

# S3-Leitlinie Prostatakarzinom

Version 6.2 - Oktober 2021

AWMF-Registernummer: 043/022OL

**Leitlinie (Langversion)**

Das ist neu!  
Das hat sich geändert!

## Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie in der Version 6

Für die Version 6 der Leitlinie wurden zu 16 Fragestellungen systematische Recherchen durchgeführt, die für die Überarbeitung der Kapitel herangezogen wurden.

Die folgenden inhaltlichen Änderungen/Ergänzungen wurden vorgenommen:

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

spezifiziert (Statement 7.8), der Empfehlungsgrad für die Empfehlung zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie angehoben (Empfehlung 7.9) sowie drei neue Empfehlungen zur Salvage-Strahlentherapie in Kombination mit einer Androgendeprivation (AD) eingeführt (siehe Kapitel 7.2 Empfehlungen 7.10 bis 7.12).

12. Die Kapitel zur systemischen Therapie wurden auf Basis der neuen Evidenz zu den Wirkstoffen Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid, Abirateron sowie Olaparib vollständig überarbeitet sowie neue Inhalte eingefügt (neu: Kapitel 7.3 bis 7.4). Dies betrifft einerseits das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom, andererseits das metastasierte kastrationsrefraktäre Stadium. Bei Letzterem wurden die vorherige Definition von Erst- und Zweitlinientherapie aufgelöst und neue Therapiepfade dargestellt.
13. Die Empfehlungen im Kapitel 7.4 sowie 7.6 in Bezug auf die Therapie mit Radium-223 wurden im Hinblick auf den geänderten, gegenüber früher eingeschränkten Zulassungsstatus sowie die neue Evidenz in Bezug auf die Sicherheit angepasst. U.a. wurde folgende Negativempfehlung aufgenommen: Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon angewandt werden (siehe Kapitel 7.4, Empfehlung 7.49).
14. Der Hintergrundtext zur Therapie mit Lutetium-177-PSMA wurde auf Basis der aktuellen Evidenz überarbeitet, eine Anpassung der Empfehlung wurde nicht vorgenommen (siehe Kapitel 7.4, Empfehlung 7.51).
15. Es wurde auf Basis der aktuellen Evidenz ein neues Kapitel zur lokalen Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom erarbeitet, wobei eine Definition des oligometastasierten Prostatakarzinoms eingeführt wurde. Dabei wurden der Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie, der radikalen Prostatektomie und die metastasengerichtete Therapie betrachtet (siehe Kapitel 7.5).

## Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie in der Version 6 .....	2
<b>1. Informationen zu dieser Leitlinie .....</b>	<b>9</b>
1.1. Herausgeber .....	9
1.2. Federführende Fachgesellschaft .....	9
1.3. Finanzierung der Leitlinie .....	9
1.4. Kontakt .....	9
1.5. Zitierweise.....	9
1.6. Bisherige Änderungen an der Version 6 .....	9
1.7. Besonderer Hinweis .....	10
1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	10
1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....	11
1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	12
1.10.1. Steuergruppe der Leitlinie.....	12
1.10.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	12
1.10.3. Patientenbeteiligung .....	14
1.10.4. Redaktion, Koordination und methodische Begleitung .....	15
1.11. Verwendete Abkürzungen.....	16
<b>2. Einführung .....</b>	<b>19</b>
2.1. Geltungsbereich und Zweck.....	19
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung .....	19
2.1.2. Adressaten.....	19
2.1.3. Gültigkeitsdauer der Leitlinie .....	19
2.2. Grundlagen der Methodik .....	20
2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN .....	20
2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung.....	21
2.2.3. Statements.....	21
2.2.4. Expertenkonsens (EK) .....	21
2.2.5. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten .....	22
<b>3. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung .....</b>	<b>23</b>

3.1.	Epidemiologie .....	23
3.2.	Risikofaktoren.....	24
3.2.1.	Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms .....	24
3.2.2.	Testosteronsubstitution .....	26
3.3.	Prävention und Ernährung .....	27
<b>4.</b>	<b>Früherkennung .....</b>	<b>31</b>
4.1.	PSA und DRU in Früherkennung/Screening .....	31
<b>5.</b>	<b>Diagnostik und Stadieneinteilung .....</b>	<b>43</b>
5.1.	Stanzbiopsie der Prostata .....	43
5.2.	Primärdiagnose .....	48
5.2.1.	Erstbiopsie.....	53
5.2.2.	Rebiopsie .....	56
5.3.	Staging .....	58
5.4.	Pathomorphologische Untersuchungen .....	68
5.4.1.	Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom .....	68
5.4.2.	Allgemeine Grundsätze .....	69
5.4.3.	Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate .....	73
5.4.4.	Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben.....	80
<b>6.</b>	<b>Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms .....</b>	<b>81</b>
6.1.	Therapieplanung und Aufklärung .....	81
6.2.	Aktive Überwachung (Active Surveillance) .....	89
6.3.	Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.....	99
6.3.1.	Radikale Prostatektomie .....	99
6.3.2.	Perkutane Strahlentherapie.....	105
6.3.3.	Brachytherapie.....	113
6.3.4.	Lymphadenektomie .....	123
6.3.5.	Fokale Therapien .....	126
6.4.	Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms .....	136
6.4.1.	Radikale Prostatektomie .....	136
6.4.2.	Primäre perkutane Strahlentherapie .....	141
6.4.3.	HDR-Brachytherapie .....	145
6.4.4.	Lymphadenektomie .....	145

6.4.5. Fokale Therapien .....	147
6.4.6. Adjuvante perkutane Strahlentherapie .....	148
6.5. Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms .....	154
6.6. Neoadjuvante und adjuvante hormonablative Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.....	160
6.7. Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting .....	166
<b>7. Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms .....</b>	<b>171</b>
7.1. Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs .....	171
7.2. Therapie des PSA-Rezidivs .....	175
7.2.1. Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie ....	176
7.2.2. Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie .....	181
7.2.3. Hormonablative Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression .....	184
7.3. Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC) .....	186
7.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) .....	200
7.4.1. Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC).....	204
7.4.2. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) .....	208
7.5. Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom .....	225
7.5.1. Präambel.....	225
7.5.2. Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie.....	225
7.6. Therapie von Knochenmetastasen .....	229
7.7. Supportiv- und Palliativtherapie .....	236
7.7.1. Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen .....	236
7.7.2. Palliativversorgung .....	245
<b>8. Rehabilitation .....</b>	<b>250</b>
8.1. Rehabilitation nach kurativ intendierter Therapie.....	250
8.2. Rehabilitation für Patienten unter Hormonentzugstherapie .....	257
8.3. Rehabilitation für Patienten in der Palliativsituation .....	258
<b>9. Nachsorge .....</b>	<b>259</b>

9.1.	Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie .....	259
9.2.	Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom .....	261
9.3.	Follow-up unter hormonablativer Therapie .....	263
<b>10.</b>	<b>Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität .....</b>	<b>265</b>
10.1.	Aufklärung und Beratung .....	265
10.2.	Psychosoziale Unterstützung .....	269
<b>11.</b>	<b>Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>273</b>
QI 1:	Befundbericht Stanzbiopsie (modifiziert 2021) .....	273
QI 2:	Befundbericht Lymphknoten (seit 2014) .....	274
QI 3:	Aktive Überwachung (seit 2014) .....	274
QI 4:	Strahlentherapie und hormonablative Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit hohem Risiko (modifiziert 2021) .....	275
QI 5:	Keine hormonablative Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit radikaler Prostatektomie (modifiziert 2021) .....	275
QI 7:	Salvage-Radiotherapie bei rezidiertem Prostatakarzinom (seit 2014) .....	276
QI 8:	Prävention von Kieferosteonekrosen (seit 2014) .....	276
QI 9:	Postoperative Komplikationen nach Radikaler Prostatektomie (modifiziert 2021) .....	277
QI 10:	Komplikationen nach definitiver Strahlentherapie (modifiziert 2021) .....	277
QI 11:	Gezielte Biopsie (neu 2021) .....	278
QI 12:	Fokale Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (neu 2021) .....	278
QI 13:	Androgendeprivationstherapie oder Bicalutamid bei hohem Progressionsrisiko (neu 2021) ..	279
QI 14:	Aktive Überwachung bei lokalisiertem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko (neu 2021) ...	279
<b>12.</b>	<b>Forschungsfragen .....</b>	<b>280</b>
<b>13.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>282</b>
<b>14.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>282</b>
<b>15.</b>	<b>Anhänge .....</b>	<b>283</b>

15.1. Schlüsselfragen und Autorengruppen.....	283
15.2. Änderungen durch Aktualisierung 2021 .....	291
15.3. Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung .....	304
<b>16. Literatur .....</b>	<b>307</b>



# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1. Herausgeber

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

## 1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)



## 1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

## 1.4. Kontakt

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

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

## 1.6. Bisherige Änderungen an der Version 6

Oktober 2021, Version 6.2: Spezifizierung der Anmerkung zu Qualitätsindikator 12 (Fokale Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom) hinsichtlich **fokaler** stereotaktischer Bestrahlung.

Juli 2021, Version 6.1: Ergänzung der aktualisierten Qualitätsindikatoren, Überarbeitung der Empfehlung 7.10 (Ergänzung von Bicalutamid), Korrektur von Angaben zur ARAMIS-Studie (Hintergrund Empfehlung 7.32).

## 1.7. Besonderer Hinweis

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

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

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

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

## 1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

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

Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

## 1.9. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

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

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

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

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

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



## 1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.10.1. Steuergruppe der Leitlinie

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

### 1.10.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

**Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe Version 6.2 Oktober 2021**

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

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

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

### 1.10.3. Patientenbeteiligung

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

#### 1.10.4. **Redaktion, Koordination und methodische Begleitung**

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

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

## 1.11. Verwendete Abkürzungen

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



<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
ICI	Intrakavernöse Injektionen
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement
IGeL	Individuelle Gesundheits-Leistungen
IGF	Insulin-like Growth Factors (deutsch Insulinähnliche Wachstumsfaktoren)
IGRT	Image-guided radiation therapy (Bildgesteuerte Strahlentherapie)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPSS	International Prostate Symptom Score
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmetastase
LDR	Low-Dose Rate
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LND	Lymph node dissection
LoE	Level of Evidence
MRS	Magnetresonanztomographie
MRSI	Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Number Needed to Treat
NW	Nebenwirkungen
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PCa	Prostatakarzinom
PCTCG	Prostate Cancer Trialists Collaborative Group
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PIN	Prostatische Intraepitheliale Neoplasie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
PPW	Positiver prädikativer Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	PSA-Doubling-Time
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
QOL	Quality Of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RPE	Radikale Prostatektomie

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

## 2. Einführung

### 2.1. Geltungsbereich und Zweck

#### 2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Diese Leitlinie ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

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

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

Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Prostatakarzinom gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Durch die Implementierung leitliniengerechter Behandlung sollen unerwünschte Folgen der Prostatakarzinombehandlung minimiert werden. Kurz- und Langzeitfolgen, insbesondere die Rate an Patienten mit erektiler Dysfunktion, Inkontinenz und Darmschädigung (u.a. Proktitis) sollen für jedes primäre Behandlungsverfahren des Prostatakarzinoms erfasst werden. Dazu dient der „Expanded prostate cancer index composite“ (EPIC-26) um ein international vergleichbares funktionelles Behandlungsergebnis bei Patienten mit Prostatakarzinom zu dokumentieren.

#### 2.1.2. Adressaten

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

#### 2.1.3. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die Leitlinie (Version 6.2 Oktober 2021) ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 3-jährlichen Abstand.

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

[prostatakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:prostatakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de).

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

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

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

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

## 2.2. Grundlagen der Methodik

Die Evidenzrecherche und -bewertung sowie die Redaktion der Leitlinie wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) durchgeführt.

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

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

### 2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

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

**Tabelle 2: Schema der Evidenzklassifikation nach SIGN**

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

### 2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [1]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 4 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe [2.2.1](#)) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe [Tabelle 3](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

**Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

**Tabelle 4: Konsensstärke**

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

### 2.2.3. Statements

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

### 2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den

beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 3](#).

### 2.2.5. **Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten**

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

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

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

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

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

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

## 3. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung

### 3.1. Epidemiologie

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

Im Mittel lag in 2016 das Erkrankungsalter bei 72 Jahren [2]. Der Tumor ist eine Alterserkrankung. Vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom selten. Das Prostatakarzinom stellt unter den Krebstodesursachen beim Mann die dritthäufigste Entität dar. 14.417 Männer verstarben 2016 daran, was einer altersstandardisierten Sterberate von 19,5 pro 100.000 Einwohner in Deutschland entspricht [2]. Bis zum Jahr 2050 wird der Anteil der über 60-Jährigen in der Bevölkerung voraussichtlich auf ca. 28 Millionen Männer anwachsen (37 %) und damit doppelt so hoch sein wie heute [5]. Bereits 2014 lebte etwa eine halbe Million Männer mit einer bis zu 10 Jahre zurückliegenden Diagnose eines Prostatakrebses [5]. Aufgrund der demografischen Entwicklung ist zu erwarten, dass sowohl Inzidenz als auch Prävalenz zunehmen werden. Dieser demographischen Entwicklung müssen Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Prostatakarzinoms Rechnung tragen.

Insbesondere steigt der Anteil früher Stadien. Diese Stadienverschiebung wird auf die Bestimmung des Tumormarkers PSA (Prostata-spezifisches Antigen) zurückgeführt. Insgesamt tragen ca. 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln, aber nur etwa 10 % werden symptomatisch und nur 3 % versterben daran [6]. Die weitaus häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern sind die kardiovaskulären Erkrankungen [7]. Der Unterschied zwischen der Inzidenz und der Mortalität des PCa nimmt derzeit weiter zu. Vermutlich ist die durchschnittliche Lebenserwartung von Männern, die an einem Prostatakarzinom versterben, höher als die Lebenserwartung von Männern, die an anderen Ursachen versterben. Der Einfluss anderer Erkrankungen (Komorbidität) auf das Überleben ist bei allen Altersgruppen anteilmäßig größer als der des PCa selbst [8].

