### 7.1 Edukace a poradenství

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
7.1	Pacientovi má být nabídnuto, aby se jeho partner účastnil edukačních a konzultačních pohovorů.	A	4	EK na základě: [40; 445–448]
7.2	Během lékařské konzultace má být pacient informován o všech relevantních léčebných možnostech popsanych v tomto doporučení, o jejich šancích na úspěch a jejich případných dopadech na celkový stav. Konkrétně jsou diskutovány účinky na fyzický vzhled, sexuální život (impotence), kontrola udržení moči a stolice (inkontinence) a aspekty sebereflexe („self-image“).	A	4	EK na základě: [40; 445; 449–452]
7.3	V rámci pohovoru s lékařem mají být stanoveny a zohledněny individuální preference, potřeby, starosti a obavy pacienta. Pokud pacient vyžaduje další informace, má být nabídnut další rozhovor.	A	4	[40; 445; 449–452]
7.4	Pacient má být edukován o existujících informačních materiálech pro pacienty s karcinomem prostaty založených na vědeckých důkazech.	A	4	EK na základě: [40; 445; 450; 451; 453]
7.5	Pro rozhodnutí o volbě postupu by měl pacient být informován kvalifikovaným a obecně srozumitelným způsobem.	EK		

80



## 7.2 Psychosociální podpora

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
7.6	Standardizované dotazníky umožňují zaznamenávat a kvantifikovat kvalitu života.	A	4	EK na základě: [40; 445–448]
7.7	Pacientovi by měla být nabídnuta psychosociální a psycho-onkologická podpora v případě duševních, sexuálních nebo partnerských problémů.	EK		
7.8 <sup>13</sup>	Pacient má být informován o možnosti kontaktovat podpůrnou organizaci. Webové stránky Spolkové asociace pro rakovinu prostaty – <a href="https://www.prostatakrebs-bps.de">https://www.prostatakrebs-bps.de</a> obsahují adresy všech německých organizací na podporu rakoviny prostaty.	A	4	EK; [451; 457]

<sup>13</sup> Převzato z původní verze německého doporučení. Nelze aplikovat na podmínky České republiky. V České republice je k dispozici organizace "Asociace mužů sobě" (dostupná na webu: [www.asmuso.cz](http://www.asmuso.cz)), která je určena pro muže s karcinomem prostaty.

## 8. Indikátory kvality

Poznámka překladatele: Indikátory kvality jsou převzaty z plné verze původního KDP<sup>14</sup>. Praktická implementace realizace sledování indikátorů musí být součástí dalšího vyjednávání v rámci recenzního řízení KDP (zapojení stakeholdeři: zástupci odborné společnosti, MZ ČR – DZP, zástupci zdravotních pojišťoven a ÚZIS ČR). Níže uvedené indikátory kvality je vhodné implementovat a doporučení pro frekvenci sledování a zdroje pro získávání dat k posouzení dodržování kvalitativních parametrů v ČR budou stanoveny v rámci recenzního řízení.

QI 1: Zpráva o nálezech punkční biopsie (od roku 2014)		
Indikátory kvality	Referenční doporučení	Důkazní základ / další informace
<p><b>Počty:</b> Počet pacientů, jejichž nálezy obsahují následující informace:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Počet a umístění odebraných vzorků tkáně pozitivních na karcinom.</li> <li>Informace o lokalizaci karcinomu a semikvantitativní odhad rozsahu nádoru (% postiženého parenchymu).</li> <li>Gleasonův stupeň: udává všechny primární a sekundární stupně a také nejméně diferencovaný stupeň, každý v „%“.</li> <li>Uveďte celkové výsledky Gleason skóre.</li> </ul>	<p><b>3.42</b></p> <p>Pokud je tkáň pozitivní na karcinom, musí patolog poskytnout urologovi následující informace:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Počet a umístění odebraných vzorků tkáně pozitivních na karcinom.</li> <li>Informace o lokalizaci karcinomu a semikvantitativní odhad rozsahu nádoru (% postiženého parenchymu).</li> <li>Gleasonův stupeň: udává všechny primární a sekundární stupně a také nejméně diferencovaný stupeň, každý v „%“.</li> </ul>	<p>EG A, LoE 4</p> <p>Kvalitativní cíl: Co možná nejčastější plnohodnotná zpráva po punkční biopsii.</p>

82

<sup>14</sup> „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018.AWMF-Register-Nummer 043/0220

<p>Zúčastnění: Všichni pacienti s počáteční diagnózou karcinomu prostaty a punkční biopsií.</p>	<p>Určení celkového Gleason-skóre.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymfovaskulární (L) a venózní (V) invaze (L0 nebo L1, V0 nebo V1).</li> <li>• Pokud lze vyhodnotit, uvedení informace o perineurálním šíření (Pn1), o infiltraci pouzdra, prorůstání přes pouzdro kapsulí (pT3a) a o infiltraci semenných váčků (pT3b).</li> </ul>	
<p><b>QI II: Zpráva o lymfatických uzlinách (od roku 2014)</b></p>		
<p><b>Indikátory kvality</b></p>	<p><b>Referenční doporučení</b></p>	<p><b>Důkazní základ / další informace</b></p>
<p><b>Počty:</b> Počet pacientů, u kterých diagnostická zpráva obsahuje následující informaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pN kategorie.</li> <li>• Počet postižených lymfatických uzlin ve vztahu k počtu odstraněných lymfatických uzlin.</li> </ul> <p><b>Zúčastnění:</b> Všichni pacienti s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty a lymfadenektomií.</p>	<p><b>3.49</b></p> <p>Pro stanovení N kategorie mají být všechny lymfatické uzliny makroskopicky vypreparovány a pak fixovány, vyšetřeny a spočítány. Lymfatické uzliny mají být hodnoceny odděleně podle uvedených oblastí. Po histologickém vyšetření má být stanovena kategorie pN (pN0 nebo pN1).</p> <p>Je třeba uvést celkový počet odstraněných uzlin, počet postižených lymfatických uzlin a průměr největší</p>	<p>EG A, LoE 4</p> <p>Kvalitativní cíl: Co možná nejčastější plnohodnotná zpráva po lymfadenektomii</p>

83

	metastázy.	
<b>QI III: Aktivní dohled (Active Surveillance) (od 2014)</b>		
<b>Indikátory kvality</b>	<b>Referenční doporučení</b>	<b>Důkazní základ / další informace</b>
<p><b>Počty:</b></p> <p>Počet pacientů s</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gleasonovým skóre <math>\leq 6</math>;</li> <li>cT1 a cT2a;</li> <li>nádorem v <math>\leq 2</math> vzorcích při odběru 10–12 vzorků;</li> <li><math>\leq 50\%</math> nádoru v jednotlivých biopsiích.</li> </ul> <p><b>Zúčastnění:</b></p> <p>Všichni pacienti s diagnostikovaným karcinomem prostaty a zahájeným aktivním dohledem.</p>	<p><b>4.8</b></p> <p>a) Předpokladem pro volbu strategie aktivního dohledu jsou následující parametry:</p> <p>b) hodnota PSA <math>\leq 10</math> ng/ml;</p> <p>c) Gleasonovo skóre <math>\leq 6</math>;</p> <p>d) cT1 nebo cT2a;</p> <p>e) nádor v <math>\leq 2</math> vzorcích, odpovídá odběru 10-12 vzorků;</p> <p>f) <math>\leq 50\%</math> nádoru v jednotlivých biopsiích.</p> <p>g) pro Gleason 3+4 (7a) by měl být aktivní dohled zvážen v rámci klinických studií;</p> <p>h) při indikaci mají být vzaty v úvahu věk a komorbidity.</p>	<p>EG A, LoE 4</p> <p>Kvalitativní cíl:</p> <p>Jak nejčastější dostupnost uvedených parametrů při zahájení aktivního dohledu.</p>
<b>QI IV: Radioterapie a adjuvantní androgen deprivace u lokalizovaného karcinomu prostaty ve skupině s vysokým rizikem (od roku 2014)</b>		
<b>Indikátory kvality</b>	<b>Referenční doporučení</b>	<b>Důkazní základ / další informace</b>
<p><b>Počty:</b></p> <p>Počet pacientů s doplněnou i adjuvantní androgen deprivací terapií.</p> <p><b>Zúčastnění:</b></p> <p>Všichni pacienti s</p>	<p><b>4.67</b></p> <p>a) Pacienti s lokalizovaným karcinomem prostaty ve skupině s vysokým rizikem mají být vedle</p>	<p>EG A, Loe 1+</p> <p>Kvalitativní cíl:</p> <p>Co možná nejčastější použití adjuvantní androgen deprivace terapie</p>

<p>primozáchytem karcinomu prostaty T1-2 N0 M0 ve skupině s vysokým rizikem a zevní radioterapií.</p>	<p>zevní radioterapie léčení neo/adjuvantní androgen deprivační terapií. To může být zahájena až 6 měsíců před radioterapií.</p> <p>b) Androgen deprivační terapie má být podávána po dobu nejméně 24 měsíců, optimálně 36 měsíců.</p> <p>c) U pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty ve skupině s vysokým rizikem má být rozhodnutí o trvání androgen deprivační terapie provedeno individuálně, zejména v závislosti na komorbiditách a toleranci k léčbě.</p>	<p>lokalizovaného karcinomu prostaty s vysokým rizikem a zevní radioterapií.</p>
---	--	--

Poznámky: Vysoké riziko: PSA > 20 ng/ml nebo Gleasonovo skóre = 8 nebo cT Kategorie 2c

**QI V: Žádná androgen deprivační terapie u lokálně pokročilého karcinomu prostaty léčeného radikální prostatektomií (novinka 2018)**

Indikátory kvality	Referenční doporučení	Důkazní základ / další informace
<p><b>Počty:</b> Počet pacientů s adjuvantní androgen deprivační terapií.</p> <p><b>Zúčastnění:</b> Všichni pacienti s primozáchytem karcinomu</p>	<p><b>4.64</b></p> <p>a) U pacientů s klinicky lokálně pokročilým karcinomem prostaty není prokázán</p>	<p>EG A, LoE 1+</p> <p>Kvalitativní cíl: Žádná adjuvantní androgen deprivační terapie u lokálně pokročilého karcinomu prostaty léčeného radikální</p>