## 3.2. Risikofaktoren

### 3.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms

3.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Männer sollen darauf hingewiesen werden, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ist.  (Zu den Konsequenzen in Hinblick auf Früherkennung und Screening siehe Kapitel <a href="#">4.1</a> „PSA und DRU in Früherkennung/ Screening“).	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

3.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Männer, deren Brüder und/oder Väter an einem Prostatakarzinom erkrankt sind/waren, sollen auf das über zweifach erhöhte Risiko aufmerksam gemacht werden, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [9-11]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

#### Hintergrundinformationen

##### Zu Empfehlung 3.1

Die Grundlage dieser Empfehlung bilden epidemiologische Daten aus Krebsregistern, die eine stark altersabhängige Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigen, während die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms im Wesentlichen unbekannt sind. Laut Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten liegen die Inzidenzen dieses Tumors in der Altersgruppe der 45-49-Jährigen bei 17,3/100.000 Männer in Deutschland (altersspezifische rohe Rate), während der Gipfel der Inzidenz in den Altersgruppen der 70-74-Jährigen mit 653,7/100.000 und bei den ≥85-Jährigen mit 692,7/100.000 Männern erreicht werden [5]. Laut Datenbank des National Cancer Institutes der USA „Surveillance Epidemiology and End Results“ (SEER) liegt die Inzidenz in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen bei nahezu 0, bei den 35- bis 39-Jährigen bei 0,7/100.000 Männer und in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen dagegen bei 905/100.000 [12].

Zur autopsiegestützten Prävalenz des Prostatakarzinoms liegen keine Daten aus Deutschland vor. Für die USA zeigt sich im Vergleich zur nur Diagnose-basierten SEER-Datenbank eine höhere Prävalenz. Diese steigt von 8/100.000 bei 20-30jährigen weißen Männern bis zu 83/100.000 bei 71 bis 80-Jährigen. Für Griechenland zeigten



sich bei Autopsien erst bei 41- bis 50-jährigen Prostatakarzinome (3/100.000), die Prävalenz bei 71-80-jährigen liegt dort bei 31/100.000 [4].

### **Zu Empfehlung 3.2**

Die Assoziation zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, ist an Hand zweier Metaanalysen [9,10] hinreichend belegt. Dabei liegt das relative Risiko bei 2,5- bis 4,3 % für jeglichen erstgradigen Verwandten.

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

### **Weitere mögliche Risikofaktoren**

Neben den genannten Risikofaktoren gibt es eine Reihe von Faktoren, die mit dem Auftreten eines Prostatakarzinoms assoziiert sind. Keine der folgenden Assoziationen wurde von der Leitliniengruppe überzeugend oder klinisch relevant genug angesehen, um daraus ein Statement oder eine Empfehlung ableiten zu können.

- **Ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren**

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigt global betrachtet ein signifikantes Ost-West-Gefälle zugunsten des asiatischen Raumes und innerhalb Europas auch ein Nord-Süd-Gefälle zugunsten südeuropäischer Länder (siehe Kapitel [3.1 Epidemiologie](#)). Dieses wird mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten in den Ländern sowie sozioökonomischen Faktoren in Verbindung gebracht [13-15].

Bezüglich der **Ernährung** liegen Metaanalysen über Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien zu einer möglichen protektiven Wirkung von Phytoöstrogenen (insbesondere Soja) [16] und einer lycopenenreichen Kost (in Tomaten enthalten) vor [17,18].

- **Lokale entzündliche Prozesse**

In der zurzeit gängigen Theorie der Pathogenese des Prostatakarzinoms wird eine nichtandrogen-sensitive von einer androgen-sensitiven Phase bei der Entstehung unterschieden. In der ersten, nichtandrogen-sensitiven Phase werden bestimmte Mutationen sowie O<sub>2</sub>-Radikale und Karzinogene für die Entstehung einer proliferativen inflammatorischen Atrophie verantwortlich gemacht. Ein wesentlicher Faktor hierbei sind chronische Entzündungsreaktionen. Zusätzliche epigenetische Inaktivierungen von bestimmten Genen führen dann zu einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie. Ab diesem Schritt wird die Entwicklung des Prostatakarzinoms als androgen-sensitiv bezeichnet [19]. Diese Theorie stützt die Hypothese, nach der sexuell übertragbare Erkrankungen und das Krankheitsbild einer Prostatitis mit dem erhöhten Risiko der Prostatakarzinomentstehung ursächlich verknüpft sind. Wenn bei einem Gesunden das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms als 1 angenommen wird, beträgt das Quotenverhältnis für jegliche Geschlechtskrankheit im Hinblick auf die Assoziation mit einem Prostatakarzinom 1,5 und bei Vorliegen einer Prostatitis 1,6 [20,21].

- **Vasektomie**

Die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Korrelation zwischen Vasektomie und Prostatakarzinom sind inkonsistent und nicht ausreichend, um eine hinreichend positive Korrelation festzustellen. Die Autoren weisen selbst auf einen möglichen Bias der sehr heterogenen Studien hin [22].

- **Diabetes mellitus**

Anders als bei anderen Tumorerkrankungen erhöht das Vorliegen eines Diabetes mellitus offensichtlich nicht das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken [23]. Metaanalysen zeigen im Gegenteil eher ein erniedrigtes Risiko für Prostatakarzinom bei Diabetikern [24,25].

- **Adipositas**

Zum Einfluss von **Adipositas** auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms existieren aus methodisch problematischen Studien widersprüchliche Daten [26,27].

### 3.2.2. Testosteronsubstitution

3.3	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei hypogonadalen Patienten ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden. Bisher wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms nicht nachgewiesen.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [28–36]	
Gesamtabstimmung: 95 %		

3.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Nachweis eines Hypogonadismus soll der Patient vor einer Testosteronsubstitution digital-rektal untersucht und der PSA-Wert soll bestimmt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: 93 %		

#### Hintergrundinformationen

##### Zu Empfehlung 3.3

Zum Prostatakarzinom-Risiko bei Testosteronsubstitution aufgrund von Hypogonadismus fand die update-Recherche (2016) drei systematische Übersichtsarbeiten [34–36], deren Ergebnisse die bisherige Evidenz (Calof et al. 2005 [28]) stützen. Die Metaanalysen berücksichtigten jeweils randomisierte Placebo-kontrollierte Studien und zeigen vergleichbare Inzidenzen für diagnostizierte Prostatakarzinome bei behandelten

Patienten und Patienten mit Placebo (Calof et al.: 9.2 vs. 8.3 pro 1.000 Patientenjahre; Cui et al: Krebsrate 1,57% vs. 1,60%; Boyle et al.: summary odds ratio 0.87 (95% KI 0,30-2,50). Analysen der Veränderungen des PSA-Werts vor und nach Testosteronsubstitution unterschieden sich ebenfalls generell nicht signifikant. Die Häufigkeit indizierter Biopsien eignet sich nach Ansicht der Experten nicht als Endpunkt, da die Patienten vermutlich intensiver überwacht wurden. Die Datenlage besagt, dass bisher ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms bei Hypogonadismus-Patienten mit Testosteronsubstitution nicht nachgewiesen wurde. Obgleich die mediane Behandlungsdauer und Beobachtung der Patienten in den Übersichtsarbeiten bei maximal drei Jahren liegt, beinhaltet diese Zeitspanne nach Einschätzung der Leitlinien-Autoren die vulnerable Phase, sofern das individuelle Risiko von der Testosteronsubstitution abhängig ist. Es spricht daher nichts gegen die Substitution bei indizierten Patienten.

#### Zu Empfehlung 3.4

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens und ergibt sich aus einem Umkehrschluss. Da die Hormonentzugstherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms wirksam ist [37], kann umgekehrt geschlossen werden, dass die Hormonsubstitution ein okkultes Prostatakarzinom stimulieren könnte. Deshalb soll mittels DRU und PSA vor Beginn der Hormonsubstitution das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ausgeschlossen werden.

### 3.3. Prävention und Ernährung

3.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Männer sollen über eine gesunde Lebensweise beraten werden. Hierzu gehören Aspekte der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	GesamtAbstimmung: 93 %	

3.6	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>4</b>	Die Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Hemmer(n) reduziert die Häufigkeit des Nachweises von Prostatakarzinomen und Präneoplasien (High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN)). Allerdings existieren keine Hinweise zur Auswirkung auf tumorspezifische Mortalität oder Gesamtmortalität. Der PSA-Wert wird durch 5-alpha-Reduktase-Hemmer abgesenkt. In Deutschland sind 5-alpha-Reduktase-Hemmer zur Prävention des Prostatakarzinoms nicht zugelassen.	
	Literatur: [38-41]	
	GesamtAbstimmung: 86 %	

#### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 3.5

Die Autoren dieser Leitlinie wissen um das Bedürfnis von Männern nach Informationen über mögliche Präventionsstrategien im Hinblick auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms und haben daher die o. g. Empfehlung formuliert. Sie orientiert sich an den Empfehlungen der Leitlinie der amerikanischen Krebsgesellschaft (ACS) „Nutrition and physical activity guidelines for cancer prevention“ [42]. Die Empfehlungen zielen auf eine allgemeine Krebsprävention ab, lassen sich aber auch auf Aspekte der Prävention anderer Erkrankungen, z. B. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen übertragen. Denn obgleich Risikofaktoren für das Prostatakarzinom (s. o.) oder andere Tumoren existieren, ist das individuelle Risiko des Einzelnen nicht bestimmbar. Es erscheint daher nicht sinnvoll, spezielle Ernährungshinweise zur Prävention eines Prostatakarzinoms zu geben und damit andere gefährliche Erkrankungen unberücksichtigt zu lassen. Dies gilt sowohl für andere Malignome als auch für die weiterhin statistisch an erster Stelle zu nennende Morbidität und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die eher allgemein gültigen Empfehlungen tragen außerdem der Tatsache Rechnung, dass Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamin E oder Selen nicht zur Prävention empfohlen werden können, da in randomisiert-kontrollierten Studien weder die Einnahme von Vitamin E noch die Einnahme von Selen oder die Kombination beider Substanzen zu einer statistisch nachweisbaren Senkung des Auftretens eines PCa führte [43]. Hinzu kommt, dass bei jeglicher präventiven Intervention besondere Vorsicht geboten ist, da es sich um gesunde und beschwerdefreie Männer handelt.

Die vier Hauptempfehlungen der amerikanischen Leitlinie lauten:

- a. Streben Sie ein gesundes Gewicht an.
- b. Seien Sie körperlich aktiv.
- c. Achten Sie auf eine gesunde Ernährung mit Schwerpunkt auf pflanzlichen Produkten.
- d. Reduzieren Sie Ihren Alkoholkonsum.

#### **Zu a: Streben Sie ein gesundes Gewicht an**

- Achten Sie auf eine gesunde Balance von Energie (Kalorien) und körperlicher Aktivität.
- Vermeiden oder reduzieren Sie Adipositas und versuchen Sie, Ihr erreichtes gesundes Gewicht zu halten.
- Der gesündeste Weg, die Kalorienzufuhr zu reduzieren, ist eine Reduktion bzw. der Verzicht auf zusätzlichen Zucker, gesättigte oder Transfette und Alkohol. Alle diese Nahrungsmittel sind sehr energiereich und haben zu wenig oder keine essentiellen Nahrungsbestandteile wie Vitamine, Mineralien oder Ballaststoffe. Beispiele solcher ungünstiger und zu vermeidender Nahrungsmittel sind frittierte oder gebratene Gerichte, Kekse, Kuchen, Zuckerprodukte, Speiseeis und gesüßte Erfrischungsgetränke.

#### **Zu b: Seien Sie körperlich aktiv**

- Mindestens 30 Minuten mäßige bis starke körperliche Betätigung neben den normalen täglichen Tätigkeiten an mindestens fünf Tagen in der Woche werden für Erwachsene empfohlen. 45-60 Minuten sind wünschenswert.
- Unter mäßiger körperlicher Aktivität wird eine Anstrengung verstanden, wie sie beim schnellen Gehen entsteht (z. B. Tanzen, lockerem Fahrradfahren, Golfen,

Volleyballspielen, Rasenmähen, Gartenarbeit). Starke körperliche Betätigung erfordert den Einsatz größerer Muskelgruppen, verursacht eine Beschleunigung von Puls und Atmung und ein vermehrtes Schwitzen (z. B. Joggen oder Laufen, Aerobic, Schwimmen, schnelles Fahrradfahren, Fußballspielen, Squash, Langlauf, Schreinern, Umgraben). Eine Erhöhung der Alltagsaktivität (Treppen steigen anstatt Fahrstuhl fahren, gehen oder Rad fahren anstatt Autofahren etc.) ist dabei dem Sport gleichwertig.

**Zu c: Achten Sie auf eine gesunde Ernährung mit Schwerpunkt auf pflanzliche Produkte**

- Essen Sie jeden Tag verschiedene Obst- und Gemüsesorten.
- Essen Sie lieber Vollkorn- als Weißmehlprodukte.
- Begrenzen Sie die Zufuhr von Fleischprodukten und rotem Fleisch.

**Zu d: Reduzieren Sie Ihren Alkoholkonsum**

- Männer sollten nicht mehr als zwei alkoholische Drinks pro Tag zu sich nehmen. Einem Drink (12 g Alkohol) entspricht 0,33 Liter 5 %iges Bier, 0,04 Liter (4 cl) 40 %iger Schnaps, 0,14 Liter (14 cl) 12 %iger Wein oder Sekt, 0,07 Liter (7 cl) 20 %iger Likör/Aperitif.

**Zu Statement 3.6**

Auf der Grundlage experimenteller und klinischer Beobachtungen wurde 1993 der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) initiiert [38]. Dabei wurde der präventive Effekt des 5-alpha-Reduktase-Hemmers Typ-II, Finasterid, in einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie untersucht. Randomisiert wurden 18.882 gesunde Männer über 55 Jahre mit negativem Tastbefund und einem PSA-Wert unter 3,0 ng/ml in einen Kontrollarm mit Placebo oder einen Behandlungsarm mit 5 mg Finasterid. Die Studiendauer betrug sieben Jahre. Bei PSA-Anstieg, auffälligem Tastbefund und am Ende der Studie erfolgte eine Prostatabiopsie.

Zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs fanden sich in der Finasteridgruppe 24,1 % weniger Prostatakarzinome ( $p < 0,0001$ ) und auch statistisch signifikant weniger Präkanzerosen (High-Grade PIN) [39]. Bezogen auf den Gleason-Score der Karzinome fanden sich im Interventionsarm statistisch signifikant mehr Tumoren mit einem Gleason-Score von 7-10. Nach Adjustierung für Alter, Rasse, Familienanamnese und PSA-Wert zeigte sich im Hinblick auf den Nachweis von Karzinomen eines Gleason-Score von 7-10 ein relatives Risiko von 1,28 zu Ungunsten der Interventionsgruppe mit Finasterid ( $p=0,005$ ). Nachuntersuchungen in den folgenden Jahren weisen darauf hin, dass die beobachtete Differenz auf das unter Finasterid verminderte Prostatavolumen zurückzuführen ist und hierdurch die Treffsicherheit der Biopsie beeinflusst wird. Bei Vergleich des Operationspräparats war der Unterschied im Nachweis von Karzinomen eines hohen Gleason-Scores nicht mehr statistisch signifikant (u. a. Lucia et al. 2007 [44]). Bei den vorliegenden Analysen handelt es sich um retrospektive Auswertungen.

Finasterid ist die erste Substanz, für die eine präventive Wirkung beim Prostatakarzinom bewiesen ist [40,41,45]. In einer weiteren, ähnlich konzipierten, prospektiv randomisierten Doppelblindstudie wurden 8.231 Patienten mit V. a. Prostatakarzinom nach einer negativen Stanzbiopsie über vier Jahre mit dem 5-Alpha-Reduktase- Typ-I- und II-Hemmer Dutasterid (REDUCE) behandelt. Erste Mitteilungen [46] sprechen dafür, dass die Ergebnisse mit denen aus PCPT weitgehend übereinstimmen. In Abwägung von Nutzen und Risiken ist auch hier für eine mögliche präventive Gabe zu bedenken, dass es sich bei den potenziellen Anwendern um

gesunde und beschwerdefreie Männer handelt. 5-alpha-Reduktase-Hemmer sind bislang nicht zur Prävention des Prostatakarzinoms zugelassen.

## 4. Früherkennung

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

<b>4.1</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Besteht ein Anlass, über Früherkennung zum Prostatakarzinom zu informieren, sollen Männer ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile beraten werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, Überdiagnosen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
<b>4.2</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden.	
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Zusätzlich kann eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [47-56]	
	Gesamtabstimmung: 90 %	
<b>4.3</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2021</b>
Level of Evidence <b>2-3</b>	Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung nicht geeignet.	
	Expertenkonsens basierend auf Literatur: [48-52,47]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

<b>4.4</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	
<b>4.5</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter der Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist.  Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung > 10 Jahre <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA &lt; 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre</li> <li>• PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre</li> <li>• PSA &gt; 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr</li> </ul> Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [57]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	
<b>4.6</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrollierter PSA-Wert von <math>\geq 4</math> ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;</li> <li>• karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;</li> <li>• auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens).</li> </ul>	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [47]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	



### Hintergrundinformationen

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur im organbegrenzten Stadium möglich. Das Prostatakarzinom hat unbehandelt meist einen langsamen „natürlichen“ Verlauf, sodass nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10-15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren. Ziel der Früherkennung ist es, organbegrenzte aggressive Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren zu erkennen. Durch eine frühere Erkennung werden auch Karzinome entdeckt, die ohne Früherkennung oder Screening nie symptomatisch geworden wären. Die Suche nach noch heilbaren Prostatakarzinomen führt also auch zu einer unnötigen Diagnostik und Therapie mit den damit verbundenen Nebenwirkungen.

Die Interpretation der bisherigen randomisierten PSA-gestützten Früherkennungsstudien von Prostatakarzinomen sind heterogen und es besteht kein breiter Konsens ihrer Interpretation; sie beziehen sich auf einen zu unterschiedlichen Alterszeitpunkten und in unterschiedlichen Intervallen bestimmten PSA-Wert im Sinne eines populationsbezogenen Screenings. Bei einem bestimmten Grenzwert, der in den verschiedenen Studien unterschiedlich festgelegt wird, wird von diesem PSA-Wert dann eine weitergehende Diagnostik abgeleitet. Zur erschwerten Interpretierbarkeit kommt hinzu, dass sich die Versorgungssituation in Deutschland davon in der Regel unterscheidet. Zum einen besteht eine Früherkennung im Sinne eines opportunistischen Screenings bei Wunsch und Anlass. Zum anderen ist durchaus üblich, einen grenzwertigen PSA-Wert zunächst zu kontrollieren und nur bei einem auffälligen PSA-Anstieg die Indikation zu einer Prostatastanzbiopsie abzuleiten. Dies führt theoretisch zu einer deutlichen Abnahme der notwendigen Prostatastanzbiopsien und zu einer deutlichen Abnahme der unnötigerweise mit einer Therapie zu belastenden Patienten, wobei ein Beweis aussteht.

Die Entwicklung dieses Kapitels der Leitlinie ist erschwert, da das publizierte Datenmaterial einerseits keinen Konsens der Interpretation und andererseits der Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungsrealität gewährt.

### Zum Nutzen des Prostatakarzinom-Screenings

Zur Wirksamkeit der PSA-gestützten Früherkennung liegen insgesamt fünf RCT vor (ERSPC, PLCO, Québec, Stockholm, Norrköping), von denen drei von schwacher methodischer Qualität sind. In einer multizentrischen europäischen Studie (ERSPC) (n = 162.243) wurde bei einer Altersgruppe von 55 bis 69 Jahren eine signifikante Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität nach einer medianen Beobachtungszeit von 13 Jahren aufgezeigt [58]. In absoluten Zahlen ausgedrückt: Pro 10.000 gescreente Männer starben 12 weniger an Prostatakrebs (49 vs. 61). Dies entspricht in einer Intention-to-screen-Analyse einer Number needed to screen (NNS) von 781 (95% CI 490–1929). Die Studie zeigte keinen Unterschied bezüglich der Gesamtmortalität zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe, jedoch war die ERSPC nicht hinreichend gepowert, um einen solchen Unterschied nachzuweisen. Die Ergebnisse der Studie beruhen wesentlich auf dem Beitrag der schwedischen Kohorte (n = 11.852; Alter 55-64). Die schwedische Kohorte zeigt die höchste Inzidenz an Prostatakarzinom im Vergleich der europäischen Länder. In einer separaten Publikation, in der die gesamte schwedische Kohorte (n = 19.904; Alter 50-64) ausgewertet wurde, wurde die Prostatakrebs-spezifische Sterblichkeit nach 14 Jahren von 0,9 % in der Kontrollgruppe auf 0,5 % in der Screeninggruppe gesenkt [59]. In einem multizentrischen amerikanischen RCT (PLCO) (n=76.700) zeigt sich nach 13 Jahren kein Effekt auf die prostatakrebspezifische Mortalität. Allerdings wird in dieser Studie eine

Kontamination des Kontrollarms von 86% berichtet [60], womit die Ergebnisse nicht hinreichend gepowert sind und ein Übersehen eines Effekts wahrscheinlich ist. Berücksichtigt man in der amerikanischen Studie (PLCO) die fehlende Compliance einerseits und Kontamination andererseits, dann zeigt sich, dass die prozentuale prostatakrebspezifische Mortalitätsreduktion der europäischen Studie (ERSPC) mit 25-30% vergleichbar ist [61,62].

Metaanalysen, welche die Daten der RCTs trotz Heterogenität poolen, zeigen weder in der Gesamtgruppe, noch für unterschiedliche Altersgruppen, eine Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität oder des Gesamtüberlebens [63]. Der IQWiG-Bericht zum Prostatakrebscreening mittels PSA-Test vom 02.06.2020 kommt zu vergleichbaren Ergebnissen [64]. Bezüglich der prostatakrebspezifischen Mortalität ergab sich auf der Basis der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml allerdings ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Für andere Gruppen mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher ergab sich kein Anhalt für einen Nutzen.

Ein Vergleich der unterschiedlichen Screeningprogramme (bezüglich des Intervalls, des PSA-Grenzwertes, der untersuchten Populationen, Beteiligung an der Intervention und Kontamination in der Kontrollgruppe, allgemeines Erkrankungsrisiko und der Nachbeobachtungszeiträume) im Rahmen der europäischen Studie (ERSPC) zeigt, dass das Ausmaß der prostatakrebspezifischen Mortalitätsreduktion nicht vom PSA Einstiegs Cut-off < 4 ng/ml oder > 4 ng/ml, sondern v.a. von der PSA Teilnahme, der Biopsie-Compliance und der Screening Häufigkeit abhängt [65].

#### **Zum Schaden des Prostatakarzinom-Screenings**

Alle RCT zur PSA-gestützten Früherkennung zeigen eine signifikant erhöhte Zahl an detektierten Prostatakarzinomen in der Screeninggruppe und damit eine signifikante Rate an Überdiagnosen: In der europäischen Studie wurden in der Screeninggruppe 1.301 Fälle an Prostatakarzinom mehr diagnostiziert als in der Kontrollgruppe (7.408 vs. 6.107), das entspricht einer kumulativen Inzidenz von 10,2 % bzw. 6,8 % [58]. In der Folge mussten 34 Prostatakarzinompatienten zusätzlich in der Screeninggruppe detektiert werden, damit statistisch ein Todesfall an Prostatakarzinom verhindert werden konnte.

Die Ergebnisse nach 13 Jahren, pro 10.000 Männern ausgedrückt:

- pro 10.000 Männer wurden in der Screeninggruppe 1020 Prostatakarzinome detektiert. 49 Männer verstarben an einem PCa.
- pro 10.000 Männer wurden in der Kontrollgruppe 680 Prostatakarzinome detektiert. 61 Männer verstarben an einem PCa.

Auf einen verhinderten PCa-Todesfall kommen 34 Männer mit einem detektierten Prostatakarzinom (Number needed to be detected).

In der schwedischen Studie wurden im Zeitraum von 14 Jahren in der Screeninggruppe 420 Karzinome mehr als in der Kontrollgruppe diagnostiziert (1.138 vs. 718) [59]. Das entspricht einer absoluten Inzidenzerhöhung um 4,5 % von 8,2 % auf 12,7 % (relativ mehr als 50 % im Vergleich zur Kontrollgruppe). Die „Number Needed to Screen“ nach 14 Jahren wird mit 293 angegeben, die Anzahl zusätzlicher Diagnosen um einen Todesfall an Prostatakarzinom zu verhindern mit 12. Demgegenüber stehen 120 mehr impotente Männer pro 10.000 Gescreenten aufgrund der zusätzlich durchgeführten,

meist radikalen operativen Therapien sowie 25 mehr von Inkontinenz Betroffene pro 10.000 (extrapolierte Daten aus einem Vorher-Nachher Vergleich von einer Subgruppe operierter Patienten) [66].

Der IQWiG-Bericht aus dem Jahr 2020 kommt zu dem Schluss, dass es bei insgesamt dünner Datenlage Belege für einen Schaden bezüglich der Konsequenzen von Überdiagnosen sowie falsch-positiver Screeningbefunde gibt. Er stellt zusammenfassend fest, dass der Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test den Schaden nicht überwiegt.

Der Nutzen hinsichtlich potentiell gewonnener oder verlorener Lebensqualität wird nicht mit breitem Konsens interpretiert. So haben Heijnsdijk et al 2012 die gewonnene Lebensqualität (Quality adjusted Life years gained, QALYs) insbesondere unter Berücksichtigung aller Schritte des diagnostischen Screenings (Überdiagnostik), der Therapien (Übertherapie) und Nebenwirkungen beschrieben [67]. Dabei zeigte sich, dass pro 1000 eingeladener Teilnehmer schlussendlich 73 Lebensjahre (QALYs = years in „complete“ health) resultieren. Nach Abzug der Schadensseite durch Überdiagnostik und Übertherapie verbleiben 56 gewonnene Lebensjahre (QALYs) [67]. Eine weitere Optimierung des Screeningverfahrens zur Reduktion des Schadens scheint durch Operationen in „high volume“ Zentren, Verzicht auf Screening bei älteren Männern und noch häufigeren Einsatz der Active surveillance möglich. Bei dieser Strategie ließen sich 74 (+18) gewonnene Lebensjahre (QALYs) erzielen (Carlson et al.; Cancer, 2016). Bezieht man im Miscan Modell (NEJM) die Number necessary to invite (NNI) und number necessary to diagnose (NND) auf die verbleibende Lebenszeit der Patienten, so resultiert für die europäische Studie (ERSPC) gesamthaft eine NNI bzw. NND von nur 98 bzw 4 um ein Leben zu bewahren. Für die Göteborg Studie nur 53 bzw. 2 [67].

Das IQWiG erkennt in den Publikationen von Heijnsdijk aus 2012 und Carlsson aus 2016 allerdings keine klaren oder relevanten Ergebnisse der vergleichenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da in beiden Publikationen Mikrosimulationen auf Basis der ERSPC-Daten vorgenommen wurden. Das IQWiG bewertet diese Modellierungen als mit großen Unsicherheiten behaftet, da sie unausweichlich bezüglich aller Aspekte, für die belastbare Evidenz fehlt, Annahmen beinhalten, die zutreffen können, aber nicht müssen.

Zu dieser unklaren Datenlage kommen noch Hinweise jüngerer Daten hinzu, dass PSA ein Prognosemarker für die Langzeitentwicklung eines Prostatakarzinoms sein könnte und dadurch die NNI und ihre Folgeuntersuchungen reduziert werden könnten. Männer im obersten Bereich der PSA Percentile (>2.4ng/ml) im Alter von 51-55 Jahren tragen zu über 50% der Langzeit Prostatakarzinomtoten bei, wohin gegen Männer mit einem PSA <1.0 ng/ml eine Wahrscheinlichkeit von 0.9% haben, am Prostatakarzinom zu sterben [68]. Diese retrospektiven Daten konnten in der europäischen Studie (ERSPC) auch prospektiv belegt werden. Männer mit PSA <1.0ng/ml (50% der Gesamtgruppe) waren 12 Jahre praktisch karzinomfrei [69]. Mit dieser Strategie könnten evtl. frühzeitig kleine Risikogruppen definiert werden, die einer intensiveren Beobachtung bedürfen, während der Großteil der Männer sich in verlängerten Kontrollintervallen (4-6 Jahre) untersuchen lassen können [69,70]. Der Beweis eines klaren Vorteils dieser Strategie bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms mit dann belegbarem Vorteil für eine Screeninggruppe ist bisher aber nicht erbracht.

#### **Zu Empfehlung 4.1**

Die Empfehlung zur Aufklärung entspricht guter klinischer Praxis und der Informationspflicht des Arztes. Sie findet sich ähnlich auch in den Leitlinien der

European Association of Urology (EAU) [71]. Derzeit soll bei einem Anlass die Früherkennung des Prostatakarzinoms aufgeklärt werden.

Das gesetzliche Früherkennungsangebot in Deutschland beinhaltet derzeit für Männer ab dem Alter von 45 Jahren einmal jährlich die Frage nach Beschwerden oder anderen gesundheitlichen Veränderungen, die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane sowie die Tastuntersuchung der Prostata und der Lymphknoten.

Es besteht ein Konsens aller an diesem Kapitel beteiligten Fachgesellschaften, und -verbände, dass bei Anlass über Früherkennung des Prostatakarzinoms informiert und ergebnisoffen über Vor- und Nachteile beraten werden soll.