<p>prostata T3-4 N0 M0 a radikální prostatektomií.</p>	<p>prognostický přínos neoadjuvantní androgen deprivace terapie.</p> <p>b) Po radikální prostatektomii nemá být u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty bez uzlinových metastáz (PSA v nulovém rozmezí) indikována adjuvantní androgen deprivace terapie.</p>	<p>prostatektomií.</p>
<p><b>QI VI: Žádná androgen deprivace terapie u lokalizovaného karcinomu prostaty ve skupině s nízkým rizikem a zevní radioterapií (novinka 2018)</b></p>		
<p><b>Indikátory kvality</b></p>	<p><b>Referenční doporučení</b></p>	<p><b>Důkazní základ / další informace</b></p>
<p><b>Počty:</b> Počet pacientů s adjuvantní androgen deprivace terapií.</p> <p><b>Zúčastnění:</b> Všichni pacienti s primozáchytem karcinomu prostaty T1-2 N0 M0 ve skupině s nízkým rizikem a zevní radioterapií.</p>	<p><b>4.65</b></p> <p>Pacientům s lokalizovaným karcinomem prostaty ve skupině s nízkým rizikem nemá být současně s radioterapií podávána androgen deprivace terapie.</p>	<p>EC A, LoE 1+</p> <p>Kvalitativní cíl: Žádná adjuvantní androgen deprivace terapie pro lokalizovaný karcinom prostaty ve skupině s nízkým rizikem a zevní radioterapií.</p>
<p><b>QI VII: Záchraná radioterapie při recidivě karcinomu prostaty (od 2014, před: QI VIII)</b></p>		
<p><b>Indikátory kvality</b></p>	<p><b>Referenční doporučení</b></p>	<p><b>Důkazní základ / další informace</b></p>
<p><b>Počty:</b> Počet pacientů začínajících záchranou radioterapií a PSA &lt; 0,5 ng/ml</p> <p><b>Zúčastnění:</b> Všichni pacienti po radikální</p>	<p><b>5.10</b></p> <p>a) Záchraná radioterapie má začít co nejdříve (PSA před SRT &lt; 0,5 ng/ml). SRT = záchraná</p>	<p>EG A, LoE 2-3</p> <p>Kvalitativní cíl: Co nejdříve zahájit SRT při hodnotách PSA &lt; 0,5 ng/ml</p>

prostatektomii a relapsem PSA a záchrannou radioterapii.	radioterapie	
<b>QI VIII: Prevence osteonekrózy čelisti (od roku 2014, dříve: QI IX)</b>		
<b>Indikátory kvality</b>	<b>Referenční doporučení</b>	<b>Důkazní základ / další informace</b>
<p><b>Počty:</b> Počet pacientů se stomatologickým vyšetřením před zahájením léčby.</p> <p><b>Zúčastnění:</b> Všichni pacienti s karcinomem prostaty a aplikací bisfosfonátu nebo denosumabu.</p>	<p><b>5.52</b></p> <p>Pro prevenci před přítomností osteonekrózy mají být podány bisfosfonáty nebo denosumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zubní vyšetření a jakékoliv nezbytná dentální rehabilitace;</li> <li>• jakož i výuka a motivace pacienta k dosažení nadprůměrné ústní hygieny.</li> </ul>	<p>EC A, LoE 3+</p> <p>Kvalitativní cíl: Co možná nejčastější provádění stomatologického vyšetření před zahájením léčby bisfosfonátem nebo denosumabem</p>
<b>QI IX: Pooperační komplikace po radikální prostatektomii (od roku 2014, dříve: QI X)</b>		
<b>Indikátory kvality</b>	<b>Referenční doporučení</b>	<b>Důkazní základ / další informace</b>
<p><b>Počty:</b> Počet pacientů s komplikací Clavien-Dindo stupně III nebo IV během prvních 6 měsíců po radikální prostatektomii.</p> <p><b>Zúčastnění:</b> Všichni pacienti s primární diagnózou karcinom prostaty T1-2 N0 M0 a radikální prostatektomií.</p>	<p>Na základě odpovídajícího indikátoru ICHOM. Odpovídá cíli směrnice: Zaznamenávání pooperačních komplikací.</p>	<p>Žádné doporučení, odvozeno ze specifických cílů směrnice. Povinnost uvést důvody: 10%</p> <p>Kvalitativní cíl: Co možná nejméně komplikací Clavien-Dindo stupeň III nebo IV po radikální prostatektomii u lokalizovaného karcinomu prostaty.</p>
<p><b>Poznámky:</b> Zdroj pro klasifikaci: [458]</p>		

stupeň III komplikace vyžadující chirurgickou, endoskopickou nebo radiologickou intervenci  
 stupeň IIIa jako dříve, ale bez celkové anestezie  
 stupeň IIIb jako dříve, ale s celkovým stupněm anestezie  
 stupeň IV život ohrožující komplikace vyžadující intenzivní péči  
 stupeň IVa selhání orgánu  
 stupeň IVb selhání více orgánů

**QI X: Komplikace po radikální radioterapii (od roku 2014, aktualizováno v roce 2018, dříve: QI XI)**

Indikátory kvality	Referenční doporučení	Důkazní základ / další informace
<p><b>Počty:</b> Počet pacientů s komplikací CTCAE stupně III nebo IV během prvních 6 měsíců po ukončení radioterapie.</p> <p><b>Zúčastnění:</b> Všichni pacienti s počáteční diagnózou karcinom prostaty a radikální radioterapií.</p>	<p>Na základě odpovídajícího indikátoru ICHOM. Odpovídá cíli směrnice: Posouzení komplikací po radikální radioterapii.</p>	<p>Žádné doporučení, odvozeno ze specifických cílů směrnice.  Kvalitativní cíl: Co možná nejméně komplikací CTCAE stupně III nebo IV po radikální radioterapii.</p>

Poznámka: Zdroj pro klasifikaci: [459]



## Informace pro pacienty

---

Při přípravě této kapitoly jsme mimo adaptovaného doporučeného postupu vycházeli také z informací pro pacienty uveřejněnými [Českou urologickou společností](#).

### 1. Základní informace

Karcinom prostaty je u mužů jedním z **nejčastějších onkologických onemocnění**, za posledních dvacet let se jeho výskyt v České republice téměř ztrojnásobil. Zároveň je ale počet úmrtí na toto onemocnění třikrát nižší. Tento výrazný rozdíl je dán především možností vyšetření v rámci preventivních prohlídek u obvodních lékařů a také moderní léčbou.

V západních industrializovaných zemích je celkově asi 40 % mužské populace v průběhu svého života vystaveno riziku vzniku karcinomu prostaty. Avšak pouze asi u 10 % se onemocnění stává symptomatickým, tzn., že se objeví nepříjemné příznaky, které pacienta dovedou k lékaři. V prvním stádiu nemá onemocnění téměř žádné příznaky, proto základním předpokladem pro včasné rozpoznání nádoru je **preventivní vyšetření**. Karcinom prostaty výrazně ovlivňuje kvalitu života a jeho délku. Postihuje velké množství mužů od aktivního věku až po seniory. S věkem se pravděpodobnost výskytu onemocnění zvyšuje.

89

### 2. Rizikové faktory

Nejdůležitějším rizikovým faktorem je **věk** pacienta, s rostoucím věkem se zvyšuje i výskyt nádorů. Nejčastěji je karcinom prostaty zachycen u mužů ve věku 68 až 72 let. Dalším rizikovým faktorem je **dědičnost**. Muži, jejichž bratři nebo otcové měli diagnostikovanou rakovinu prostaty, mají více než dvakrát vyšší riziko výskytu této rakoviny. Pokud se u pacientova příbuzného v přímé linii (bratr, otec) vyskytne nádorové onemocnění prostaty, měl by se obrátit na svého ošetřujícího lékaře a poradit se s ním o možnostech vyšetření pro něj i pro ostatní muže v rodině.

Mezi aspekty, které mohou hrát roli, patří také **zdravý životní styl**. Kouření a vyšší příjem masa a živočišných tuků může zvyšovat riziko výskytu karcinomu prostaty, důležitá je správná výživa a také dostatečná fyzická aktivita.

Zvýšené riziko vzniku rakoviny prostaty naopak **nebylo prokázáno** u pacientů, kterým je z důvodu nízké hladiny **testosteronu** tento hormon podáván. Je-li u muže zjištěn **hypogonadismus** (porucha funkce pohlavních žláz, která způsobuje nedostatečnou tvorbu testosteronu a neplodnost), měl by

být před podáním testosteronu digitálně rektálně vyšetřen a měla by být stanovena hodnota sérového PSA<sup>15</sup> (ukazatel aktivity prostaty).

Použití **inhibitorů 5-alfa reduktázy** (enzym, který přeměňuje testosteron na jeho aktivnější formu) snižuje četnost výskytu rakoviny prostaty a pre-kanceróz (buněčné a tkáňové změny předcházející vzniku zhoubného nádoru), nemá však vliv na riziko úmrtí na rakovinu prostaty. Podání inhibitorů 5-alfa reduktázy snižuje hladinu sérového PSA.

### 3. Časný záchyt

Základním předpokladem pro časně rozpoznání nádoru je preventivní vyšetření, muži starší 45 let s předpokladem dožití aspoň dalších 10 let by měli být informováni o možnosti **časné detekce** karcinomu prostaty. U mužů se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny prostaty může být tato věková hranice posunuta o 5 let dříve.

Muži v tomto věku by tedy měli možnost tohoto vyšetření probrat se svým ošetřujícím lékařem (urologem) v rámci **preventivních prohlídek**. Časná detekce obnáší odběr krve k vyšetření **hladiny prostatického specifického antigenu (PSA)**. V případě zvýšené hodnoty PSA by měl být odběr zopakován a pacientům by dále mělo být doporučeno **digitální rektální vyšetření** (vyšetření prostaty přes konečník). Muži mají být informováni o výhodách a nevýhodách opatření spojených s časnou detekcí karcinomu prostaty, zejména o případných nezbytných krocích vyplývajících z výsledků testů, jako je například **biopsie prostaty** (odběr vzorků z prostaty tenkou jehlou). Tu by měl pacient podstoupit, pokud mu ji lékař doporučí.

I pokud biopsie není nutná, měl by pacient chodit na **pravidelné kontroly**. Četnost závisí na věku pacienta a zjištěné hladině PSA. U mužů nad 45 let by to mělo být nejdéle jednou za čtyři roky. V případě pacientů nad 70 let s hodnotou PSA méně než 1 ng/ml se další odběry nedoporučují.

## 4. Diagnostika

### 4.1. Příznaky

Rakovina prostaty není v počátečních stádiích spojena s přítomností příznaků. U některých pacientů se objevují **problémy při močení**, jsou ale spíše symptomem souvisejícím s nezhoubným zvětšením prostaty, které bývá současně přítomno:

---

<sup>15</sup> Prostatický specifický antigen je bílkovina, která se tvoří v prostatických žlázách a jeho největší koncentrace je ve spermatu. Za normálních okolností je jen velmi malá část uvolněna do krve. Pokud je však v krvi zjištěna zvýšená hladina PSA, ukazuje to na poškození buněk a žlázek.

- Časté močení a nucení na močení
- Únik moči po vymočení
- Slabý proud
- Obtížné močení
- Pocit nedostatečně vyprázdněného močového měchýře

Krev ve spermatu nebo v moči pak může být jednou z prvních známek pokročilého karcinomu, urologické vyšetření je pak v takovém případě nezbytné. Ostatní příznaky pak mohou být příznakem už velmi **pokročilého nádoru**:

- Trvalá bolest v bocích nebo v zádech
- Hubnutí
- Bledost
- Celková slabost
- Otoky dolních končetin

#### 4.2. Zvýšená hladina PSA

91 Karcinom prostaty se v současnosti nejčastěji zjistí náhodně na základě **zvýšené hladiny PSA**. Hodnota této látky v krvi však v průběhu života narůstá a nemusí nutně souviset s rakovinou. Může to být známka zvětšení prostaty (souvisí s věkem muže), zánětu prostaty, stavu po masáži prostaty, po provedení cystoskopie (vyšetření močového měchýře, močových cest a u mužů i oblasti prostaty) nebo jiného vyšetření přes močovou trubici. K potvrzení nebo vyloučení karcinomu je vhodné provést **biopsii prostaty**. Před rozhodnutím o provedení biopsie by měl lékař pacienta s dostatečným předstihem informovat o možných přínosech, rizicích a důsledcích tohoto zákroku. Odběr vzorků je možný pouze na základě **informovaného souhlasu pacienta** po předešlé edukaci a v souladu s etickými principy.