Der Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS), die Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO), die Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), der Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST) und die Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) empfehlen dabei, alle Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, über die Möglichkeit einer Früherkennung zu informieren; der Anlass dazu wird bewusst nicht eng definiert, da er situativ vielfältig sein kann und soll und von Beratung im Rahmen der Behandlung einer anderen Erkrankung bis zum Wunsch über Information zu allgemeiner Gesundheit reichen kann und soll.

Nach der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) kann und soll dieser Anlass situativ vielfältig sein und von Beratung im Rahmen der Behandlung einer anderen Erkrankung über den Wunsch nach allgemeiner Gesundheitsinformation reichen und auch nur dann bestehen, wenn Männer das Thema Früherkennung des Prostatakarzinoms von sich aus ansprechen. Somit können aber müssen Männer nicht proaktiv auf die Früherkennung des Prostatakarzinoms angesprochen werden.

Den an Früherkennung interessierten Männern soll das Risiko der Überdiagnostik und Übertherapie in absoluten Zahlen verständlich gemacht werden wie voranstehend dargelegt. Basierend auf den aktuellsten Daten der ERSPC-Studie [58] können folgende Zahlen zur Aufklärung dienen:

**Tabelle 5: Übersicht der absoluten Angaben zu Nutzen und Schaden der PSA-gestützten Früherkennung nach Schröder et al. 2014**

Ereignisse	Screeninggruppe (pro 10.000 Männer nach 13 Jahren)	Kontrollgruppe (pro 10.000 Männer nach 13 Jahren)	Unterschied
Tod durch Prostatakrebs	49	61	Ungefähr 1/1000 Männern stirbt nicht an Prostatakarzinom
Tod durch alle Ursachen	2100	2100	Kein Unterschied in der Gesamtsterblichkei t (aufgrund der Studiengröße

Ereignisse	Screeninggruppe (pro 10.000 Männer nach 13 Jahren)	Kontrollgruppe (pro 10.000 Männer nach 13 Jahren)	Unterschied
			allerdings keine zuverlässige Aussage möglich)
Prostatakrebsdiagnose	1020	680	Pro verhinderten Prostatakrebs- Todesfall erhalten ca. 34 Männer diese die Diagnose.

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

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

<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/prostatakrebs/>

Zu empfehlen ist eine elektronische Entscheidungshilfe wie z.B. arriba PSA (<https://arriba-hausarzt.de/module/psa-screening>), die unter anderem Informationen zur Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen beinhaltet oder [https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Praeventionsfaltblaetter\\_Frueherkennung/FB-428\\_Prostatakrebs-erkennen.pdf](https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Praeventionsfaltblaetter_Frueherkennung/FB-428_Prostatakrebs-erkennen.pdf).

Auch auf die mögliche Konsequenz einer Biopsie bei positivem PSA-Wert und ggf. MRT der Prostata sollte hingewiesen werden; siehe hierzu Kapitel Diagnostik.

Die Aufklärung soll durch den behandelnden Arzt erfolgen und für den Fall einer juristischen Auseinandersetzung bei vorgeworfener ungenügender Aufklärung dokumentiert werden, da ohne Dokumentation die Beweislast beim aufklärenden Arzt liegt. Für die Aufklärung können verschiedene Hilfsinstrumente (z. B. in der Praxis ausliegende Informationsmaterialien) verwendet oder geschultes Assistenzpersonal (z. B. Arzhelferin) eingearbeitet werden. Die abschließende Aufklärung des Patienten obliegt dem behandelnden Arzt. Eine Aufklärung ist auch – oder zusätzlich – durch unabhängige Beratungsinstitutionen möglich. Hier ist insbesondere das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) zu nennen (<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/psa-test-frueherkennung.php>)

### Zu Empfehlung 4.2 und Statement 4.3

Die alleinige digital-rektale Untersuchung wird zur Früherkennung als nicht geeignet angesehen. Primäres Verfahren zur Früherkennung ist die PSA-Wert-Bestimmung, weil die Sensitivität der PSA-Bestimmung höher ist als die Sensitivität anderer Verfahren [48–52,72,47]. Bildgebende Verfahren haben neben der geringeren Sensitivität auch eine deutlich geringere Spezifität [48–52,47].

Die Kombination aus PSA-Wert plus DRU erhöht die Spezifität der Prostatakrebs-Erkennung [48,47]. In der systematischen Übersichtsarbeit von Harris et al. wird für Screeningstudien die Karzinomentdeckung mit PSA (cut-off 4 ng/ml) mit 4,6 % und in Kombination mit DRU mit 5,8 % angegeben [47]. Analysen der PLCO-Screening-Studie [53,54] zeigen, dass sowohl ein suspekter DRU-Befund als auch ein PSA-Wert oberhalb des definierten Schwellenwerts mit der Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms assoziiert sind; die *Hazard Ratios* sind für PSA jeweils höher als für DRU (5.48 vs. 2.21; 5.23 vs. 2.54). Des Weiteren wurden mehr klinisch signifikante Karzinome allein aufgrund eines abnormen PSA-Werts im Vergleich zu ausschließlich abnormer DRU gefunden (Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms auf 4,4 biopsierte Männer vs. eines auf 6 Männer) – aufgrund eines auffälligen PSA-Werts wurden auch mehr Biopsien durchgeführt, verglichen mit suspekter DRU (32.6% vs. 21.6%). Von den Männern mit suspekter DRU, bei denen ein Prostatakarzinom mittels Biopsie gefunden wurde, hatten 69% gleichzeitig einen auffälligen PSA-Wert. Aufgrund der schwächeren Evidenz sprechen die Autoren eine abgestufte Empfehlung für die DRU als zusätzliches Verfahren aus.

#### **Zu Empfehlung 4.4**

Der PSA-Test im Blut ist nicht Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung, viele Arztpraxen bieten ihn jedoch als „individuelle Gesundheitsleistung“ (IGeL) an. Hierbei muss darauf hingewiesen werden, dass anhand eines PSA-Testergebnisses nur das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms vorhergesagt werden kann.

Jeder PSA-Wert, der zu weiterer, gegebenenfalls invasiver Diagnostik (Biopsie) führt, bedarf vorher der Kontrolle, wenn seine Plausibilität nicht durch den bekannten Verlauf vorangegangener PSA-Messungen ausreichend belegt ist.

Vor einer weiteren Diagnostik sollen Einflussfaktoren bei Probenlagerung oder beim Probentransport ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren auf Seiten des Patienten können den PSA-Wert beeinflussen. Hier ist z. B. an Harnverhalt, akute Prostatitis oder vorherige Manipulationen an der Prostata (z. B. DRU, Katheterismus, Koloskopie) zu denken. Ob Radfahren oder Ejakulationen den PSA-Wert bedeutsam verändern, wird in der Literatur widersprüchlich beurteilt. Wahrscheinlich wird der Gesamt-PSA-Wert hierdurch nur marginal, der freie PSA-Wert etwas stärker beeinflusst. Im Zweifelsfall kann eine Kontrollmessung nach einigen Tagen ohne die genannten Einflussfaktoren Klarheit schaffen. Auch das Prostatavolumen kann einen Einfluss auf die Höhe des PSA-Wertes haben, siehe Begleittext zu Empfehlung 4.6.

#### **PSA-Messverfahren**

Entsprechend guter klinischer Praxis sind folgende Punkte für das PSA-Messverfahren zu beachten:

- Für die Früherkennung ist die quantitative Bestimmung der PSA-Konzentration erforderlich. Mit semiquantitativen oder qualitativen Streifen- oder Schwellentests werden die für Früherkennungsuntersuchungen relevanten PSA-Bereiche nicht ausreichend präzise und richtig gemessen (siehe unten).
- Die ermittelten Messwerte werden unter Nennung des benutzten PSA-Messverfahrens und seiner Kalibrierung interpretiert und es werden nur PSA-Messverfahren verwendet, für die Referenzbereiche individuell definiert sind. Die Höhe der PSA-Konzentration, die durch verschiedene PSA-Messverfahren ermittelt wird, hängt von der Kalibrierung des Messsystems ab. Kalibrierung

mit WHO-International-Standard 96/668 oder 96/670 führt im Vergleich zu der Kalibrierung in Anlehnung an Hybritech zu Messergebnissen mit ca. 20 % niedrigeren PSA-Konzentrationen in identischen Proben [73]. Da auch trotz identischer Kalibrierung die Messwerte verschiedener Messsysteme klinisch relevant voneinander abweichen können, wird empfohlen, dass für jedes Messsystem der speziell für dieses Verfahren ermittelte Referenzbereich bei der Interpretation des Messergebnisses angegeben wird. Für eine sinnvolle Interpretation des Messergebnisses muss daher der Laborbericht die folgenden Angaben enthalten:

- Name und Hersteller des PSA-Messverfahrens;
- Angabe zu der Kalibrierung des Messsystems (WHO, Hybritech, andere);
- den für dieses Messverfahren in einer ausreichend großen Gruppe von Männern in entsprechendem Alter ermittelten Normal- oder Referenzbereich mit Angabe der für diesen Referenzbereich gültigen Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von Prostatakarzinomen in Prostatabiopsien.

Fehlen diese Angaben, wird empfohlen, vor der Interpretation des Testergebnisses Rücksprache mit dem Labor oder dem Hersteller des PSA-Messverfahrens zu halten [74].

#### **Keine Zuverlässigkeit von Teststreifen**

Neben den herkömmlichen quantitativen Messverfahren für PSA werden auch semi-quantitative Verfahren bzw. qualitative Verfahren angeboten, so genannte Teststreifen. Die Zuverlässigkeit bisher untersuchter Teststreifen ist insbesondere in dem PSA-Konzentrationsbereich, der für die Früherkennung relevant ist, nicht ausreichend. Darüber hinaus ist die PSA-Dynamik mit Teststreifen bei seriellen Messungen nicht erfassbar [75–78].

#### **Zu Empfehlung 4.5**

Diese Empfehlung beinhaltet den Beginn, die Intervalle und das Ende PSA-basierter Vorsorge. Da in Deutschland kein populationsgebundenes sondern ein opportunistisches Screening betrieben wird, sind die den Empfehlungen zugrundeliegenden Arbeiten nicht ohne Einschränkungen anwendbar.

Die Empfehlung des Beginns mit 45 Jahren stellt einen Kompromiss dar. Die aktuellen Empfehlungen der AUA, die 2013 publiziert und 2018 bestätigt wurden, empfehlen kein routinemäßiges Screening in der Altersgruppe von 40-54 Jahren [79]. Andererseits empfiehlt die aktuelle EAU-Leitlinie 2020 bereits ab 40 Jahren eine „Baseline“ PSA-Bestimmung [71].

Die spezifische Empfehlung für die Altersgruppe der 45-50jährigen basiert darauf, dass ein homogener PSA-Bereich zu Beginn der Früherkennung dazu beitragen kann, die Nutzbarkeit der PSA-Kinetik zu verbessern und eine etwaige Dynamik frühzeitig zu erfassen. Während die Empfehlung mangels entsprechender Evidenz bewusst auf eine Differenzierung nach Risikogruppen verzichtet, konnten verschiedene Arbeiten den Zusammenhang zwischen Progression der Tumorerkrankung und Anstieg des PSA-Wertes nachweisen wie eine Analyse von Lilja et al. 2011 [57]. Anhand einer schwedischen Kohorte von Männern, die im Alter von 33-50 Jahren Blutproben abgaben (n = 21.277), verglichen sie die PSA-Ausgangswerte von 1.312 Männern die

nach median 23 Jahren ein Prostatakarzinom entwickelt hatten mit den PSA-Werten von insgesamt 3.728 gesunden Männern (in Kohortenstudie eingebettete 1:3 Fall-Kontroll-Studie). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass das Risiko für ein Prostatakarzinom bei Männern in der Risikogruppe 44-50 Jahre mit der Höhe des PSA-Ausgangswertes zunimmt. Dieser Zusammenhang gilt auch für die Untergruppen der tastbaren und fortgeschrittenen Karzinome. Die in der Arbeit von Lilja et al. 2011 ermittelten absoluten Risiken für die jeweiligen PSA-Werte und die daraus von Lilja et al. abgeleiteten Screening-Intervalle sind nachfolgend dargestellt.

**Tabelle 6: Übersicht der in Lilja et al. 2011 ermittelten Risiken und von den Autoren der Studie vorgeschlagenen Kontrollintervallen**

Perzentile	PSA (ng/ml)	Absolutes Risiko in % für Diagnose eines PCa (KI)	Absolutes Risiko für Diagnose eines fortgeschrittenen PCa (KI)	Risiko-gruppe	Kontroll-intervall
90	1,46	18 (17-20)	6,1 (5,5-6,8)	hohes Risiko	1-2 Jahre
80	1,07	14 (13-14)	4,2 (3,8-4,5)		
75	0,95	12 (12-13)	3,6 (3,3-3,9)	mittleres Risiko	Max. 4 Jahre
67	0,83	11 (10-11)	3,0 (2,7-3,3)		
50	0,63	7,7 (6,9-8,4)	2,1 (1,8-2,4)	geringes Risiko	5-10 Jahre
25	0,42	4,7 (3,7-5,5)	1,2 (0,8-1,6)		
10	0,28	2,5 (1,2-3,7)	0,6 (0,2-1,1)		

Die spezifische Empfehlung der Intervalle einer PSA-Bestimmung basiert ebenfalls auf den Studienergebnissen; sie legen nahe, dass eine jährliche Früherkennungsuntersuchung generell wohl nicht sinnvoll ist. So liegt die Zahl der Patienten mit initialem PSA-Wert von < 2 ng/ml, deren Wert innerhalb von zwei Jahren auf > 4,1 ng/ml ansteigt und damit eine Biopsie sinnvoll erscheinen lässt, zwischen 0 % und 4 % [80]. Eine Arbeit aus der ERSPC-Studie mit 5.771 Männern ergab bei nur 4 % der Patienten mit initialem PSA von < 2 ng/ml einen PSA-Anstieg auf > 3 ng/ml innerhalb von vier Jahren [81]. Die gezeigte Reduktion der Mortalität in der ERSPC Studie [82] beruht auf einem Screeningintervall von 4 Jahren, was dieses Untersuchungsintervall rechtfertigt.

Gestützt wird diese Theorie durch eine Arbeit von van der Crujisen-Koeter [83] aus dem Jahr 2003. In einer Serie von 8.350 Männern wurden bei einem initialen PSA unter 3 ng/ml innerhalb von vier Jahren 18 Intervallkarzinome (d. h. Karzinome, die durch die Screeningmaßnahme übersehen wurden) gefunden, die alle maximal T2a im Stadium und somit kurativ behandelbar waren [83]. Eine Subgruppenanalyse aus dem Jahr 2005 von Roobol [84] an über 1.200 Männern zwischen 55 Jahren und 65 Jahren und einem initialen PSA von unter 1 ng/ml zeigte, dass in dieser Gruppe nach acht Jahren nur acht Männer ein Prostatakarzinom entwickelten [84]. Roobol et al. schlussfolgern, dass für Männer mit einem initialen PSA-Wert < 1 ng/ml ein Screening-Intervall von acht Jahren ausreichend sei. Allerdings sollten aufgrund des Paradigmenwechsel mit Beurteilung der PSA-Dynamik die Intervalle nicht zu lang gewählt werden.

Bezüglich der Frage einer oberen Altersgrenze für die regelmäßige Früherkennungsuntersuchung zeigt die prospektive Fall-Kontrollstudie von Vickers et al. 2010 an ca.



100 Männern mit einer PSA-Ausgangswert-Bestimmung mit 60 Jahren, dass nur wenige innerhalb von 25 Jahren ein Prostatakarzinom entwickelten (19 %) [85]. 7 % wiesen nach 25 Jahren Metastasen auf und es wurde ein Todesfall an Prostatakarzinom verzeichnet. Obwohl berücksichtigt werden sollte, dass in den letzten 25 Jahren die Lebenserwartung drastisch zugenommen hat, sollte bei Männern ab 70 Jahren prinzipiell keine weiteren PSA-Untersuchungen zur Früherkennung durchgeführt werden.

Unberührt bleibt durch die Formulierung der Empfehlung die individuelle Entscheidung des Arztes, zusammen mit dem Patienten ein längeres oder auch kürzeres Intervall für die Früherkennung festzulegen und sie bei Wunsch auch in jüngeren oder höheren Lebensaltern durchzuführen.

#### **Zu Empfehlung 4.6**

##### **≥ 4 ng/ml, Einflussfaktoren:**

Der Grenzwert von 4 ng/ml wurde in einer großen Untersuchung von Catalona et al. (1994) [86] an über 6.000 Probanden als sinnvoll beschrieben [73]. Allerdings ist eine Anpassung des Grenzwertes an die Kalibrierung des benutzten Messverfahrens erforderlich. In der Placebogruppe des Prostate Cancer Prevention Trials, in dessen Rahmen 2.950 Männer mit PSA-Werten unter 4 ng/ml einer Prostatabiopsie unterzogen wurden, zeigte sich kein PSA-Grenzwert, oberhalb dessen die Häufigkeit von Prostatakarzinomen sprunghaft anstieg, sondern ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Wertes und Tumornachweis [87]. Bislang bleibt unbeantwortet, mit welcher Strategie die hieraus resultierenden unnötigen Biopsien reduziert und Übertherapien vermieden werden können.

Der PSA-Grenzwert von 4 ng/ml wurde bei „gesunden“ Männern aus der Normalbevölkerung ermittelt, die sich in Früherkennungs-relevanten Merkmalen von Männern in Früherkennungsstudien unterscheiden können. Patienten in der urologischen Praxis haben häufiger Miktionsbeschwerden, Restharn, eine vergrößerte Prostata oder auch Harnwegsinfekte. Für eine sinnvolle Interpretation des PSA-Grenzwertes sollen mit Ausnahme des ausschließlichen Wunsches nach einer Früherkennungsuntersuchung besondere Charakteristika berücksichtigt werden. Eine Prostatavergrößerung oder auch ein Harnwegsinfekt können zu einer Erhöhung des PSA-Wertes führen, ohne dass hierdurch das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms erhöht sein muss. Zur Vermeidung unnötiger Prostatabiopsien kann die transrektal-sonografische Prostatagrößenbestimmung hilfreich sein, da ein größeres Prostatavolumen den PSA-Wert beeinflussen kann. Die Prostatagröße soll deshalb bei der Interpretation des PSA-Werts berücksichtigt werden [88–91]. Eine weitere Entscheidungshilfe für oder gegen eine Prostata-Biopsie bietet die Bestimmung des freien PSA, dessen Anteil mit dem Volumen einer benignen Prostatavergrößerung steigt. Männer mit einem hohen Quotienten aus freiem und Gesamt-PSA (ca. > 0,24, Grenzwert ist abhängig vom Messverfahren) haben ein eher geringes Risiko für das Vorliegen eines klinisch relevanten Prostatakarzinoms [92,91,93].

Liegt bei leicht erhöhtem Gesamt-PSA-Wert eine Befundkonstellation vor, die für ein nur geringes Prostatakarzinomrisiko spricht, sollte im Gespräch mit dem Patienten neben einer Prostatabiopsie auch die Möglichkeit einer weiteren PSA-Verlaufsbeobachtung erörtert werden.

##### **Auffälliger PSA-Anstieg:**

Von Carter et al. beobachteten 980 Patienten über knapp 10 Jahre. Dabei zeigte sich, dass beim Überschreiten eines Grenzwertes von 0,35 ng/ml pro Jahr das tumorspezifische Überleben von 92 % auf 54 % sank. Eine weitere Arbeitsgruppe konnte an 4.800 Männern eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,5 ng/ml pro Jahr als besten Prädiktor zur Identifikation von Prostatakarzinomen zeigen [94]. Die ERSPC-Studie beschreibt anhand von 6844 Männern eine Spezifität für eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,4 ng/ml pro Jahr von 92 % [95].

Allerdings muss die absolute Höhe beachtet werden; Bei der Empfehlung sehr niedriger Grenzwerte für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit wie 0,35 ng/ml\*Jahr durch die National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline on Prostate Cancer Early Detection aus dem Jahr 2010 [96] ist besonders bei nur kurzen Beobachtungsintervallen die Gefahr groß, dass bereits durch die biologische Variabilität des PSA-Wertes eine Überschreitung dieses Grenzwertes erreicht wird, ohne dass dem ein Prostatakarzinom zu Grunde liegt [97].

Zusammenfassend sollte bei erstmaliger Früherkennungsuntersuchung bei einem PSA-Wert  $\geq 4$  ng/ml (Hybritech) eine bioptische Abklärung erwogen werden. Im Verlauf kann die Biopsieindikation individuell an der PSA-Dynamik festgemacht werden, wobei sich der Grenzwert zwischen 0,35 ng/ml\*Jahr und 0,75 ng/ml pro Jahr bewegen sollte. Dabei sollten Mindeststandards der Qualitätssicherung für die PSA-Messung eingehalten werden. Die Kontrolle der PSA-Werte sollte nach sechs bis acht Wochen erfolgen.

## 5. Diagnostik und Stadieneinteilung

### 5.1. Stanzbiopsie der Prostata

<b>5.1</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Vor der Entscheidung zur Biopsie soll der Patient in ausreichendem zeitlichem Abstand zu dem Eingriff über potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen einer Prostatabiopsie ärztlich aufgeklärt werden.	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

<b>5.2</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonografischer Kontrolle erfolgen.	
<b>A</b>	b. Palpatorisch auffällige Areale sollen zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden.	
<b>A</b>	c. In bildgebenden Verfahren Prostatakarzinom-suspekte Areale sollen zusätzlich gezielt biopsiert werden.	
Level of Evidence a: <b>2+</b> b und c: <b>4</b>	a und b: Literatur: [98–103] c: Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

<b>5.3</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [99,103–105]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

<b>5.4</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad	Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaschutz erfolgen.	

<b>5.4</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>A</b>		
Level of Evidence	Literatur: [106]	
<b>1+</b>		
	Gesamtabstimmung: 95 %	
<b>5.5</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad	Die lokale infiltrative Anästhesie sollte zur Verminderung des Schmerzempfindens während der Stanzbiopsie der Prostata vorgenommen werden.	
<b>B</b>		
Level of Evidence	Literatur: [107-109]	
<b>1++</b>		
	Gesamtabstimmung: 91 %	
<b>5.6</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad	Bei folgenden Befundkonstellationen soll eine erneute Biopsie innerhalb von sechs Monaten empfohlen werden:	
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ausgedehnte High-Grade-PIN (Nachweis in mindestens 4 Gewebeproben);</li> <li>• Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP);</li> <li>• isoliertes intraduktales Karzinom der Prostata (IDC-P);</li> <li>• suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf.</li> </ul>	
Level of Evidence	Literatur: [110-112]	
<b>2+</b>		
	Gesamtabstimmung: 98 %	

5.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Vor jeder weiteren Biopsie soll zwischen Arzt und Patient eine erneute Abstimmung über deren potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen vorgenommen werden.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 5.1

Dies entspricht der Good-Clinical-Practice. Die Biopsie der Prostata ist ein operativer Eingriff, der sowohl stationär oder ambulant durchgeführt werden kann. Vor jedem operativen Eingriff ist die schriftliche Zustimmung des Patienten und damit einhergehend die Aufklärung des Patienten erforderlich. Zu dieser Aufklärung gehören unter anderem die Risiken des operativen Eingriffes. Da es sich hierbei um einen Eingriff handelt, der eine klinische und laborchemische Verdachtsdiagnose absichert, sollten die Möglichkeiten und Grenzen der diagnostischen Maßnahmen besprochen werden. Die Aufklärung beinhaltet ein Gespräch über die möglichen Folgen und die sich daraus ergebenden Therapieoptionen bei einem positiven Ergebnis. Auf die Möglichkeit eines falsch-negativen Biopsieergebnisses und die sich daraus ergebenden Konsequenzen sollte ebenfalls hingewiesen werden.

#### Zu Empfehlung 5.2

Aspekte zur Begründung:

- a. Bei Patienten mit palpatorisch auffälliger Prostata weisen methodisch schwache Studien für die TRUS-gesteuerte Biopsie eine höhere Sensitivität als für die digital gesteuerte Biopsie auf [100–102]. Die bessere Abgrenzbarkeit der Prostata mittels TRUS erleichtert die systematische Gewebeentnahme aus den verschiedenen anatomischen Arealen des Organs und ermöglicht die gleichzeitige Volumenbestimmung.
- b. Da palpatorisch auffällige Prostataareale nicht zwangsläufig auch transrektal-sonografisch identifizierbar sind, kann es in Einzelfällen sinnvoll sein, diese Areale unter palpatorischer Kontrolle zusätzlich zu biopsieren. Insbesondere bei der Erstbiopsie können palpatorisch suspektere Areale dabei auch sonografisch gesteuert biopsiert werden.
- c. Wird Bildgebung (z.B. MRT oder Ultraschall) in der Diagnostik eingesetzt und zeigen sich dabei Prostatakarzinom-suspektere Areale, kann nach Ansicht der Leitliniengruppe eine gezielte Biopsie dieser Areale dazu beitragen, die Aussagesicherheit zu erhöhen, daher soll entsprechend verfahren werden.

#### Zu Empfehlung 5.3

Gemäß den Ergebnissen des aufwändigen systematischen Reviews von Eichler 2005 steigt die Zahl positiver Befunde mit der Menge entnommener Stanzzyylinder, wobei eine Zahl von zehn bis zwölf als zuverlässig angesehen wird. Dies führte zu einer gleichlautenden Empfehlung auch in anderen internationalen Leitlinien [99,103]. Die gewonnenen Prostatastanzzyylinder sollten nach einem festen Schema aus den Regionen (APEX, MITTE und BASIS) entnommen werden. Gleichfalls muss die Entnahmezone der Prostata (laterale periphere, mittlere periphere und transitionale Zone)

angegeben werden (z. B. Schemata nach [104]). Die einzelnen Stanzzyylinder werden in separaten Proberöhrchen versandt. So lassen sich die entnommenen Proben später genau zuordnen (siehe Kapitel [5.4 Pathomorphologische Untersuchungen](#)).

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

#### **Zu Empfehlung 5.4**

Die Empfehlung beruht auf den Ergebnissen des systematischen Reviews von Bootsma 2008 [106]. Dieser erbrachte anhand der eingeschlossenen Studien eine signifikant geringere Rate an Bakteriurie nach Stanzbiopsie unter Antibiotikumprophylaxe. Die Empfehlung wird gegeben, obgleich die Bakteriurie lediglich einen Surrogatparameter darstellt und für die klinisch relevanteren Folgen Fieber und Harnwegsinfektion keine schlüssigen Ergebnisse vorliegen. Die Studien schließen außerdem üblicherweise Patienten mit nichtsterilem Urin oder gar UTI-Symptomatik aus, was bei ihrer Interpretation beachtet werden sollte. Ausschlaggebend für die Formulierung einer klaren Empfehlung für die antibiotische Prophylaxe war das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Medikation.

#### **Zu Empfehlung 5.5**

Der Empfehlung liegen die Ergebnisse mehrerer systematischer Übersichtsarbeiten zugrunde, die eine Reduktion des Schmerzempfindens durch lokal infiltrative Anästhesie (z. B. periprostatischer Block) gegenüber Placebo oder lokal topischer Anästhesie belegen [107–109]. Zur Analgosedierung fehlen entsprechende Arbeiten. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich auch hier ein Vorteil durch Reduktion des Schmerzempfindens zeigt. Hierbei sind aus Gründen der Patientensicherheit jedoch weitere Aspekte zu beachten. Neben einem venösen Zugang muss der Patient ein Mindestmaß an Monitoring erhalten (EKG, Blutdruck, Pulsoxymetrie). Eine Notfallausrüstung muss auch die Möglichkeit der Beatmung beinhalten.

#### **Zu Empfehlung 5.6**

Diese Empfehlung stützt sich auf die Beobachtung, dass Patienten mit ASAP (atypische mikroazinäre Proliferation) oder High-Grade-PIN (HG-Prostata-Intraepitheliasie Neoplasie) ein hohes Risiko für ein invasives Prostatakarzinom in der Wiederholungsbiopsie haben. Die Studien mit den größten Patientenzahlen sind in der Evidenztabelle (siehe Dokument mit Evidenztabelle zur Leitlinie) aufgeführt. Danach haben 42 bis 48 % der Patienten mit ASAP in der initialen Biopsie ein invasives Prostatakarzinom in der Kontrollbiopsie [110,111]. Bei Patienten mit High-Grade-PIN lag die Rate an invasiven Biopsien in zwei Untersuchungen von 1995 und 2001 bei 35 bis 47 % [110,112]. Ein systematischer Review unter Einbeziehung neuerer Literatur zeigt jedoch keine wesentlich höhere Rate invasiver Karzinome bei Kontrollbiopsie im Vergleich zu Patienten mit Rebiopsie nach benigner Diagnose [113], im Median wurde in 24,1 % der Fälle ein invasives Karzinom diagnostiziert [113]. Die Reduktion der invasiven Karzinome bei Rebiopsie in jüngerer Zeit wird auf die höhere Zahl von entnommenen Gewebeproben bei der Erstbiopsie zurückgeführt. Bei ausgedehnter High-Grade-PIN (invasives Karzinom in mindestens vier Gewebeproben) erhöht sich jedoch das Risiko (Angabe aus einer retrospektiven Fallserie) auf 39 %, so dass eine Rebiopsie in diesem Fall empfohlen wird [114].