#### 4.3. Biopsie prostaty

Biopsie prostaty se nejčastěji provádí přes konečník, před samotným vyšetřením je tedy velmi důležité důkladné vyprázdnění konečníku a podání antibiotik. Pokud pacient užívá léky na snížení krevní srážlivosti, je nutné poradit se se svým praktickým lékařem a buď toto léčivo vysadit pět dní před zákrokem, či nahradit vhodnějšími léky. Jelikož biopsie může být bolestivá, provádí se standardně v **lokální anestezii**, v ojedinělých případech i v celkové. Odběr trvá 3 až 10 minut a u pacientů, kteří biopsii prostaty podstupují prvně, se obvykle odebírá 10 až 12 vzorků. V případech nutnosti opakované biopsie je počet vzorků vyšší.

Odebrané vzorky tkáně patolog mikroskopicky vyšetří, což trvá většinou 7 až 10 dní, a stanoví, v jakém stavu prostata je. V případě nálezu rakoviny patolog také stanoví, jak velké je postižení, v jaké fázi a jak je nádor agresivní. Na základě toho se určí riziko a pravděpodobný vývoj onemocnění, což pomáhá ve výběru nejvhodnější léčby. Karcinom prostaty lze rozdělit na tři kategorie: **lokalizovaný** – je omezen pouze na prostatu a není rozšířen do dalších částí těla; **lokálně pokročilý** – přesahuje pouzdro prostaty, nádorové buňky se mohou rozšířit do okolí prostaty nebo proniknout do semenných váčků; **metastatický** – karcinom zakládá vzdálená ložiska, nejčastěji v kostech.

## 5. Terapie nemetastatického karcinomu prostaty

Pacientům s lokalizovaným, klinicky nemetastatickým karcinomem prostaty mají lékaři poskytnout veškeré informace o možných postupech léčby, včetně jejich výhod a nevýhod: o koncepci aktivního dohledu („**active surveillance**“), o možnosti dlouhodobého sledování se symptomatickou sekundární terapií („**watchful waiting**“), o **kurativní léčbě** (jejím cílem je vyléčení pacienta, mnohdy jsou však nutné radikální zásahy) a **hormonální léčbě**.

### 5.1. Aktivní sledování

92 **Aktivní sledování** je cíleným rozhodnutím pacienta nízkorizikový karcinom prostaty neléčit, ale jen jej pečlivě sledovat. Nádor má být kontrolován každé 3 měsíce stanovením PSA a digitálním rektálním vyšetřením (DRE) během prvních dvou let. Zůstává-li hodnota PSA stabilní, je poté interval prodloužen na 6 měsíců. Biopsie by pak měly být prováděny každých dvanáct až osmnáct měsíců po dobu prvních tří let, následně pak, jsou-li nálezy stabilní, každé tři roky. Smyslem tohoto režimu je oddálit nežádoucí účinky radikální léčby (následky operačního výkonu, porucha erekce, únik moči). Jakmile pacient již nesplňuje kritéria pro aktivní sledování, je režim ukončen a je nutný přechod na jinou terapii. V průběhu sledování může samozřejmě i sám pacient ukončit režim sledování a přejít k radikální léčbě.

Pacientům, u nichž přichází kurativní léčba v úvahu, ale oni ji přesto odmítnou a raději zvolí metodu aktivního sledování, musí lékař poskytnout veškeré informace umožňující rozvahu o možných důsledcích a rizicích pozdní léčby.

### 5.2. Dlouhodobé sledování

Smyslem **dlouhodobého sledování** je pouhé pozorování vývoje onemocnění, léčba je zahájena až při vzniku příznaků a je cílena na zmírnění, prevenci a léčbu negativních symptomů a zlepšení kvality života. Při rozhodování ohledně zahájení paliativní strategie s nekurativním záměrem (cílem je zlepšení kvality života pacienta, ne vyléčení onemocnění) musí být pacient plně informován o svých

možnostech a vždy musí být brány v potaz jeho preference, riziko dalšího vývoje karcinomu a případná další onemocnění pacienta. Tento režim může být diskutován u pacientů, kteří mají předpokládanou délku života kratší než 10 let.

### 5.3. Kurativní léčba

Při volbě nevhodnější léčby je nezbytné přihlídnout k individuálnímu stavu pacienta, stádiu nádoru, případným dalším onemocněním a pacientovým preferencím. Jako primární možnost léčby lze volit mezi operačním zákrokem a léčbou ozařováním. Pacienti musí být informováni o výhodách a nevýhodách jednotlivých léčebných postupů.

#### Radikální prostatektomie

V dnešní době je většina diagnostikovaných nádorů lokalizovaná (omezená jen na prostatu) a v takovém případě je primární možností léčby **radikální prostatektomie** – operační odstranění prostaty (tato možnost je nejlepší volbou také v případě lokálně pokročilého karcinomu prostaty). Podstatou tohoto zákroku je odstranění žlázy postižené nádorem a je vytvořeno nové spojení mezi močovou trubicí a močovým měchýřem. Pokud se karcinom vyskytoval skutečně pouze v daném místě, je pacient zcela vyléčen. Vzhledem k tomu, že u pacientů s karcinomem prostaty je riziko vzniku **metastáz v lymfatických uzlinách**, může dojít v rámci této operace k jejich vyjmutí.

93

Důsledkem radikální prostatektomie je úplná nemožnost ejakulace semene, jelikož je nezbytné přerušit chámovody. Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky tedy je nemožnost dosažení kvalitní erekce (erektilní dysfunkce) a únik moči (inkontinence). Radikální prostatektomie snižuje riziko dalšího vývoje onemocnění, riziko vzniku vzdálených metastáz a snižuje úmrtnost. Před zahájením zákroku musí mít pacient k dispozici veškeré informace o jeho výhodách a nevýhodách. Operační odstranění prostaty se provádí u pacientů, u nichž předpokládaná délka dožití činí více než 10 let, přičemž délka dožití je závislá na celkovém stavu pacienta (včetně přidružených onemocnění, mentálních funkcí a soběstačnosti).

#### Radioterapie

Vedle radikální prostatektomie je primární možností léčby karcinomu prostaty také **zevní radioterapie**. V případě, že se pacient nechce vystavit riziku nepříjemných vedlejších účinků vyplývajících z operačního zákroku, může zvolit radioterapii. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří celková únava a ospalost, nechutenství a výjimečně nevolnost. Tolerance ozařování je různá, v případě, že se u pacienta vyskytnou nějaké potíže spojené s radioterapií, měl by se obrátit na lékaře.

Zevní ozařování je v některých případech vhodné doplnit **brachyterapií** (zdroj záření je umístěn rovnou do nádoru či do jeho těsné blízkosti), a to buď v podobě **permanentní** (LDR), kdy jsou radioaktivní zrna umístěna trvale do prostaty. Uvolňují tak záření postupně s tím, že intenzita klesá, až se zrnka po určitém čase stanou neaktivní. Druhou možností je **HDR brachyterapie**, tedy vnitřní ozáření během dvou sezení. Vedlejší účinky při použití této metody nejsou časté, může se ale vyskytnout podráždění močových cest, po několika dnech od aplikace se může přechodně objevit časté močení či slabší proud moči. Kvůli implantaci radioaktivních zrn by pacient měl po dobu dvou měsíců omezit blízký tělesný kontakt, a to především s dětmi a těhotnými ženami. Zda je pro pacienta brachyterapie vhodná, musí posoudit lékař na základě vstupního vyšetření a také dle individuálních preferencí daného pacienta.

### Hormonální léčba

V některých případech je vhodné radioterapii kombinovat s dlouhodobou androgen deprivací terapií (**hormonální léčba**), například u pacientů s rizikovým karcinomem a lokálně pokročilým karcinomem. Cílem hormonální terapie je zmenšit nádor, a zlepšit tak výsledky ozařování (doba trvání hormonální léčby v případě lokálně pokročilého karcinomu by měla být nejméně 24 měsíců, optimálně však 36 měsíců). Pokud pacient s prokázanými metastázami v lymfatických uzlinách zvolí léčbu ozařováním místo operační léčby, má být použita v kombinaci s hormonální léčbou trvajícím nejméně dva, optimálně tři roky. Pro pacienty s lokalizovaným karcinomem prostaty, kteří odmítají kurativní léčbu nebo strategii aktivního dohledu, může být možností hormonální terapie.

Nejčastějšími nežádoucími účinky tohoto druhu léčby jsou návaly horka, snížené libido i potence, únava či snížená tělesná výkonnost. Důležité je vést zdravý životní styl a mít dostatečnou fyzickou aktivitu.

## 5.4. Relaps

Po proběhlé kurativní léčbě musí být pacient aktivně sledován a kontrolován, zda nedochází k **opětovnému výskytu onemocnění**. K tomu slouží zejména pravidelné sledování hladiny PSA. Po radikální prostatektomii není nutné provádět pro kontrolní ověření biopsii, avšak po radioterapii je to vhodné. V případě, že při radikální prostatektomii dojde k úplnému odstranění nádoru, již na první kontrole by měla být hladina PSA nulová. Pokud se tak nestane nebo se hodnota PSA v průběhu sledování zvyšuje, pak by měla být zahájena další léčba – nejčastěji radioterapie.

Pokud pacient zvolil jako primární možnost léčby zevní radioterapii či brachyterapii a došlo k recidivitě (opětovný výskyt onemocnění), je nejlepší možností provést tzv. záchrannou

prostatektomii. Funkční výsledky z hlediska zachování potence a kontinence jsou však podstatně horší, než jsou v případě primární operace.

## 6. Metastatický karcinom prostaty

Karcinom prostaty nejčastěji metastázuje do **kostí** a nejvíce postihuje obratle a dlouhé kosti – například kost pažní nebo stehenní; metastázy se také mohou vyskytnout v pánevních mizních uzlinách.

### 6.1. Hormonálně senzitivní metastatický karcinom prostaty

Pacienti s metastazujícím karcinomem jsou léčeni **androgen deprivační terapií** (hormonální léčba), která může být kombinována s chemoterapií. Cílem hormonální léčby je zabránit tvorbě testosteronu v těle a jeho působení na nádorové buňky. V důsledku toho dochází ke snížení hladiny PSA a zmenšení či dokonce vymizení metastáz.

Tvorba testosteronu je blokována tzv. **kastrační léčbou**, která může být provedena buď pomocí léků, nebo **chirurgického zákroku** – ten spočívá v oboustranném odstranění varlat. Výhodou této varianty je rychlý nástup účinku a také to, že nejsou potřeba kontroly hladiny testosteronu během dalšího sledování – vzhledem k tomu, že většina testosteronu se tvoří ve varlatech, operací dojde k téměř úplnému zastavení produkce tohoto hormonu. Nevýhodou je psychologický a kosmetický efekt. **Léková kastrace** se pak provádí buď za použití přímých blokátorů nebo pravidelnou aplikací injekcí (nutno pravidelně sledovat hladinu testosteronu) či každodenním užíváním tablet (potřeba kontrolovat funkci jater); tyto varianty různými způsoby blokují tvorbu testosteronu. Důsledkem kastrace je impotence a ztráta libida.