Bei Patienten mit Zeichen beider Atypien ist das Risiko ebenfalls mit 57 % deutlich erhöht beschrieben [110]. Auch bei einem isolierten intraduktalen Karzinom der

Prostata sieht die Leitliniengruppe die Indikation zur erneuten Biopsie, ebenso wie bei einem suspekten PSA-Wert oder -Verlauf.

Das in der Literatur angegebene Intervall zur Kontrollbiopsie liegt zwischen sechs und zwölf Monaten.

#### **Zu Empfehlung 5.7**

Siehe Empfehlung 5.1. Neben den vor der ersten Biopsie vermittelten Inhalten sollte vor der ersten oder jeder weiteren Rebiopsie über die niedrigere Erfolgsrate und die veränderte Aussagekraft des Ergebnisses aufgeklärt werden. Ggf. sind auch die Therapieoptionen verändert. Zusätzlich sollten die weiteren Optionen bei erneuter negativer Biopsie erörtert werden. Es kann eine MRT zur weiteren Abklärung durchgeführt werden und bei weiterem Verdacht auf ein mögliches Karzinom auf der Grundlage der MRT-Bildgebung gezielt biopsieren oder man kann auf eine weitere Biopsie verzichten (siehe Empfehlung 5.17). In diesem Fall sollte die Kontrolle des PSA-Wertes mit den Patienten besprochen werden.

## 5.2. Primärdiagnose

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

<b>5.8</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [115,116]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	
<b>5.9</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt.	
Level of Evidence <b>1+ bis 3</b>	Literatur: [117-120]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>5.10</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1+ bis 3</b>	Literatur: [121-127]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	



<b>5.11</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Ultraschall-Elastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1+ bis 3</b>	Literatur: [128-135]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
<b>5.12</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>2-</b>	Literatur: [136,137]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
<b>5.13</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine MRT der Prostata soll multiparametrisch (mpMRT) entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards durchgeführt werden. (Zur Indikation siehe 5.15 bis 5.18.)	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [138-140]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

5.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die in der mpMRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde sollen gezielt biopsiert werden.	
<b>B</b>	b. Zusätzlich zur mpMRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen.	
Level of Evidence a. <b>2++</b> b. <b>2++bis 2-</b>	Literatur: [141-153,139,154]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 5.8

Trotz geringer Sensitivität weist die digital-rektale Untersuchung (DRU) in der Primärdiagnostik bei erhöhtem PSA-Werten eine relativ hohe Spezifität und einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert auf. Eine Metaanalyse [115] ergab eine Sensitivität von 59 % (51-67 %), eine Spezifität von 94 % (91-96 %), einen positiven prädiktiven Wert von 28 % (20-36 %) und einen negativen prädiktiven Wert von 99 % (98-99 %). Einschränkend ist festzuhalten, dass nicht alle Studien explizit definieren, welche Befunde als „positive DRU“ bezeichnet werden. Außerdem wurden die DRU-Befunde nur teilweise mit den histologischen Befunden von Prostatektomiepräparaten verglichen, in anderen Fällen lediglich mit nachfolgend durchgeführten Stanzbiopsien.

Die DRU kann ohne Apparatur von jedem Urologen einfach vorgenommen werden und ist mit geringer Belästigung für den Patienten und niedrigen Kosten verbunden. Bei einer suspekten digital-rektalen Untersuchung ist eine weitere Diagnostik (Biopsie) unabhängig vom PSA-Wert angezeigt (vgl. [Kapitel 4 Früherkennung](#)).

In der klinischen Praxis wird heute nicht selten zuerst der PSA-Wert bestimmt, woraus sich der Verdacht auf ein Prostatakarzinom ergeben kann. Unabhängig von der Höhe des PSA-Wertes ist im Rahmen der Früherkennung eine DRU vorzunehmen (siehe dort). Die DRU hat demgegenüber im Screening eine untergeordnete Bedeutung (4.2) [155].

#### Zu Empfehlung 5.9

Die Testgüteparameter des TRUS sind mit denen der DRU vergleichbar und damit limitiert. Unabhängig von der limitierten Testgüte kann der einfache TRUS zur Volumetrie eingesetzt werden, und damit hilfreich bei der Bewertung des PSA-Wertes sein; dies gilt insbesondere für adipöse Patienten.

Als technischer Qualitätsstandard für den TRUS gilt: Benutzung eines Schallkopfs aus fest montierten Transduktoren mit einer Ultraschallfrequenz von 7,5Mhz. Zur Volumetrie erfolgt die Bestimmung der Prostatalänge in der Sagittalebene, sowie die Bestimmung der Breite und Höhe der Prostata in der Transversalebene. Die 3-Punkt-Messung des Prostatavolumens kann näherungsweise nach folgender Formel berechnet werden (der Faktor  $\pi/6$  beträgt ungefähr 0,52):  $V = \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe} \times \pi/6$ .

Die Ergebnisse der Dopplersonografie unterschieden sich von denen des TRUS nur geringfügig. Die Kombination beider Techniken führt nicht zu einer relevanten Verbesserung der Ergebnisse (PPW 47 %, NPW 69 %) [117,118]. Darüber hinaus besteht eine ausgeprägte Abhängigkeit der Testgüteparameter vom Untersucher [118]. Sehr gute aktuelle Ergebnisse einer kleinen monozentrischen asiatischen Fallserie (40 Pat., positiver prädiktiver Wert 93,7 %) werden nicht als gut auf andere Untersucher übertragbar eingeschätzt [156] und haben die Gesamteinschätzung des Verfahrens nicht geändert.

Die Aktualisierungsrecherche (12/2010) zum TRUS erbrachte zwei retrospektive Kohortenstudien [119,120], in denen unter Verwendung kombinierter morphologischer Kriterien zusätzlich zu systematischen Biopsien eine gezielte Probeentnahme erfolgte. Vor allem durch eine verbesserte Spezifität wurde eine Anhebung der positiven prädiktiven Werte erreicht. Lee et al. [119] erzielten einen positiven prädiktiven Wert von 83 % (im Gegensatz zu 52 % für die systematische Biopsie allein) bei Vorliegen der folgenden vier Malignitätskriterien:

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

Diese Kriterien ähneln den von Tamsel et al. [120] beschriebenen Kriterien (fokal hypo- oder hyperechogene Bereiche, auffällige Grenze und schlecht definierte Bereiche mit veränderten Graustufen).

Da Lee et al. die besten Ergebnisse erzielte, sollte mit diesen Malignitätskriterien gearbeitet werden. Dabei wird berücksichtigt, dass für die Dopplersonografie keine hinreichend guten oder sicheren Ergebnisse als Einzelkriterium bestehen und die Dopplersonografie auch nicht generell verfügbar ist. Das Kriterium wird deshalb als fakultativ eingestuft.

#### **Zu Empfehlung 5.10**

Für den Einsatz des kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS) und der darauf basierenden zusätzlichen gezielten Biopsie liegen eine randomisierte kontrollierte unizentrische Studie [123] sowie mehrere prospektive und retrospektive Fallserien/Kohortenstudien ([121,122,124–127] vor.

Vier der sieben Studien stammen aus einer Einrichtung. Die größte Auswertung aus diesem Zentrum [122] zeigte retrospektiv an 345 Screening-Freiwilligen keine signifikanten Unterschiede der Testgüteparameter (Sensitivität 77,1 % mit CEUS vs. 73,4 % ohne CEUS). Die randomisierte Studie mit 100 Patienten aus diesem Zentrum [123] und dem Referenzstandard der Biopsie wies einen statistisch signifikanten Vorteil für CEUS nach (16 % entdeckte Karzinome vs. 13 % mit TRUS allein ( $p=0,04$ )).

Weitere Studien (44-115 Pat.) zeigten mit CEUS-gezielten Biopsien eine verbesserte Sensitivität von 15 %-53 % [121,124,125,127]. In jeder Studie wurde auf die höhere Anzahl karzinompositiver Biopsien mit CEUS hingewiesen. Allerdings fanden sich auch in jeder Studie etwa gleich viel nur durch die systematische Biopsie entdeckte Karzinome. Eine europäische Multicenterstudie (<http://clinicaltrials.gov/>; NCT00911027) wurde im Frühjahr 2011 abgebrochen, weil die angestrebte Mindestverbesserung der Testgüte durch den Einsatz von CEUS in den teilnehmenden

Zentren nicht erreicht wurde (persönliche Mitteilung eines Studienteilnehmers). Insgesamt kann das Verfahren in der Primärdiagnostik deshalb nicht routinemäßig empfohlen werden, da die positiven Ergebnisse einzelner Zentren offensichtlich nicht gut in der Breite reproduzierbar sind. Zentren, die das Verfahren anwenden, sollten prospektiv nachweisen, dass sie dadurch statistisch und klinisch signifikant verbesserte Testgüteparameter erreichen.

#### **Zu Empfehlung 5.11**

Zum ultraschallgestützten Verfahren der Elastographie zur Diagnose eines Prostatakarzinoms wurden in einer Primärrecherche eine randomisierte kontrollierte Studie ([129] n= 351 und sieben prospektive Fallserien/Kohortenstudien identifiziert [128,130–135]. Die randomisierte kontrollierte Studie mit dem Referenzstandard der Histologie aus einer systematischen Biopsie mit zehn Proben erbrachte keinen statistisch signifikanten Vorteil für die zusätzliche Beurteilung der Gewebeelastizität und die gezielte Biopsieentnahme auffälliger Areale. In der Elastographie-Gruppe wurden 40,2 % Prostatakarzinome richtig erkannt (Sensitivität 44,5 %), in der Gruppe mit ausschließlich systematischer Biopsie 37,7 % (Sensitivität 39,5 %). Die Fallserien und Kohortenstudien zeigen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Testgüte des Verfahrens Elastographie (positiver prädiktiver Wert zwischen 20 % und 87,8 %). Die einzige Studie mit dem Referenzstandard „Histologie aus dem Prostataktomiepräparat“ [134] ist eine Fallserie. Die Elastographie wurde hier nach bereits erfolgter Biopsie durchgeführt. Im Ergebnis zeigten sich eine Sensitivität von 75,4 % und eine diagnostische Genauigkeit von 76 % ohne Angaben zu einer Vergleichsintervention. Aufgrund des negativen Ergebnisses des RCT [129] und der heterogenen Ergebnisse der Fallserien und Kohortenstudien wird das Verfahren für die Primärdiagnostik nicht empfohlen.

#### **Zu Empfehlung 5.12**

Zur computergestützten Ultraschalldiagnostik (Histoscanning) des Prostatakarzinoms wurde eine unizentrische Primärstudie mit 29 nicht-konsekutiven Patienten identifiziert. Die Rekrutierung erfolgte über 1,5 Jahre. Aus den Ergebnissen wurden zwei Publikationen verfasst [136,137]. Bei bekannter Diagnose eines Prostatakarzinoms zeigte sich zum einen nach Erstellen eines Testsets mit Daten von 15 Patienten eine hohe Korrelation ( $r=0,95$   $p<0,001$ ) der Befunde des Histoscannings mit dem Prostataktomiepräparat an Daten von 14 Patienten in Bezug auf die Charakterisierung der Tumoren (Lateralität, Fokalität, kaspelüberschreitendes Wachstum). Die zweite Publikation der Serie fokussiert auf die Erfassung eines Prostatavolumens bis 50 ml. Die Studien sind als explorative Pilotstudien zu bezeichnen. Das Verfahren ist für den Einsatz in der Primärdiagnostik nicht ausreichend validiert.

#### **Zu Empfehlung 5.13**

Durch die zunehmende Verbreitung des multiparametrischen MRT (mpMRT) der Prostata können die erforderlichen Qualitätsstandards präzise definiert werden. Dennoch sind diese Qualitätsstandards einem regelmäßigen Wandel unterworfen. Die zuständigen Fachgesellschaften (DRG und BDR) haben eine aktualisierte Empfehlung zur Vorbereitung und Durchführung der mpMRT der Prostata (MR Prostatografie) herausgegeben, die die aktuellen Qualitätsstandards definiert [157].

#### **Zu Empfehlung 5.14**

Erläuterungen zur gezielten Biopsie und ihrer Kombination mit einer systematischen Biopsie siehe Statement 5.15 (Erstbiopsie) und Empfehlung 5.17 (Rebiopsie).

### 5.2.1. Erstbiopsie

5.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence <b>1-bis</b> <b>2</b>	Die Studienergebnisse zu mpMRT-gestützter vs. systematischer Biopsie vs. einer Kombination beider Verfahren bei zuvor biopsienaiven Männern weisen in der Mehrheit darauf hin, dass die mpMRT-gestützte Biopsie etwas häufiger (im Bereich von 10%) signifikante Karzinome entdeckt als die systematische Biopsie allein. Es werden jedoch signifikante Karzinome in der mpMRT und gezielter Biopsie verfehlt, wie auch die systematische Biopsie einen relevanten Anteil nicht detektiert (im Bereich von 20%). Die Kombination aus mpMRT-gestützter, gezielter plus systematischer Biopsie erreicht bessere Detektionsraten als die jeweiligen Methoden allein.	
	Literatur: [158-162,145,149,163-165,150,153,146,166-169]	
	Gesamtabstimmung: 90 %	
5.16	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	a. Die mpMRT nach geltenden Qualitätsstandards sollte in der Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Eine unauffällige mpMRT (PI-RADS <3) birgt ein Restrisiko für signifikante Tumoren, sodass eine systematische Biopsie zusätzlich zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden sollte.	
Level of Evidence a. <b>2++</b> b. <b>4</b>	a. Literatur: [154,139] b. Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

#### Hintergrundinformationen

#### Zu Statement 5.15 und Empfehlung 5.16

Zur diagnostischen Genauigkeit der MRT-gestützten und der systematischen Biopsie sowie einer Kombination beider Verfahren bei biopsienaiven Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom liegen Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten und diagnostischen Studien vor [154,139,170]. Die berichteten Ergebnisse und Unterschiede zwischen den Methoden variieren je nach Studiendesign und Patientenpopulation. Für die Beurteilung wurden Studien berücksichtigt, welche die Detektion von klinisch signifikanten Karzinomen explizit darstellen, wobei anzumerken ist, dass die Definition nicht ganz einheitlich gehandhabt wird.