Pokud i přes použití jedné z variant kastrace dojde k nárůstu PSA, je vybraný léčebný postup doplněn dalším tak, aby byla zajištěna maximální blokáda působení testosteronu. V případě, že se i tak hladina PSA zvyšuje, vstupuje onemocnění do tzv. **kastračně rezistentní fáze**.

### 6.2. Kastrace rezistentní karcinom prostaty

Kastrace rezistentní karcinom prostaty je nejzávažnějším stádiem tohoto onemocnění a léčebný proces vyžaduje interdisciplinární přístup, tj. úzkou spolupráci onkologa, urologa, radiačního onkologa, specialistů na léčbu bolesti či rehabilitaci. V případě, že onemocnění je v této fázi, je úplné vyléčení bohužel nemožné. K dispozici je **několik možností léčby**, o nichž by pacienti měli být informováni, a to včetně všech pozitiv a negativ:

- Chirurgický zákrok
- Chemoterapie
- Hormonální léčba
- Symptomatická terapie
- Lokální ozařování
- Paliativní léčba

Tyto léčebné metody je možné kombinovat a navzájem doplňovat, o vhodnosti musí rozhodnout lékař. Při určování konkrétní terapie je nutno vzít v úvahu všechny faktory, jako jsou konkrétní symptomy, nežádoucí účinky léčebných metod, preference pacienta, případná další onemocnění a předpokládaná délka života, také předpokládaný vývoj onemocnění, umístění metastáz a celkový rozsah nádorového onemocnění.

U pacientů s metastatickým, postupujícím, kastročně rezistentním karcinomem s minimálními symptomy je vhodné pokračovat v **hormonální léčbě** za účelem snížení hladiny testosteronu.

Pacienti, u kterých se symptomy objevují (nejčastěji výrazné bolesti kostí) a jsou v dobrém výkonnostním stavu, by měla být jako primární léčba nabízena **chemoterapie** – látka docetaxel ve dvou nebo třítydenním režimu dávkování. V průběhu léčby je potřeba pravidelně kontrolovat funkce ledvin a jater, hodnoty krevního obrazu a PSA. Léčba je obecně tolerována dobře, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří:

- Dočasná ztráta vlasů
- Postižení nervů
- Únava
- Nechutenství

V případě, že má pacient celkový zdravotní stav horší, je vhodnější **symptomatická terapie** – tj. léčení pouze příznaků (chemoterapie může být volbou, pokud je horší zdravotní stav důsledkem metastatického karcinomu prostaty).

Pacientům s kastročně rezistentním, postupujícím onemocněním v dobrém celkovém stavu po chemoterapii docetaxelem může být v případě potřeby nabídnuta jedna z následujících možností pokračující léčby v kombinaci se symptomatickou a podpůrnou léčbou: abirateron (v kombinaci s Prednisonem), cabazitaxel, enzalutamid, či Radium-223 (pokud má pacient pouze kostní metastázy).

### Léčba kostních metastáz



Léčba symptomatických kostních metastáz (výrazné bolesti kostí) by měla být součástí komplexní onkologické léčby a pacientům by měla být navíc nabídnuta jedna nebo více z následujících možností léčby: léky proti bolesti, lokální radioterapie, chirurgický zákrok (nejčastěji v kombinaci s ozařováním), bisofonáty (redukují poškození kostí a umožňují hojení kostí už poškozených), monoklonální protilátka denosumab (biologický lék, který zabraňuje zpětnému vstřebávání [resorpce] kostí) či Radium-223. Každá z těchto možností má svá omezení a je vhodná vždy pro určité případy; nejvhodnější léčbu by měl lékař stanovit s ohledem na preference pacienta.

### 6.3. Podpůrná a paliativní terapie

Všechny postupy léčby rakoviny prostaty s sebou mohou nést nežádoucí účinky. Lékař by měl pacienta informovat o možnostech **léčby** těchto **vedlejších účinků**.

**Paliativní péče** je definována jako přístup ke **zlepšení kvality života** pacientů a jejich rodin, kteří čelí problémům spojených s život ohrožujícím onemocněním. Tento typ péče se zaměřuje na prevenci a zmírnění utrpení prostřednictvím účinné léčby omezujících symptomů, časného zachytu, pečlivého vyšetření, léčby bolesti a dalších fyzických, psychosociálních a duchovních problémů. Mezi časté příznaky u pacientů s pokročilým karcinomem prostaty patří bolest, únava, úbytek hmotnosti, úzkost, deprese a symptomy související s postiženými orgány (např. ochrnutí a zadržování moči).

97

Rozhodnutí o strategii léčby má proběhnout na **interdisciplinární** úrovni a pacientovi by měl být k dispozici multioborový paliativní tým. Možnost paliativní péče má být s pacientem a jeho příbuznými konzultována co nejdříve; do komplexního informování o této variantě patří:

- Informace o všech dostupných pečovatelských službách (svépomocné skupiny, ambulantní péče, ústavní péče, ambulantní hospicové služby, lůžkové ústavy, specializovaná ambulantní paliativní péče, nemocniční paliativní péče a obecně paliativní péče).
- Informace o všech léčebných metodách.
- Příprava komplexního léčebného plánu s ohledem na osobní preference pacienta.

Součástí léčby metastatického karcinomu prostaty je také tlumení bolesti pomocí **léků**. Ošetřující lékař by měl posoudit, která forma léčby bolesti je pro daného pacienta nejvhodnější. Vedle farmakologické léčby by měly být zváženy i **ne-lékové** (např. polohování, lymfodrenáž – vyplavování toxických látek z těla; nebo aktivační péče) a **psychosociální** (psychologická podpora, eventuálně možnost pastorační péče) přístupy.

## 7. Rehabilitace a dispenzarizace

Dispenzarizací se rozumí **aktivní dohled** nad pacientem trpícím chronickým onemocněním, jeho průběžné sledování a vyhodnocování zdravotního stavu. Pacient by měl sdělit ošetřujícímu lékaři svou **anamnézu** – tedy všechny potencionálně důležité informace ohledně jeho současných i minulých zdravotních komplikací, včetně rodinné anamnézy. Důležité je, aby pacient nezatajoval podstatné informace a byl ke svému lékaři upřímný; dostatek informací o specifikách daného pacienta pomůže lékaři vhodně nastavit léčbu i rehabilitaci.

### 7.1. Rehabilitace a sledování po kurativní léčbě

Pacient by měl být informován o možnostech rehabilitace specifických pro danou léčbu, zejména ve formě následné péče. Rehabilitaci by měl řídit urolog; v případě, že pacient trpí dalšími závažnými onemocněními, by měla rehabilitace probíhat multidisciplinárním způsobem. Lékař by měl vyhodnotit potřebu psycho-onkologické péče zaměřené na podporu pacienta v průběhu onkologické terapie

a v případě potřeby mají být nabídnuta vhodná opatření.

Rehabilitace po **radikální prostatektomii** zahrnuje:

- Léčba pooperačních dysfunkcí, jako je zejména inkontinence moči a erektilní dysfunkce.
- Obnova fyzických a duševních schopností.
- Obnova účasti v normálním společenském životě. V případě, že je pacient stále výdělečně činný, je rehabilitace také zaměřena na zachování, či obnovení schopnosti pracovat.

Rehabilitace po **radioterapii** zahrnuje:

- Léčba po-radiačních dysfunkcí, zejména poruch funkce močového měchýře nebo střeva a erektilní dysfunkce.
- Obnova fyzických a duševních schopností.
- Obnova účasti v normálním společenském životě. V případě, že je pacient stále výdělečně činný, je rehabilitace také zaměřena na zachování, či obnovení schopnosti pracovat.

Pacienti bez symptomů by měli být vyšetřeni do 12 týdnů od ukončení léčby. V prvních dvou letech by vyšetření měla být opakována čtvrtletně, v následujících dvou letech dvakrát ročně a poté s ročním intervalem. Kontroly by se měly zaměřovat především na sledování hodnoty PSA, další vyšetření jsou pak závislá na konkrétním stavu daného pacienta.

## 7.2. Rehabilitace a sledování pacientů podstupujících hormonální terapii

Pacienti užívající hormonální kúru by měli mít během rehabilitace dostatek pohybu, cílem rehabilitace během hormonální terapie je:

- Léčba vedlejších účinků terapie.
- Zachování nebo obnovení fyzických a duševních schopností.
- Obnova účasti v normálním společenském životě. V případě, že je pacient stále vyléčeně činný, je rehabilitace také zaměřena na zachování, či obnovení schopnosti pracovat.

V rámci tří až šesti měsíčních kontrol v průběhu hormonální terapie by měl lékař od pacienta získat jeho **anamnézu**; další laboratorní vyšetření a diagnostika by měla být určena individuálně v závislosti na stavu a symptomech pacienta.

## 8. Psychosociální aspekty a kvalita života

### 8.1. Edukace a poradenství

Pro zajištění co nejlepšího průběhu celé léčby je nutná úzká **spolupráce lékaře a pacienta** a případně i jeho blízkých. Pacient musí být ke svému lékaři zcela upřímný ohledně své anamnézy, problémů i preferencí. Lékař by pak měl pacientovi poskytnout všechny nezbytné informace týkající se léčby. Edukačních a konzultačních pohovorů se může účastnit i partner pacienta.

Během **lékařské konzultace** má být pacient informován o všech relevantních léčebných možnostech, o jejich šancích na úspěch a jejich případných dopadech na celkový stav. Konkrétně by měly být diskutovány účinky na fyzický vzhled, sexuální život (impotence), kontrola udržení moci a stolice (inkontinence) a aspekty sebereflexe. V rámci tohoto pohovoru mají být stanoveny a zohledněny individuální preference, potřeby, starosti a obavy pacienta. Pokud pacient požaduje další informace, měl by mu lékař nabídnout další rozhovor.

Aby se pacient mohl správně rozhodnout o volbě léčebné kúry, musí podaným informacím plně rozumět, proto by měl být informován kvalifikovaným a obecně pochopitelným způsobem. V případě nejasností by se měl dotázat svého ošetřujícího lékaře. Kromě toho by pacient měl být upozorněn na existenci informačních materiálů pro pacienty s karcinomem prostaty, které jsou založené na aktuálních vědeckých důkazech, a tudíž poskytují relevantní a vysoce kvalitní informace.

## 8.2. Psychosociální podpora

Pacientovi by měla být nabídnuta psychosociální a psycho-onkologická podpora v případě duševních, sexuálních nebo partnerských problémů. Měl by být informován o možnosti kontaktovat podpůrnou organizaci „Asociace mužů sobě“ (dostupná na webu: <https://asmuso.cz>).

## Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

V každé kapitole jsou uvedena jako součást doporučení pro personální a materiální vybavení.

### Doporučení pro zdravotní politiku

Komentář překladatele: Léčiva uváděná v tomto KDP by měla být plně hrazena ze zdravotního pojištění, t.č. úhradové vyhláše neodpovídají léčiva v doporučeních uvedených níže.

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
5.36	<p>Pacientům s metastatickým, kastročně rezistentním, symptomatickým a progredujícím onemocněním neúnosným k léčbě docetaxelem může být nabídnuto:</p> <p><i>(abecedně seřazeno)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abirateron (v kombinaci s Prednisonem / Prednisolonem) nebo</li> <li>Enzalutamid jako primární léčba.</li> </ul> <p>Pacienti mají být informováni, že v registrační studii byli léčeni pouze pacienti s lehkými symptomy.</p>	0  A	1+	[400; 402]
5.37	<p>Pacientům s kastročně rezistentním, symptomatickým, progredujícím onemocněním s kostními metastázami, bez průkazu měkkotkáňových zvalených metastáz a neúnosným k léčbě docetaxelem lze nabídnout jako primární léčbu radium-223.</p>	0	1+	[403]
5.39	<p>Pacientům s kastročně rezistentním, progredujícím onemocněním a zhoršeným celkovým stavem (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky-index <math>&lt;</math>70) může být navíc nabídnuta jako primární léčba ještě jedna z následujících možností:</p> <p><i>(abecedně seřazeno)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abirateron (v kombinaci s Prednisonem/Prednisolonem);</li> </ul>	0	4	EK na základě: [398–400; 402; 402; 403]

101

Číslo	Doporučení / Prohlášení	EG	LoE	Zdroj
	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemoterapie, pokud je zhoršený celkový stav hlavně v důsledku metastatického karcinomu prostaty;</li> <li>Enzalutamid;</li> <li>radium-223 u kostních metastáz;</li> <li>steroidy (Dexamethason, Prednisolon, Prednison).</li> </ul>			
5.43	<p>Pacientům s kastrálně rezistentním, progredujícím onemocněním v dobrém celkovém stavu po chemoterapii Docetaxelem může být při přítomnosti pouze kostních metastáz podáno radium-223.</p> <p>Pilotní studie ukázala prodloužení doby přežití.</p>	0	1+	[403]
4.32	<p>U pacientů s karcinomem prostaty a nízkým rizikem (cT1c a PSA &lt;10 a Gleason ≤ 6) by se nemusela lymfadenektomie provádět.</p> <p>Lymfadenektomie je u roboticky asistovaných výkonů v ČR hrazena <b>pouze u předem daného procenta</b> operovaných v rámci jednotlivých pracovišť. Bylo by vhodné ověřit stanovená procentuální omezení klinickou studií tak, aby byla ověřena efektivita.</p>	0	4	EK

## Doporučení pro další výzkum

---

Autoři, kteří provedli adopci zdrojového KDP, deklarují silné doporučení SIGN. Další výzkum karcinomu prostaty by se měl týkat těchto hlavních oblastí:

- Specifikace rizika přítomnosti signifikantního karcinomu prostaty u mužů s elevací PSA.
- Přesné stanovení prognózy karcinomu prostaty v době jeho záchytu s cílem snížit mortalitu, ale i zamezit „overtreatmentu“.
- Predikce výsledků jednotlivých léčebných metod.
- Zlepšení onkologických výsledků a snížení nežádoucích účinků jednotlivých metod.

## Další doplňující informace

---

Autoři zdrojového KDP neuvádí žádné doplňující informace.

## Seznam použité literatury a zdrojů

---

1. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostata\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf).
2. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870412>.
3. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook).
4. Brouwers, M. et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. Dec 2010, 182:E839-842; doi: 10.1503/cmaj.090449.
5. Ličeník, R., Kurfürst, P., & Ivanová, K. (2013). AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
6. The ADAPTE Collaboration, T. A. (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Canada: Guidelines International Network.
7. Klugar, M. Pokorná, A., Klugarová, J., Ličeník, R., Mužík, J., Dolanová, D. & Dušek, L. (2018). Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. Retrieved from <https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-vytvoreni-posuzovani-kdp.pdf>
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(11):1451-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>.
12. Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, et al. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl* 2002;23(6):922-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399540>.
13. 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>.



14. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296(19):2351-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>.
15. 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>.
16. Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(5):2085-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126525>.
17. Boyle P, Koechlin A, Bota M, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis. BJU Int 2016. DOI: 10.1111/bju.13417. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779889>.
18. Kang DY, Li HJ. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94(3):e410. DOI: 10.1097/MD.0000000000000410. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621688>.
19. Cui Y, Zong H, Yan H, et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2014;17(2):132-43. DOI: 10.1038/pcan.2013.60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445948>.
- 105 20. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. The New England journal of medicine 2003;349(3):215-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>.
21. Thompson IM, Lucia MS, Redman MW, et al. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. J Urol 2007;178(1):107-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499284>.
22. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, et al. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD007091. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425978>.
23. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009;27(9):1502-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>.
24. 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>.
25. 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>.

26. Auvinen A, Maattanen L, Finne P, et al. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. *Int J Cancer* 2004;111(6):940-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300807>.
27. Candas B, Cusan L, Gomez JL, et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000;45(1):19-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960839>.
28. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, et al. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 2007;96(1):56-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213825>.
29. McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, et al. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen* 2006;13(2):102-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792835>.
30. Halpern JA, Shoag JE, Mittal S, et al. Prognostic Significance of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Arm. *Journal of Urology* 2017;197(2):363-8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.08.092. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569432>.
31. Cui T, Kovell RC, Terlecki RP. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Curr Med Res Opin* 2016;1-7. DOI: 10.1080/03007995.2016.1198312. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264113>.
32. Belbase NP, Agrawal CS, Pokharel PK, et al. Prostate cancer screening in a healthy population cohort in eastern Nepal: an explanatory trial study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(5):2835-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803040>.
33. Rabah DM, Arafa MA. Prostate cancer screening in a Saudi population: an explanatory trial study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(2):191-4. DOI: 10.1038/pcan.2009.60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066007>.
34. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011;117(6):1210-9. DOI: 10.1002/cncr.25568. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960520>.
35. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, et al. 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, et al. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Br J Urol* 1995;76(2):184-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545063>.
38. Renfer LG, Schow D, Thompson IM, et al. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *Journal of Urology* 1995;154(4):1390-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658544>. Hodge KK,

McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *Journal of Urology* 1989;142(1):71-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659827>.

40. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008 [cited: 2011-01-27]. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>.

41. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *Journal of Urology* 2006;175(5):1605-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>.

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, et al. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(6):1270-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>.

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, et al. Efficacy of periprostatic local anesthetic for prostate biopsy analgesia: a meta-analysis. *Urology* 2006;67(6):1224-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765183>.

46. Tiong HY, Liew LC, Samuel M, et al. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(2):127-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211441>.

107

47. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, et al. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *Journal of Urology* 2001;166(3):866-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490235>.

48. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, et al. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998;51(5):749-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610588>.

49. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *Journal of Urology* 1995;154(4):1295-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544835>.

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, et al. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU Int* 2005;95(7):969-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839915>.

52. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, et al. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(1):205-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9648790>.

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

65. Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, et al. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ultrasound Med Biol* 2008;34(7):1025-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18255215>.
66. König K, Scheipers U, Pesavento A, et al. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *Journal of Urology* 2005;174(1):115-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947593>.
67. Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, et al. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(6):394-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359330>.
68. Nelson ED, Slotoroff CB, Gomella LG, et al. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology* 2007;70(6):1136-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158034>.
69. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(6):1354-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374470>.
70. Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, et al. The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. *Int J Clin Oncol* 2007;12(4):250-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701002>.
71. Braeckman J, Autier P, Garbar C, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(3):293-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922870>.
72. Braeckman J, Autier P, Soviany C, et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int* 2008;102(11):1560-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710457>.
73. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015;68(6):1045-53. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656808>.
74. Zhang ZX, Yang J, Zhang CZ, et al. The value of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2014;21(5):578-89. DOI: 10.1016/j.acra.2014.01.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24703470>.
75. Blomqvist L, Carlsson S, Gjertsson P, et al. Limited evidence for the use of imaging to detect prostate cancer: a systematic review. *Eur J Radiol* 2014;83(9):1601-6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.06.028. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25059597>.
76. Wegelin O, van Melick HH, Hooft L, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 2017;71(4):517-31. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568655>.

77. Gayet M, van der Aa A, Beerlage HP, et al. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review. *BJU Int* 2016;117(3):392-400. DOI: 10.1111/bju.13247. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237632>.
78. Wu J, Ji A, Xie B, et al. Is magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy better than systematic prostate biopsy? An updated meta- and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2015;6(41):43571-80. DOI: 10.18632/oncotarget.6201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498362>.
79. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015;68(1):8-19. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454618>.
80. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):438-50. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.037. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312>.
81. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016;122(6):884-92. DOI: 10.1002/cncr.29874. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749141>.
82. Klein J, de Gorski A, Benamran D, et al. Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy for Cancer Detection: Performance of 2D-, 3D- and 3D-MRI Fusion Targeted Techniques. *Urol Int* 2017;98(1):7-14. DOI: 10.1159/000452250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784024>.
83. Mendhiratta N, Rosenkrantz AB, Meng X, et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy in a Consecutive Cohort of Men with No Previous Biopsy: Reduction of Over Detection through Improved Risk Stratification. *Journal of Urology* 2015;194(6):1601-6. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.078. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100327>.
84. Porpiglia F, De Luca S, Passera R, et al. Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score. *Anticancer Res* 2016;36(9):4833-9. DOI: 10.21873/anticancer.11045. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27630337>.
85. Siddiqui MM, Rais BS, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313(4):390-7. DOI: 10.1001/jama.2014.17942. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035>.
86. Rastinehad AR, Waingankar N, Turkbey B, et al. Comparison of Multiparametric MRI Scoring Systems and the Impact on Cancer Detection in Patients Undergoing MR US Fusion Guided Prostate Biopsies. *PLoS One* 2015;10(11):e0143404. DOI: 10.1371/journal.pone.0143404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605548>.
87. Porpiglia F, Russo F, Manfredi M, et al. Preoperative prostate biopsy and multiparametric magnetic resonance imaging: reliability in detecting prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2015;41(1):124-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928518>.

88. de Gorski A, Roupret M, Peyronnet B, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *Journal of Urology* 2015;194(3):669-73. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784374>.
89. Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol* 2009;19(3):770-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925403>.
90. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, et al. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(1):65-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752886>.
91. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1875-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197480>.
92. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, et al. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(4):801-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185981>.
93. Haider MA, Yao X, Loblaw A, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28(9):550-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256655>.
94. Delongchamps NB, Portalez D, Bruguere E, et al. Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer? *Journal of Urology* 2016;196(4):1069-75. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079582>.
95. Peltier A, Aoun F, Lemort M, et al. MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naive men. *Biomed Res Int* 2015;2015:571708. DOI: 10.1155/2015/571708. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692142>.
96. Mariotti GC, Costa DN, Pedrosa I, et al. Magnetic resonance/transrectal ultrasound fusion biopsy of the prostate compared to systematic 12-core biopsy for the diagnosis and characterization of prostate cancer: multi-institutional retrospective analysis of 389 patients. *Urol Oncol* 2016;34(9):416. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.04.008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197921>.
97. Baco E, Rud E, Eri LM, et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol* 2016;69(1):149-56. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.03.041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862143>.

98. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol* 2015;33(1):17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.09.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443268>.
99. Tonttila PP, Lantto J, Paakko E, et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol* 2016;69(3):419-25. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033153>.
100. Ahmed HU, El-Shater BA, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389(10071):815-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28110982>.
101. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. London: NICE; 2014 (NICE Guideline; 175). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-35109753913285>.
102. 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>.
103. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. TNM : Klassifikation maligner Tumoren. 8th ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
104. Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.
105. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update (confirmed 2009). *J Urol* 2007;177(6):2106-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297>.
106. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>.
107. Manikandan R, Qazi HA, Philip J, et al. Routine use of magnetic resonance imaging in the management of T(1c) carcinoma of the prostate: is it necessary? *J Endourol* 2007;21(10):1171-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949319>.
108. Nogueira L, Wang L, Fine SW, et al. Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. *Urology* 2010;75(2):472-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643467>.
109. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255(1):89-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308447>.



110. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology* 2009;251(1):122-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332850>.
111. 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>.
112. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, et al. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int* 2006;76(3):209-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601380>.
113. Ishizuka O, Tanabe T, Nakayama T, et al. Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan. *Int J Urol* 2005;12(8):728-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174046>.
114. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387>.
115. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2016;195(5):1436-43. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26682756>.
- 113 116. Budaus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, et al. Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69(3):393-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116958>.
117. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, et al. Prospective Evaluation of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Prostate Cancer. *BJU Int* 2016. DOI: 10.1111/bju.13540. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207581>.
118. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, et al. Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.051. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810345>.
119. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(4):788-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>.
120. Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2006;175(3 Pt 1):939-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587>.
121. Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007;52(2):436-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010505>.

122. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12(9):2294-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195484>.
123. Soulie M, Aziza R, Escourrou G, et al. Assessment of the risk of positive surgical margins with pelvic phased-array magnetic resonance imaging in patients with clinically localized prostate cancer: a prospective study. *Urology* 2001;58(2):228-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489708>.
124. Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, et al. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 2004;64(1):101-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245944>.
125. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):743-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498101>.
126. Park BK, Kim B, Kim CK, et al. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(4):534-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17882027>.
127. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with Ga-PSMA-HBED-CC than with F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016. DOI: 10.1007/s00259-016-3366-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993315>.
128. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(1):34-41. DOI: 10.1007/s00259-015-3188-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404016>.
129. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med* 2015;56(8):1185-90. DOI: 10.2967/jnumed.115.160382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112024>.
130. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11-20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072344>.
131. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int* 2016;117(5):732-9. DOI: 10.1111/bju.13397. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683282>.
132. Shakespeare TP. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol* 2015;10:233. DOI: 10.1186/s13014-015-0548-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582424>.

133. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244–52. DOI: 10.1097/PAS.00000000000005304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179>.
134. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 2014;38(8):e6–e19. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000238. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25029122>.
135. 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>.
136. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *Journal of Urology* 2005;173(1):70–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>.
137. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, et al. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Res* 1985;45(8):3663–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2410099>.
- 115 138. Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31(1):11–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186379>.
139. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, et al. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1161–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218572>.
140. 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>.
141. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: 2016 (World Health Organization classification of tumours; 8).
142. 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>.
143. 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>.

- 116 144. Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, et al. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *Journal of Urology* 1995;154(2 Pt 1):347-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541850>.
145. 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>.
146. Brat DJ, Wills ML, Lecksell KL, et al. How often are diagnostic features missed with less extensive histologic sampling of prostate needle biopsy specimens? *Am J Surg Pathol* 1999;23(3):257-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078914>.
147. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;(216):20-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>.
148. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *Journal of Urology* 2002;167(2 Pt 1):516-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>.
149. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *Journal of Urology* 2003;170(5):1792-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532778>.
150. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, et al. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):394-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104304>.
151. Pan CC, Potter SR, Partin AW, et al. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):563-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757404>.
152. 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>.
153. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996;20(3):286-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772781>.
154. Newman AJ, Jr., Graham MA, Carlton CE, Jr., et al. Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: importance of evaluating every chip. *J Urol* 1982;128(5):948-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6184491>.
155. Murphy WM, Dean PJ, Brasfield JA, et al. Incidental carcinoma of the prostate. How much sampling is adequate? *Am J Surg Pathol* 1986;10(3):170-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3513636>.
156. Martino P, Palazzo S, Battaglia M, et al. Incidental prostatic cancer: repeat TURP or biopsy? *Urol Int* 2004;73(3):193-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539835>.

157. 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>.
158. Nationaler Ethikrat. Biobanken für die Forschung. Stellungnahme. Berlin: Nationaler Ethikrat; 2004.
159. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2012;367(3):203-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1113162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>.
160. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. The New England journal of medicine 2011;364(18):1708-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1011967. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>.
161. Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. Evid Rep Technol Assess (Full Rep ) 2011;(204):1-341. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126653>.
162. 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>.
163. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. Eur Urol 2009;55(6):1321-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286302>.
164. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010;28(1):126-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860>.
165. 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>.
166. Aus G, Robinson D, Rosell J, et al. Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. Cancer 2005;103(5):943-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651057>.
167. 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>.
168. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, et al. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. Cancer 1998;82(2):342-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445192>.
169. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2011.
170. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008;100(16):1144-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>.

171. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2005;352(19):1977-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698>.
172. Swindle P, Eastham JA, Otori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16093984>.
173. Nuttall M, van der MJ, Phillips N, et al. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2145-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538220>.
174. Hollenbeck BK, Dunn RL, Miller DC, et al. Volume-based referral for cancer surgery: informing the debate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(1):91-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194909>.
175. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2016;375(15):1415-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626136>.
176. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>.
177. Yu T, Zhang Q, Zheng T, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One* 2016;11(5):e0154499. DOI: 10.1371/journal.pone.0154499. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171271>.
178. Bauman G, Rumble RB, Chen J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(7):461-73. DOI: 10.1016/j.clon.2012.05.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22673744>.
179. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):125-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.047. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330997>.
180. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(2):680-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055398>.

181. Zapatero A, Roch M, Buchser D, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2017;19(9):1161-7. DOI: 10.1007/s12094-017-1655-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28374321>.
182. Sveistrup J, af Rosenschold PM, Deasy JO, et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol* 2014;9:44. DOI: 10.1186/1748-717X-9-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495815>.
183. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>.
184. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>.
185. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(7):1106-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124169>.
- 119 186. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1151-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414208>.
187. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>.
188. Zapatero A, Valcarcel F, Calvo FA, et al. Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6561-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170164>.
189. 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>.
190. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, et al. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose escalation trial. *Radiother Oncol* 2010;96(1):13-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227123>.
191. Al-Mamgani A, van Putten WL, van der Wielen GJ, et al. Dose Escalation and Quality of Life in Patients With Localized Prostate Cancer Treated With Radiotherapy: Long-Term Results of the Dutch Randomized

Dose-Escalation Trial (CKTO 96-10 Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1004-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421153>.

192. Beckendorf V, Guerif S, Le PE, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1056-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>.

193. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1047-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115>.

194. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1605-16. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00280-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522334>.

195. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34(20):2325-32. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.0448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935>.

120 196. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):464-74. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00567-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968359>.

197. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):274-83. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70482-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287>.

198. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1061-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30070-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116>.

199. Cozzarini C, Fiorino C, Deantoni C, et al. Higher-than-expected severe (Grade 3-4) late urinary toxicity after postprostatectomy hypofractionated radiotherapy: a single-institution analysis of 1176 patients. *Eur Urol* 2014;66(6):1024-30. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.06.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24985964>.

200. Lewis SL, Patel P, Song H, et al. Image Guided Hypofractionated Postprostatectomy Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(3):605-11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867889>.



201. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(4):683-91. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171903>.
202. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>.
203. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(11):841-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257791>.
204. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>.
205. Bolla M, Van TG, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>.
206. Lawton CA, Winter K, Grignon D, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(4):800-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>.
207. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>.
208. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(3):289-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>.
209. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(15):2497-504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>.
210. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (3. Update-Recherche). 2008 [cited: 2011-07-05]. [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).
211. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, et al. Brachytherapy & Proton Beam Therapy for treatment of clinically-localized, low-risk prostate cancer. Institute for Clinical and Economic Review. Final Appraisal

Document. 2008 [ <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>.

212. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, et al. Multi-Institutional Phase II Study of Proton Beam Therapy for Organ-Confining Prostate Cancer Focusing on the Incidence of Late Rectal Toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832180>.

213. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, et al. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med* 2009;151(8):556-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>.

214. Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, et al. Early Outcomes from Three Prospective Trials of Image-guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):213-21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093164>.

215. 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>.

216. Fang P, Mick R, Deville C, et al. A case-matched study of toxicity outcomes after proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer* 2015;121(7):1118-27. DOI: 10.1002/cncr.29148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25423899>.

217. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(1):25-32. DOI: djs463 [pii];10.1093/jnci/djs463. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243199>.

122

218. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012;307(15):1611-20. DOI: 10.1001/jama.2012.460. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511689>.

219. 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>.

220. D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003;62(6):1063-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665356>.

221. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4(1):34-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737905>.

222. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):517-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080594>.

223. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009;327945. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730753>.
224. Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57(3):315-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892>.
225. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):789-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386635>.
226. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2005;173(5):1562-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>.
227. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Influence of body mass index on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2005;65(1):95-100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667872>.
228. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, et al. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;57(3):273-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104885>.
229. Singh AM, Gagnon G, Collins B, et al. Combined external beam radiotherapy and Pd-103 brachytherapy boost improves biochemical failure free survival in patients with clinically localized prostate cancer: results of a matched pair analysis. *Prostate* 2005;62(1):54-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389809>.
230. Jani AB, Feinstein JM, Pasciak R, et al. Role of external beam radiotherapy with low-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer. *Urology* 2006;67(5):1007-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635512>.
231. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316-81. DOI: 10.1080/02841860410030661. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303499>.
232. Valakh V, Kirichenko A, Miller R, et al. Combination of IG-IMRT and permanent source prostate brachytherapy in patients with organ-confined prostate cancer: GU and GI toxicity and effect on erectile function. *Brachytherapy* 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030319>.
233. Stock RG, Yalamanchi S, Hall SJ, et al. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *Journal of Urology* 2010;183(2):546-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006854>.
234. Koontz BF, Chino J, Lee WR, et al. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2009;8(2):191-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433320>.

235. Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, et al. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1322-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029788>.
236. Galalae RM, Martinez A, Mate T, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1048-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001244>.
237. Deger S, Boehmer D, Roigas J, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47(4):441-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774239>.
238. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, et al. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1306-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817332>.
239. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):81-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>.
240. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol* 2006;182(3):135-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520907>.
- 124 241. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84(2):114-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>.
242. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1192-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718316>.
243. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *Journal of Urology* 2004;171(3):1098-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>.
244. Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, et al. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):416-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879929>.
245. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):675-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020563>.
246. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *Journal of Urology* 2002;168(2):514-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>.

247. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;49(6):1019-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530933>.
248. 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>.
249. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol* 2007;178(1):120-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499306>.
250. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, et al. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of  $< \text{or} = 10$  ng/mL and biopsy Gleason score of  $< \text{or} = 6$ , 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>.
251. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, et al. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007;177(3):916-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>.
252. DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ, et al. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *Journal of Urology* 2005;173(4):1121-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758719>.
253. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2004;172(5 Pt 1):1840-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540734>.
254. Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, et al. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology* 2004;63(3):528-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028451>.
255. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(49):1-490. DOI: 10.3310/hta19490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140518>.
256. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thuroff S, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(9):1228-42. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11262.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672199>.
257. Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2014;65(5):907-14. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.04.039. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669165>.
258. Uchida T, Tomonaga T, Kim H, et al. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2015;193(1):103-10. DOI: 10.1016/j.juro.2014.07.096. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079940>.

259. Thuroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *Journal of Urology* 2013;190(2):702-10. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415962>.
260. Dickinson L, Arya M, Afzal N, et al. Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Nonmetastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry Cohort. *Eur Urol* 2016;70(4):668-74. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.054. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951947>.
261. Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(3):322-9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11715.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356910>.
262. Berge V, Dickinson L, McCartan N, et al. Morbidity associated with primary high intensity focused ultrasound and redo high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2014;191(6):1764-9. DOI: 10.1016/j.juro.2013.12.036. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373800>.
263. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017;71(1):17-34. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.044. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595377>.
264. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):181-91. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30661-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007457>.
265. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(12):789-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082219>.
266. White WM, Sadetsky N, Waters WB, et al. Quality of life in men with locally advanced adenocarcinoma of the prostate: an exploratory analysis using data from the CaPSURE database. *J Urol* 2008;180(6):2409-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930270>.
267. Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *Journal of Urology* 2006;176(2):564-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890>.
268. Edamura K, Saika T, Senoh T, et al. Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute. *Acta Med Okayama* 2005;59(5):195-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286958>.
269. Fletcher SG, Mills SE, Smolkin ME, et al. Case-matched comparison of contemporary radiation therapy to surgery in patients with locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):1092-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965872>.

270. Hachiya T, Akakura K, Saito S, et al. A retrospective study of the treatment of locally advanced prostate cancer by six institutions in eastern and north-eastern Japan. *BJU Int* 2005;95(4):534-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705075>.
271. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006;106(12):2603-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>.
272. Saito T, Kitamura Y, Komatsubara S, et al. Outcomes of locally advanced prostate cancer: a single institution study of 209 patients in Japan. *Asian J Androl* 2006;8(5):555-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847528>.
273. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>.
274. Namiki S, Tochigi T, Ishidoya S, et al. Long-term quality of life following primary treatment in men with clinical stage T3 prostate cancer. *Qual Life Res* 2011;20(1):111-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680687>.
275. Amling CL, Leibovich BC, Lerner SE, et al. Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. *Semin Urol Oncol* 1997;15(4):215-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9421448>.
276. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, et al. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology* 2006;67(6):1253-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678888>.
277. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109(7):1273-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165>.
278. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>.
279. Ham WS, Park SY, Rha KH, et al. Robotic radical prostatectomy for patients with locally advanced prostate cancer is feasible: results of a single-institution study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19(3):329-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19397390>.
280. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>.
281. Hsu CY, Wildhagen MF, Van Poppel H, et al. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2010;105(11):1536-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912180>.
282. Isorna Martinez de la Riva, Belon Lopez-Tomasety J, Marrero DR, et al. Prostatectomia radical como monoterapia en el cancer de prostata localmente avanzado T3a: 12 anos de seguimiento. *Arch Esp Urol* 2004;57(7):679-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>.

283. Mearini L, Zucchi A, Costantini E, et al. Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced NOMO prostate cancer. *Urol Int* 2010;85(2):166-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558980>.
284. Patel VR, Palmer KJ, Coughlin G, et al. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. *J Endourol* 2008;22(10):2299-305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837657>.
285. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, et al. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109. *J Urol* 2002;168(5):2016-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394698>.
286. Sciarra A, Gentile V, Voria G, et al. Role of radical retropubic prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer: the influence of Gleason score 8-10. *Urol Int* 2003;70(3):186-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660455>.
287. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, et al. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38(4):372-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025373>.
288. Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, et al. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int* 2009;103(9):1173-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040530>.
289. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(5):950-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950521>.
290. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007;69(6):1170-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>.
291. Van Poppel H, Vekemans K, Da PL, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006;42(8):1062-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>.
292. Bolla M, de Reijke TM, van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2009;360(24):2516-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>.
293. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1243-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483335>.
294. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *Journal of Urology* 2004;171(3):1137-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767287>.



295. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>.
296. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, et al. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(6):1085-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133327>.
297. Tyrrell CJ, Payne H, See WA, et al. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiother Oncol* 2005;76(1):4-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145740>.
298. Granfors T, Modig H, Damber JE, et al. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *Journal of Urology* 2006;176(2):544-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813885>.
299. 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>.
300. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):9-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>.
- 129 301. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>.
302. Shelley MD, Kumar S, Coles B, et al. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):540-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493624>.
303. Roach M, III, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>.
304. Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, et al. Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer* 2010;10:675. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143897>.
305. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115(15):3446-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484790>.
306. Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, et al. Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate -analysis of RTOG 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(3):345-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3514555>.

307. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5366-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>.
308. Asbell SO, Martz KL, Shin KH, et al. Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06, a phase III study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):769-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531360>.
309. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, III, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>.
310. Deger S, Boehmer D, Turk I, et al. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002;41(4):420-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074814>.
311. Kalkner KM, Wahlgren T, Ryberg M, et al. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. *Acta Oncol* 2007;46(7):909-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917823>.
312. 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>.
- 130 313. 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>.
314. Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009;16(11):881-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863624>.
315. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, et al. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer* 2009;101(1):19-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19513068>.
316. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, et al. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636783>.
317. Chin JL, Ng CK, Touma NJ, et al. Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C-T3B prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11(1):40-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579613>.
318. Cohen JK, Miller RJ, Jr., Ahmed S, et al. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71(3):515-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342200>.

319. Tilly W, Gellermann J, Graf R, et al. Regional hyperthermia in conjunction with definitive radiotherapy against recurrent or locally advanced prostate cancer T3 pN0 M0. *Strahlenther Onkol* 2005;181(1):35-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660191>.
320. Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, et al. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. *Int J Hyperthermia* 2007;23(5):451-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701536>.
321. Algan O, Fosmire H, Hynynen K, et al. External beam radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89(2):399-403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918172>.
322. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>.
323. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, et al. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol* 2008;180(6):2453-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930488>.
324. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>.
- 131 325. van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4178-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878474>.
326. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(18):2924-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>.
327. Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, et al. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(1):112-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165645>.
328. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296(19):2329-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>.
329. Collette L, Van Poppel H, Bolla M, et al. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). *Eur J Cancer* 2005;41(17):2662-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16223581>.

330. Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE, et al. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *Journal of Urology* 2000;163(4):1178-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737490>.
331. 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>.
332. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017;72(1):84-109. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351>.
333. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* 2009;55(5):1003-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211184>.
334. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol* 2011;59(5):832-40. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694>.
335. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32(35):3939-47. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.7893. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445>.
- 132 336. Tilki D, Preisser F, Tennstedt P, et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 2016. DOI: 10.1111/bju.13679. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743493>.
337. Jegadeesh N, Liu Y, Zhang C, et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. *Cancer* 2017;123(3):512-20. DOI: 10.1002/cncr.30373. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859018>.
338. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90(6):561-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230618>.
339. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2003;170(3):791-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913699>.
340. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, et al. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000;38(6):706-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111188>.

341. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006018.
342. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>.
343. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45(3):267-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036669>.
344. McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>.
345. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;365(2):107-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>.
346. Schmidt-Hansen M, Hoskin P, Kirkbride P, et al. Hormone and radiotherapy versus hormone or radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer: a systematic review with meta-analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(10):e21-e46. DOI: 10.1016/j.clon.2014.06.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25059922>.
347. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):821-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315996>.
348. Hu J, Xu H, Zhu W, et al. Neo-adjuvant hormone therapy for non-metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of 5,194 patients. *World J Surg Oncol* 2015;13:73. DOI: 10.1186/s12957-015-0503-z. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884478>.
349. Bolla M, Maingon P, Carrie C, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34(15):1748-56. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8055. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976418>.
350. McPartlin AJ, Glicksman R, Pintilie M, et al. PMH 9907: Long-term outcomes of a randomized phase 3 study of short-term bicalutamide hormone therapy and dose-escalated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2016;122(16):2595-603. DOI: 10.1002/cncr.30093. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219522>.
351. Zhou ZR, Zhu XD, Xia J, et al. Short-term versus long-term hormone therapy plus radiotherapy or prostatectomy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(5):783-96. DOI: 10.1007/s00432-013-1383-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380891>.

352. Leal F, Figueiredo MA, Sasse AD. Optimal duration of androgen deprivation therapy following radiation therapy in intermediate- or high-risk nonmetastatic prostate cancer: A systematic review and metaanalysis. *Int Braz J Urol* 2015;41(3):425-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200535>.
353. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):320-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70045-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702876>.
354. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1076-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70328-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130995>.
355. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(6):441-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130095>.
356. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>.
357. 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>.
358. Parker MC, Cook A, Riddle PR, et al. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985;57(6):724-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>.
359. 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>.
360. 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>.
361. Wilt TJ, air B, MacDonald R, et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003506. DOI: 10.1002/14651858. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>.
362. Studer UE, Whelan P, Wimpissinger F, et al. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for

prostate cancer: final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of follow-up. *Eur Urol* 2014;66(5):829-38. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.07.024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932338>.

363. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *Journal of Urology* 2001;165(4):1146-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>.

364. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3973-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>.

365. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. *Urology* 2003;61(2):365-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597949>.

366. Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>.

367. Foster LS, Jajodia P, Fournier G, Jr., et al. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1993;149(5):1024-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>.

135 368. Fowler JE, Jr., Brooks J, Pandey P, et al. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1995;153(3 Pt 2):1011-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>.

369. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2009.

370. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, et al. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007;110(7):1417-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>.

371. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>.

372. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046649>.

373. Jereczek-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>.

374. Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP, et al. Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(1):88-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400368>.

375. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2035-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>.
376. 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>.
377. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1009-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>.
378. Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2001;59(1):51-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295206>.
379. 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>.
380. Garg MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S, et al. Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. *Urology* 1998;51(6):998-1002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609639>.
381. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, et al. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):731-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240639>.
382. Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, et al. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):327-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308935>.
383. Heidenreich A, Richter S, Thuer D, et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010;57(3):437-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>.
384. Parekh A, Graham PL, Nguyen PL. Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. *Semin Radiat Oncol* 2013;23(3):222-34. DOI: 10.1016/j.semradonc.2013.01.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763889>.
385. Crouzet S, Blana A, Murat FJ, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int* 2017;119(6):896-904. DOI: 10.1111/bju.13766. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063191>.



386. Kanthabalan A, Peters M, van Vulpen M, et al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. *BJU Int* 2017;120(2):246-56. DOI: 10.1111/bju.13831. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258616>.
387. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>.
388. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373(8):737-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>.
389. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>.
390. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2017;377(4):352-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607>.
391. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *The New England journal of medicine* 2017;377(4):338-51. DOI: 10.1056/NEJMoa17029004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578639>.
392. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(12):1596-605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>.
393. 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>.
394. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1261-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2895. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418>.
395. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(16):2029-36. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.5492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>.
396. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013;368(14):1314-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1212299. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669).

397. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. *Journal of Urology* 2013. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665272>.
398. Tannock IF, de WR, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.
399. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(2):242-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.
400. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2013;368(2):138-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.
401. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2010;363(5):411-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862>.
402. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2014;371(5):424-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.
403. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013;369(3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>.
404. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;364(21):1995-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>.
405. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>.
406. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1210-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.
407. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>.

408. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.
409. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>.
410. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>.
411. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>.
412. Fossa SD, Jacobsen AB, Ginman C, et al. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007;52(6):1691-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441>.
413. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German Multicenter Study Investigating <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017;58(1):85-90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27765862>.
414. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. <sup>177</sup>Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(1):81-91. DOI: 10.1007/s00259-016-3481-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27506431>.
415. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>177</sup>Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016;57(8):1170-6. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26985056>.
416. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kurpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7(11):12477-88. DOI: 10.18632/oncotarget.7245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26871285>.
417. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8(2):3581-90. DOI: 10.18632/oncotarget.12240. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683041>.
418. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kurpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (<sup>177</sup>)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res* 2015;5(1):114. DOI: 10.1186/s13550-015-0114-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099227>.
419. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. <sup>177</sup>Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med* 2016;57(7):1006-13. DOI: 10.2967/jnumed.115.168443. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26795286>.

420. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2016;196(2):382-91. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.2969. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26964917>.
421. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):620-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>.
422. Bauman G, Charette M, Reid R, et al. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol* 2005;75(3):258-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>.
423. James ND, Pirrie SJ, Pope AM, et al. Clinical Outcomes and Survival Following Treatment of Metastatic Castrate-Refractory Prostate Cancer With Docetaxel Alone or With Strontium-89, Zoledronic Acid, or Both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2(4):493-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5570. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794729>.
424. Kamba T, Kamoto T, Maruo S, et al. A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial. *Int J Clin Oncol* 2016;1-8. DOI: 10.1007/s10147-016-1037-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614621>.
425. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32(11):1143-50. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.6500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590644>.
426. Smith MR, Coleman RE, Klotz L, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol* 2015;26(2):368-74. DOI: 10.1093/annonc/mdu519. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25425475>.
427. 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>.
428. Vernia P, Fracasso PL, Casale V, et al. Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial. *Lancet* 2000;356(9237):1232-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072942>.
429. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, et al. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study. *Strahlenther Onkol* 2003;179(7):464-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835883>.
430. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3rd ed. Berlin: AkdÄ; 2007 (Arzneiverordnung in der Praxis; 34). <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Tumorschmerz.pdf>.

431. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148(2):141-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195338>.
432. Leitliniengruppe Hessen. Palliativversorgung. Hausärztliche Leitlinie. Leitliniengruppe Hessen; 2009.
433. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung. München: Zuckschwerdt; 2008.
434. MacDonald R, Fink HA, Huckabay C, et al. Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review of effectiveness. *BJU Int* 2007;100(1):76-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433028>.
435. Manassero F, Traversi C, Ales V, et al. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial. *Neurourol Urodyn* 2007;26(7):985-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487874>.
436. Geraerts I, Van PH, Devoogdt N, et al. Pelvic floor muscle training for erectile dysfunction and climacturia 1 year after nerve sparing radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Int J Impot Res* 2016;28(1):9-13. DOI: 10.1038/ijir.2015.24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538105>.
437. Prota C, Gomes CM, Ribeiro LH, et al. Early postoperative pelvic-floor biofeedback improves erectile function in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Int J Impot Res* 2012;24(5):174-8. DOI: 10.1038/ijir.2012.11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573231>.
438. 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>.
439. Bo Y, Jiansheng W. Effects of Exercise on Cancer-related Fatigue and Quality of Life in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Chin Med Sci J* 2017;32(1):13-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399980>.
440. Teleni L, Chan RJ, Chan A, et al. Exercise improves quality of life in androgen deprivation therapy-treated prostate cancer: systematic review of randomised controlled trials. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(2):101-12. DOI: 10.1530/ERC-15-0456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584972>.
441. Hasenoehrl T, Keilani M, Sedghi Komanadj T, et al. The effects of resistance exercise on physical performance and health-related quality of life in prostate cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015;23(8):2479-97. DOI: 10.1007/s00520-015-2782-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003426>.
442. 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>.
443. 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>.

444. 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>.
445. 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>.
446. Carlson LE, Ottenbreit N, St PM, et al. Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. *Cancer Nurs* 2001;24(3):231-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409068>.
447. Lavery JF, Clarke VA. Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment. *Health Med* 1999;4:289-302.
448. Kornblith AB, Herr HW, Ofman US, et al. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. The value of a data base in clinical care. *Cancer* 1994;73(11):2791-802. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194021>.
449. Steginga SK, Occhipinti S, Dunn J, et al. The supportive care needs of men with prostate cancer (2000). *Psychooncology* 2001;10(1):66-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180578>.
450. Feldman-Stewart D, Brundage MD, Hayter C, et al. What questions do patients with curable prostate cancer want answered? *Med Decis Making* 2000;20(1):7-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>.
- 142 451. Crawford ED, Bennett CL, Stone NN, et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology* 1997;50(3):366-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>.
452. da Silva FC, Fossa SD, Aaronson NK, et al. The quality of life of patients with newly diagnosed M1 prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer* 1996;32A(1):72-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695246>.
453. Davison BJ, Goldenberg SL, Gleave ME, et al. Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(1):107-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515988>.
454. Voerman B, Visser A, Fischer M, et al. Determinants of participation in social support groups for prostate cancer patients. *Psychooncology* 2007;16(12):1092-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278186>.
455. Roesch SC, Adams L, Hines A, et al. Coping with prostate cancer: a meta-analytic review. *J Behav Med* 2005;28(3):281-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015462>.
456. Gray RE, Fitch M, Phillips C, et al. To tell or not to tell: patterns of disclosure among men with prostate cancer. *Psychooncology* 2000;9(4):273-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960925>.
457. Gray RE, Fitch M, Davis C, et al. Interviews with men with prostate cancer about their self-help group experience. *J Palliat Care* 1997;13(1):15-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105153>.

458. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240(2):205-13. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273542](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273542).

459. National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. 2010 [cited: 2014-08-14]. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).

## Přílohy

---

**Příloha A:** Hodnocení Doporučeného postupu „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL“ standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze). (Líčeník et al., 2013).

**Příloha B:** Hodnocení Doporučeného postupu „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL“: Hodnotící tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

**Příloha C:** Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

## Příloha A

**Hodnocení Doporučeného postupu „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL“ standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze). (Líčeník et al., 2013)**

### Hodnotitelé:

1. prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc. – garant KDP ve spolupráci s ostatními tvůrci
2. PhDr. Petra Bůřilová, BBA – hlavní metodik
3. MUDr. Jiří Bůřil – metodik

3 hodnotitelé přidělili v **1. doméně** (Rámeček a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	-	-	-	.
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>63</b>

144

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **2. doméně** (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	-	-	-	-
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>63</b>



Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **3. doméně** (Přísnost tvorby) následující skóre:

	Položka a 7	Položka a 8	Položka a 9	Položka a 10	Položka a 11	Položka a 12	Položka a 13	Položka a 14	<b>Celkem</b>
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	5	7	7	7	7	<b>54</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	6	7	7	7	7	<b>55</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	5	7	7	7	7	<b>54</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>16</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>163</b>

145 Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 168

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 24

Celkové skóre pro doménu je: **96,53 %**

3 hodnotitelé přidělili v **4. doméně** (Srozumitelnost) následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	<b>Celkem</b>
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	<b>21</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	-	-	-	-
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>63</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 63

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 9

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **5. doméně** (Použitelnost) následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	6	7	7	7	<b>27</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	6	7	7	7	<b>27</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	6	7	7	7	<b>27</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	-	-	-	-	-
<b>Celkem</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>81</b>

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **95,83 %**

3 hodnotitelé přidělili v **6. doméně** (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	<b>14</b>
<b>Hodnotitel 4</b>	-	-	-
<b>Celkem</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>42</b>

146

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 42

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 6

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

**Hodnocení celkové kvality doporučeného postupu.**

1 nejnižší možná kvalita	2	3	4	5	6	7 nejvyšší možná kvalita
-----------------------------	---	---	---	---	---	-----------------------------

Tento doporučený postup bych doporučil k používání v praxi.

Ano	
Ano, ale s úpravami	
Ne	

## Příloha B:

Hodnocení Doporučeného postupu „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL“ Hodnotící tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

147

<b>Guideline (klinická) otázka</b>	<b>Doporučený postup</b> Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie; S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 5.0; April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL		
	Ano	Nevím	Ne
<b>Celkově vzato, doporučení je přijatelné</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V kontextu České republiky je německé KDP přijatelné a v souladu s českým prostředím.		
<b>Celkově vzato, doporučení je použitelné</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Adoptované KDP je použitelné v kontextu České republiky.		

**(Proces se podle potřeby opakuje pro další guideline/klinické otázky)**

## Příloha C.

### Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Marek**

**Příjmení: Babjuk**

**Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. CSc.**

**Pracoviště: Urologická klinika FN Motol, 2. LF UK, Praha**

**Role v pracovní skupině: garant KDP**

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

**Ano**

Účast na advisory boardech a sponzorovaných sympoziích Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen

Účast na klinických studiích Sotio

149

**V Praze**

**Dne.....17. 2. 2019..... Podpis.....**

---

### Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Miloš**

**Příjmení: Broďák**

**Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. Ph.D.**

**Pracoviště: Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Hradci Králové

Dne.....17. 2. 2019..... Podpis.....

---

**Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů**

---

**Jméno: Renata**

**Příjmení: Soumarová**

**Tituly a akademické hodnosti: doc. MUDr. Ph.D.**

**Pracoviště: Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3. LF Praha**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

**Ano**

Vědecký sekretář SROBF

Podíl na tvorbě národních radiologických standardů.

**V Praze**

**Dne.....12. 2. 2019..... Podpis.....**

151

**Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů**

---

**Jméno: Alexandr**

**Příjmení: Poprach**

**Tituly a akademické hodnosti: doc. MUDr. Ph.D.**

**Pracoviště: Masarykův onkologický ústav Brno**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Praze

Dne.....12. 2. 2019..... Podpis.....

---

**Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů**



---

**Jméno: Luboš**

**Příjmení: Petruželka**

**Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. CSc.**

**Pracoviště: Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Praze

Dne.....19. 2. 2019..... Podpis.....

---

**Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů**

---

**Jméno: Karel**

**Příjmení: Odrážka**

**Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. CSc.**

**Pracoviště: KOC Pradubice**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Brně

Dne.....8. 2. 2019..... Podpis.....

---

**Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů**

---

**Jméno: Petra**

**Příjmení: Bůřilová**

**Tituly a akademické hodnosti: PhDr., BBA**

**Pracoviště: ÚZIS ČR, LF MU Brno**

**Role v pracovní skupině: hlavní metodik KDP**

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Brně

Dne.....8. 2. 2019..... Podpis.....

---

**Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů**

---

**Jméno: Jiří**

**Příjmení: Bůřil**

**Tituly a akademické hodnosti: MUDr.**

**Pracoviště: AZV ČR, LF MU Brno, INK FNUSA Brno**

**Role v pracovní skupině: metodik KDP**

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Brně

Dne.....**8. 2. 2019**.....      **Podpis**.....

---