Diagnostische Studien haben primär das Ziel, die diagnostische Genauigkeit zu evaluieren. Sie können damit aufgrund ihrer inhärenten Endpunkte und der aktuell

kurzen Nachbeobachtungszeit Fragen zur Gesamt mortalität nicht beantworten. Die Nutzenbewertung der MRT-Fusionsbiopsie bezieht sich daher auf folgende Endpunkte:

- weniger verpasste klinisch relevante Prostatakarzinome und damit deren frühere Detektion (und Therapie in kurativer Absicht)
- genauere Histologie (mit Reduktion eines Upgrades des Gleason Score im Prostatektomiepräparat) und damit präzisere Diagnostik (und adäquatere Therapie).
- Reduktion der Diagnose insignifikanter Prostatakarzinome durch alleinige MRT-Fusionsbiopsie (und damit weniger Übertherapie)
- Reduktion der Anzahl von Biopsien bei alleiniger MRT-Fusionsbiopsie und damit höhere Patientenakzeptanz der Methode bei reduzierter Morbidität

Die Cochrane Arbeit (Drost et al. 2019) untersuchte sowohl randomisierte als auch nicht-randomisierte prospektive Studien [139]. Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass mittels MR-unterstützter Biopsie im Vergleich zur konventionellen systematischen Biopsie weniger Niedrigrisiko-Prostatakarzinome entdeckt und die Anzahl der notwendigen Biopsien um ein Drittel reduziert, dafür aber mehr signifikante Prostatakarzinome entdeckt werden. Diese Ergebnisse sind für Patienten relevant, da dies die Überdiagnose und den Schaden durch eine folgende Übertherapie reduziert. Im Hinblick auf die verbesserte Detektion klinisch signifikanter Tumoren zeigen sich Unterschiede zwischen biopsienaiven Männern und zuvor negativ biopsierten Patienten. Für die erstgenannten Patienten war der Vorteil der MRT-Fusionsbiopsie nicht statistisch relevant (Tabelle 7).

**Tabelle 7 Detektionsraten-Ratio [134]**

	<b>Detektionsraten-Ratio (gepoolt) (95 % KI) (mixed Population)</b>	<b>Detektionsraten-Ratio (gepoolt) (95 % KI) (Männer mit zuvor negative Biopsie)</b>	<b>Detektionsraten-Ratio (gepoolt) (95 % KI) (biopsie-naïve Männer)</b>
MRT-Pfad vs. Systematische Biopsie	1,12 (1,02-1,23) 25 Studien, 6.944 Personen	1,44 (1,19-1,75) 10 Studien, 1.564 Personen	1,05 (0,95-1,16) 20 Studien, 5.219 Personen
KI=Konfidenzintervall			

Ferner zu beachten ist, dass sowohl gezielte als auch systematische Biopsien allein regelmäßig Karzinome nicht detektieren [166,163,164,169], wobei beide Verfahren unterschiedliche Karzinome übersehen. Die im Statement genannten Zahlenwerte von etwa 10 % bzw. 20% stammen aus der Übersichtsarbeit von Wegelin et al. [141] und umfassen Primär- wie auch Sekundärbiopsien. In der PROMIS-Studie [169] wurde bei 10,8 % der Männer mit unauffälliger MRT anschließend mittels Template-Biopsie ein Prostatakarzinom gefunden, in einer weiteren Studie [146] wurde bei 16 % der Männer mit unauffälliger MRT ein klinisch signifikantes Karzinom mittels systematischer Biopsie gefunden. Studien, in denen die Detektionsraten der Kombination einer MRT-

gestützten, gezielten zusammen mit einer systematischen Biopsie ausgewertet wurden [150,153,146,171,172] zeigen, dass ein entsprechendes Vorgehen im Vergleich mit den einzelnen Verfahren die verlässlichste Aussagekraft hat.

Ahdoot et al. konnten in einem Patientenkollektiv mit Prostatektomie als Referenzstandard zeigen, dass die Kombination beider Verfahren am seltensten zu einem späteren Upgrading des Tumors auf ISUP Gleason grade group 3 oder höher führt (3,3 % vs. 8,7 % für die MRT-Fusionsbiopsie und 16,6 % für die systematische TRUS-Biopsie) [172]. Um den Einfluss von Zielfehlern zu minimieren, werden im MRT auffällige Läsionen in der Regel mindestens 2fach gezielt biopsiert [173,174]. PI-RADS 3 Befunde werden vielfach biopsiert; in Zentren mit hoher Expertise und interner Qualitätskontrolle sowie unter Berücksichtigung weiterer klinischer Faktoren wie der PSA-Dichte ist alternativ eine Überwachung von PI-RADS 3 Läsionen möglich [175].

Generell gilt, dass die Lokalisation der entnommenen Biopsien sorgfältig dokumentiert wird (siehe Kapitel [5.4 Pathomorphologische Untersuchungen](#)). Dies Vorgehen erlaubt auch die Unterscheidung zwischen gezielten und systematischen Biopsien, die bspw. im Kontext der Aktiven Überwachung wichtig ist, damit mehrere positive gezielte Biopsiezylinder nicht unmittelbar zum Ausschluss aus der Überwachung führen (siehe Hintergrundtext zur Empfehlung 6.8).

### 5.2.2. Rebiopsie

5.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige mpMRT soll bei fortbestehendem Karzinom-Verdacht eine Bildgebung mittels mpMRT, den geltenden Qualitätsstandards entsprechend, erfolgen.	
<b>A</b>	b. Nach negativer Rebiopsie soll bei gleichbleibenden klinischen Parametern (DRU und PSA) keine weitere invasive Intervention erfolgen.	
Level of Evidence a: <b>2++</b> b: <b>4</b>	a: Literatur: [141,145,143,144,146,148,150,151,139,154] b: Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patienten, die eine Aktive Überwachung erwägen, sollen vor Indikationsstellung eine den geltenden Qualitätsstandards entsprechende mpMRT erhalten.	
<b>A</b>	b. Wenn sich in der mpMRT verdächtige Areale (PI-RADS 3-5) zeigen, sollen diese gezielt biopsiert werden.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur [176,139,154]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

5.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [177] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

#### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 5.17

Mehrere Übersichtsarbeiten und die aktuellen Meta-Analysen von Drost et al. und Kasisvisvanathan et al. zeigen übereinstimmend, dass bei Männern mit negativer Biopsie aber weiterhin bestehendem Verdacht auf Prostatakarzinom eine Bildgebung



mittels mpMRT und anschließender gezielter Biopsie auffälliger Areale insbesondere die Detektion klinisch signifikanter Karzinome verbessert im Vergleich zu einer erneuten ausschließlich systematischen Biopsie [141–145,139,170,154].

Zusammengefasst wird nun aufgrund der vorliegenden Evidenz bei negativer konventioneller Erstbiopsie und bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine mpMRT mit anschließender gezielter Biopsie auffälliger Befunde gefordert. Inwiefern die gezielte Biopsie mit einer systematischen Biopsie kombiniert wird, ist im Einzelfall zu entscheiden, da hierdurch die Gefahr einer Überdiagnose steigt. Nomogramme können bei der Entscheidungsfindung helfen [178,179]. Ein erneuter negativer Re-Biopsie-Befund bietet eine hohe Sicherheit und bedingt die starke Empfehlung, dass bei gleichbleibenden klinischen Parametern keine weitere invasive Intervention erfolgen soll. Dies setzt voraus, dass die Läsion sicher getroffen wurde. Wenn hieran Zweifel bestehen, ist bei PI-RADS 4 oder 5 Befunden eine „in-bore“ Biopsie zu diskutieren [180].

Zur Indikation der systematischen Biopsie siehe auch Empfehlung 4.6.

#### **Zu Empfehlung 5.18**

Patienten mit bioptisch nachgewiesenem Prostatakarzinom und definierten Parametern, die für ein geringes Progressionsrisiko sprechen, kommen für die Aktive Überwachung in Betracht (s. Empfehlung 6.8). Um die Sicherheit zu erhöhen, dass kein Tumor mit höherem Risikoprofil in der systematischen Biopsie übersehen wurde, sprechen die Autoren eine starke Empfehlung für eine ergänzende MRT-Untersuchung aus. Analog zur Empfehlung 5.14 sollen suspektere Areale gezielt biopsiert werden. Zum langfristigen Nutzen in dieser Situation gibt es vielversprechende, aber noch keine definitive Evidenz (siehe bspw. [181–186]); aus vergleichenden Kohorten gibt es Hinweise, dass die MRT die Wahrscheinlichkeit eines späteren Upgradings reduziert und die Anzahl von Re-Biopsien eventuell reduziert werden kann [187]. Für die Befundung der mpMRT im Kontext der Active Surveillance empfehlen sich die PRECISE Kriterien [188,189].

#### **Zu Empfehlung 5.19**

Siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 5.29.

## 5.3. Staging

Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden [190]. Die Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation liegt allen klinischen Studien zugrunde und wird analog von allen anderen verfügbaren Prostataleitlinien genutzt [191,103,192]. Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird nach D'Amico et al. 1998 bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt [193]:

- Niedriges Risiko: PSA  $\leq$  10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a.
- Intermediäres (im Folgenden: mittleres) Risiko: PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score  $\geq$  8 oder cT-Kategorie 2c [192,193]

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

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

5.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie soll der DRU-Befund herangezogen werden. Befunde von bereits durchgeführten bildgebenden Verfahren sollen berücksichtigt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	GesamtAbstimmung: 97 %	

<b>5.21</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>spezifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonografie, Skelettszintigrafie, CT, PET/CT) erhalten.	
Level of Evidence <b>2 bis 3</b>	Literatur: [194–197]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>5.22</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Für Patienten mit intermediärem Risiko können aufgrund der mangelnden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Bildgebung im Rahmen des Stagings ausgesprochen werden.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>5.23</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit einem Gleason-Score von $\geq 8$ oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme abhängig von der Fragestellung eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [198]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>5.24</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von $> 10$ ng/ml oder einem Gleason-Score $\geq 8$ oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen sollten eine Skelettszintigrafie erhalten.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [198–200]	
	Gesamtabstimmung: 85 %	
<b>5.25</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung / Statement</b>	<b>neu 2021</b>
	a. Das PSMA-PET hat eine höhere Genauigkeit (accuracy) für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigrafie.	

<b>5.25</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung / Statement</b>	<b>neu 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	b. Das PSMA-PET/CT kann beim High-Risk Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA $\geq$ 20ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [201]	
	Gesamtabstimmung: a. 100 %, b. 96 %	
<b>5.26</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Im Falle von unklaren szintigraphischen Befunden oder bei Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen soll eine weitere radiologische und gegebenenfalls neurologische Diagnostik veranlasst werden.	
	Gesamtabstimmung: 98 %	
<b>5.27</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom sowie bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden.	
Level of Evidence <b>2+,4</b>	Expertenkonsens Literatur: [202-204]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

5.28	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei bestehendem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und geplanter Strahlentherapie kann zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie eine MRT durchgeführt werden, wenn dies zur exakten Definition des Zielvolumens notwendig ist.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [205–209]	
Gesamtabstimmung: 95 %		

5.29	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik (nach primär kurativer Therapie, s. Empfehlung 7.2 und 7.3) kann primär eine PET Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Ein negatives PSMA-PET soll eine frühe Salvage-Therapie nicht verzögern.	
Level of Evidence <b>2+bis</b> <b>3</b> b: <b>4</b>	a. Literatur: [210–215] b. Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: 93 %		

## Hintergrundinformationen

### Zu Empfehlung 5.20

Um die lokale Tumorausdehnung zu bestimmen, sind neben der pathomorphologischen Biopsiefunde und der DRU, die Ergebnisse der bereits durchgeführten bildgebenden Primärdiagnostik (gegebenenfalls TRUS, MRT) zu berücksichtigen, wenn sie sorgfältig nach den bestehenden Qualitätskriterien durchgeführt und dokumentiert wurden.

Da die Testgüteparameter von DRU und konventioneller TRUS bezüglich Kapseldurchbruch/Samenblaseninfiltration etwa gleich sind [216,217], und die Testgüte der Kombination von TRUS und DRU nicht besser ist als für eines der beiden Verfahren (PPW ca. 50 %, [218,219]), ist für das lokale Staging keine Indikation des TRUS gegeben. Die in der Literatur gebräuchliche Stadieneinteilung „lokal begrenztes“ bzw. „lokal fortgeschrittenes“ Prostatakarzinom beruht ausschließlich auf der DRU, ohne dass genaue Bewertungskriterien spezifiziert werden können. Bei der Ermittlung der Tumorausdehnung werden mit der MRT bessere Werte als mit dem transrektalen

Ultraschall mittels Graustufentechnik erreicht [216,220]. So zeigte z. B. Böni 1996 [216] bessere Testgüteparameter für die MRT (Endorektalspule) als für DRU oder TRUS [221,205]. In der ersten Aktualisierungsrecherche (10/2007-12/2010) wurden keine vergleichenden Studien zu neueren Techniken bei der transrektalen Sonografie versus MRT oder funktioneller MRT identifiziert, deshalb können dazu keine Aussagen getroffen werden. Für die flächendeckende Diagnostik stehen keine validen neueren sonografische Verfahren zur Verfügung. Zur Wertigkeit der MRT bzw. CT und PET/CT für das Staging siehe nachfolgende Empfehlungen.

Zusätzlich zur Einschätzung der lokalen Ausbreitung sind weitere Befunde maßgeblich für die Therapieplanung, die Abschätzung des Risikos einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (Nomogramme s. u.) und die Abschätzung des Rezidivrisikos (D'Amico-Klassifikation mit PSA-Wert und Gleason-Score) [193]. Die Tumorausdehnung im Stanzpräparat und die Zahl der positiven Stenzen wird benötigt, um die Möglichkeit einer Active-Surveillance-Strategie prüfen zu können. Siehe hierzu auch Kapitel [5.4 Pathomorphologische Untersuchungen](#).

### **Zu den Empfehlungen 5.21, 5.22 und 5.23**

Metaanalysen von 2001 und 2002 [221,205] weisen für die MRT eine Sensitivität und Spezifität von 71 % und 74 % für das Staging aus. Bei einer Spezifität von 80 % wurde weiterhin eine Sensitivität von 62 % bis 69 % erreicht. Die Stadieneinteilung konnte in zwei retrospektiven Erhebungen beim gesicherten Prostatakarzinom durch die MRT signifikant gegenüber der alleinigen Nutzung von Nomogrammen, basierend auf PSA-Wert, Gleason-Score und digital-rektaler Untersuchung, verbessert werden [222,223]. Der zusätzliche Einsatz der MR-Spektroskopie erbrachte gegenüber der MRT allein keinen statistisch signifikanten Vorteil. Diese globalen Auswertungen berücksichtigen nicht den Nutzen einer MRT-Bildgebung im Hinblick auf die weiteren Therapieentscheidungen. Im Folgenden wurden die Studien daraufhin analysiert, ob Aussagen zum Nutzen der MRT-Bildgebung für die drei verschiedenen Risikogruppen ableitbar sind. Damit soll vor allem auch eine Überdiagnostik vermieden werden.

Empfehlungen zu weiteren bildgebenden Verfahren für das Staging: zum TRUS siehe Empfehlung 5.20, zum Stellenwert der CT-Untersuchung Empfehlung 5.23. Für die PET/CT wurden unter 5.25 und 5.29 gesonderte Empfehlungen formuliert.

### **Zu Empfehlung 5.21**

Die folgende Empfehlung gilt unter der Voraussetzung, dass alle Kriterien des niedrigen Risikos nach D'Amico erfüllt sind.

Für bioptisch gesicherte Prostatakarzinome, die präoperativ als „Low-risk“-Tumoren eingeschätzt wurden, liegen nur wenige Daten zum Nutzen im Sinne einer Änderung der Therapiestrategie aufgrund des Ergebnisses der MRT vor. In einer retrospektiven Fallserie bei Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom und Parametern des niedrigen Risikos werden Angaben zur Häufigkeit eines Upstaging (auf cT3) und dem daraufhin geänderten therapeutischen Vorgehen gemacht (n gesamt = 144 Pat., [194]). Bei fünf Patienten erfolgte eine Upstaging auf cT3, bei zwei wurde die Strategie geändert (1,3 % der Gesamtgruppe). Weitere Serien [224–226] weisen den Anteil von Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikos nicht aus und enthalten keine Angaben zu einer geänderten Strategie durch das MRT-Ergebnis.

Darüber hinaus liegen weder für die Sicherheit der Lokalisation von Tumoren [197] noch für die Unterscheidung in „indolente“ und „nicht-indolente“ Karzinome bei klinisch begrenzten Karzinomen [195] überzeugende Daten für einen Nutzen der MRT

bei Niedrig-Risiko-Tumoren vor. Die MRT wird deshalb bei Tumoren des niedrigen Risikos nicht zum Staging empfohlen.

#### **Zu Empfehlung 5.22**

Da die MRT für das lokale Staging im Vergleich TRUS-CT-MRT die besten Testgüteparameter aufweist, wurden die Studien zum Staging auf Ergebnisse für Tumoren zum mittleren Risiko hin analysiert.

Die vorhandenen Studien zum Staging mittels MRT erlauben keine spezifischen Aussagen für Patienten mit Tumoren des mittleren Risikos. In den Studien sind in der Regel mittlere PSA-Werte angegeben mit zugrundeliegenden PSA-Werten, die auch das mittlere Risiko umfassen. Die Ergebnisse für diesen Bereich sind jedoch nicht gesondert ausgewiesen. Ebenso konnten keine Auswertungen für einen Gleason Score von 7 identifiziert werden. Die T-Kategorie-Einteilung erfolgte in der Regel nach cT1 bzw. cT2, eine Differenzierung der Ergebnisse für cT2b war nicht möglich. Der Einsatz der MRT bei Tumoren des mittleren Risikos für das Staging bleibt deshalb der klinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte vorbehalten und sollte (entsprechend den Hinweisen in den folgenden Empfehlungen) ausschließlich bei potentieller Änderung der Therapiestrategie aufgrund des Schnittbildergebnisses erfolgen.

#### **Zu Empfehlung 5.23**

Bei Tumoren des hohen Risikos wird eine MRT-Bildgebung als sinnvoll eingeschätzt, wenn eine potentielle Änderung der Therapiestrategie besteht, d. h. ein extraprostatischer Befall oder eine Samenblaseninfiltration nachgewiesen wird. Die CT-Untersuchung kann in Bezug auf die Frage befallener Lymphknoten als gleichwertig mit der MRT angesehen werden. Es wurde eine schwache Empfehlung formuliert (Empfehlungsgrad B), da die Bildgebung nicht obligat, sondern individuell indikationsbezogen erfolgen soll.

Die Literatur zeigt für die Testgüteparameter zur richtigen Erkennung einer pT3-Kategorie durch die MRT (1,5 T) stark variierende Werte (Daten aus sechs Studien: Sensitivität im Median 46,5 %, 95 % KI 38,5-71,4 %; Spezifität im Median 88 %, 95 % KI 73-93,7 %). An einer Patientengruppe mit als high risk eingeschätztem Prostatakarzinom zeigen Torricelli et al. 2008 [226] eine Änderung der Therapiestrategie bei 28,8 % der Patienten, die aufgrund eines im MRT erscheinenden massiven extraprotastatischen Befalls bzw. Samenblaseninfiltration oder positiver Lymphknoten nicht operiert wurden. In dieser Studie wurde eine 3-T-MRT eingesetzt. Eine weitere Auswertung [227] liegt zur diagnostischen Sicherheit des Nachweises einer Blasenwandinfiltration bei Patienten mit klinischen Symptomen vor. Es zeigten sich eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 87 %. Hierbei erfolgte die präoperative Diagnosesicherung durch Zystoskopie mit Biopsie, und die Indikation dazu wurde auch aufgrund klinischer Symptome gestellt, so dass die MRT nur eine Zusatzuntersuchung darstellt.

Laut einer Metaanalyse von Abuzalouf et al. (2004) [198] steigt die Prävalenz einer histologisch bestätigten N+-Kategorie bei Gleason > 7 auf 22,8 % und bei T3/4 auf 25,7 % an. Die diagnostische Genauigkeit des Lymphknotenstaging ist in der MRT und in der CT vergleichbar. In einer Studie von Wang et al. (2006) [208] mit 411 Patienten wurden für die MRT ein positiver Vorhersagewert von 50 % und ein negativer Vorhersagewert von 96 % für das Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung gezeigt. Dies entspricht den Werten für die CT. Patienten mit positivem MRT- oder CT-Befund haben demnach mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine N+-Kategorie. Diesen Patienten kann somit eine eventuell nebenwirkungsreichere

Lymphadenektomie erspart und eine adäquate Therapiealternative angeboten werden (siehe Kapitel 6.7 „Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting“). Für die PET/CT weist der Review von Krause et al. 2011 [177] Daten aus fünf kleinen Studien (25 bis 67 Patienten) mit einer gemittelten Sensitivität von 61 % und einer Spezifität von 95 % (95 % KI n. a.) für das Staging aus. Die Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Fallzahlen der Studien mit Unsicherheit behaftet.

#### **Zu Empfehlung 5.24**

Zur Evaluation der Skelett-Ganzkörperszintigraphie mit technetiummarkierten Phosphonaten wurde im Wesentlichen die Metaanalyse von Abuzallouf 2004 [198] zugrunde gelegt. Insgesamt wurden 23 Studien zur Knochenszintigraphie bei Patienten mit neu diagnostiziertem, unbehandeltem Prostatakarzinom analysiert. Hierbei wurde im Besonderen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Knochenmetastasen in Abhängigkeit vom PSA-Wert, der T-Kategorie und dem Gleason-Score ermittelt.

Die Ergebnisse aus der systematischen Aufarbeitung der Literatur [198] – meist retrospektive Fallserien – zeigen folgende Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen von Knochenmetastasen abhängig vom PSA-Wert:

- PSA <10 ng/ml: 2,3 % (1,7-3,0 %)
- PSA 10-19,9 ng/ml: 6 % (4,6-7,6 %)
- PSA 20-49,9 ng/ml: 15,9 % (12,9-19,2 %)
- PSA 50-99,9 ng/ml: 39,2 % (29,0-41,8 %)
- PSA >100 ng/ml: 74,9 % (70,8-78,7 %)

Da die Prävalenz von Knochenmetastasen bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml nur 2,3 % betrug, wird hier die Indikation für die Knochenszintigraphie als nicht gegeben angesehen. Zu beachten ist, dass bei einem Gleason Score >7 eine erhöhte Prävalenz an Knochenmetastasen besteht (s. u.).

Es wurde 2011 erwogen, die Indikationsstellung bezogen auf den PSA-Wert auf 20 ng/ml zu setzen. Als Gegenargument wurde vorgebracht, dass das Vorliegen von Knochenmetastasen bei ca. 6 % der Patienten mit einem PSA-Wert von 10-20 ng/ml zu hoch sei, um diese Unsicherheit vor dem Hintergrund einer Entscheidung zu einer Operation zu tolerieren. Aus diesem Grund wurde nach erneuter Abstimmung der Grenzwert 10 ng/ml belassen.

Das Staging sollte risikoadaptiert durchgeführt werden. Hierzu zählen demzufolge weiterhin:

- PSA-Wert > 10 ng/ml
- lokal fortgeschrittener Tumor (T3/4 mit einer Prävalenz von Knochenmetastasen von 47 %);
- Gleason-Score von > 7 (Prävalenz von Knochenmetastasen von 28 %);
- Knochenschmerzen oder ein unklarer Anstieg bzw. eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

Bei Vorliegen eines Risikofaktors wird eine Skelettszintigraphie im Rahmen des Primärstagings empfohlen. Wird zusätzlich zur Ganzkörperknochenszintigraphie eine SPECT bzw. SPECT-CT (Schichtaufnahmen) durchgeführt, können die Sensitivität und die Spezifität ebenfalls erhöht werden [228].

#### **Zu Empfehlung 5.25**



Die bildgebende Diagnostik im Rahmen des lokalen Stagings und der Ausbreitungsdiagnostik waren nicht Gegenstand der vorliegenden Aktualisierung der S3-Leitlinie. Aufgrund einer aktuellen Studie zum PSMA-PET/CT sah die Leitliniengruppe aber die dringende Notwendigkeit, die bisherige Empfehlung zum PSMA-PET/CT (5.25; Durchführung nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien) zu aktualisieren. Eine aktuelle systematische Literaturrecherche ergab eine randomisierte Studie sowie mehrere systematische Übersichtsarbeiten (s. Evidenztabelle), die Grundlage der neuen Empfehlung sind.

Hofman et al. 2020 führten eine randomisierte kontrollierte Studie mit insgesamt 302 Patienten durch (ANZCTR1261700005358, proPSMA), die ein histologisch bestätigtes, unbehandeltes Prostatakarzinom mit hohem Risiko („high-risk“, PSA Wert  $\geq 20,0$  ng/ml, Gleason Score 8-10, klinisches Stadium  $\geq T3$ ) aufwiesen und für eine kurative Behandlung mit einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie in Frage kamen [201]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten zunächst eine Bildgebung mittels einer Gallium(68)-Prostata-spezifisches Membranantigen gestützten Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (Ga-68-PSMA-11 PET/CT), Patienten der Kontrollgruppe eine konventionelle Bildgebung mittels CT und Knochenscan [201]. Primärer Endpunkt war die Präzision der Detektion von Metastasen in der ersten Bildgebung (als befallene Lymphknoten im Beckenbereich (N) oder Fernmetastasen (M)) [201]. Die Autoren berichten bei 87 Patienten (30 %) im Rahmen der ersten Nachverfolgung (innerhalb von 21 Tagen nach Randomisierung) von detektierten Metastasen (N oder M) und einer Präzision der Detektion von 94 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 91-98 %) in der Interventionsgruppe gegenüber 75 % (95 % KI 68-82 %) in der Kontrollgruppe. Des Weiteren zeigten sich Vorteile bezüglich Sensitivität und Spezifität für das PSMA-PET/CT (Tabelle 8) [201]. Die PSMA-PET war mit einem hohen „interobserver-Agreement“ und weniger unklaren Befunden als die konventionelle Bildgebung vergesellschaftet (7 % vs. 23 %). Weitere Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten finden sich in der begleitenden Evidenzzusammenfassung.

**Tabelle 8 Diagnostische Präzision bei der Detektion von Metastasen (primärer Endpunkt) [201]**

	Zuerst PSMA PET/CT (Interventionsgruppe)	Zuerst konventionelle Bildgebung (Kontrollgruppe)
Richtig positiv	34	18
Falsch positiv	2	9
Falsch negativ	6	29
Richtig negativ	103	94
Sensitivität (95 % KI)	85 % (74 % - 96 %)	38 % (24 %-52 %)
Spezifität (95 % KI)	98 % (95 % - 100 %)	91 % (85 %-97 %)
Präzision (95 % KI)	94 % (91 %-98 %)	75 % (68 %-82 %)
AUC (95 % KI)	92 % (88 % - 95 %)	65 % (60 %-69 %)
AUC=Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall		

Die Ergebnisse werden durch die in den systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasste Evidenz unterstützt [229,230]. Insgesamt lässt sich eine höhere Genauigkeit für die PSMA-PET/CT gegenüber der konventionellen Bildgebung konstatieren, die die intendierte Behandlung beeinflussen kann. Als Beispiel sei hier eine zusätzliche Therapie im Fall einer Oligometastasierung genannt. Zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, ob die aus der genaueren Diagnostik resultierenden Therapieänderungen zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens oder Vorteilen in anderen patientenrelevanten Endpunkten führen [201]. Die Daten der Phase 2 Oriole Studie scheinen vielversprechend [231]. Unter Berücksichtigung der noch nicht belastbaren Datenlage zu Langzeitergebnissen und der aktuell nicht durchgehend gewährleisteten Verfügbarkeit hat sich die Leitliniengruppe für eine „kann“ Empfehlung zur Durchführung eines PSMA-PET/CT zur Ausbreitungsdiagnostik beim high-risk Prostatakarzinom entschieden. Eine aktuelle Auswertung der randomisierten proPSMA-Studie deutet allerdings darauf hin, dass zumindest im australischen Versorgungskontext die PSMA-PET/CT kosteneffektiv im Vergleich zur konventionellen Bildgebung ist [201,232]. Eine Überprüfung dieser Daten im deutschen Versorgungssystem und mehr Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sind erforderlich, um den Stellenwert des PSMA-PET/CT in zukünftigen Leitlinienaktualisierungen neu zu bewerten.

#### **Zu Empfehlung 5.26**

Trotz fehlender wissenschaftlicher Evidenz sollten unklare skelettszintigraphische Befunde durch MRT oder CT abgeklärt werden. Für kleine Knochen und die langen Röhrenknochen ist hingegen die konventionelle Röntgenaufnahme zu bevorzugen. Zeigt der Befund der Skelettszintigraphie eine Frakturgefahr, so wird der Befund durch CT weiter abgeklärt. Dieses Vorgehen entspricht *Good-Clinical-Practice*.

#### **Zu Empfehlung 5.27**

Zur Prädiktion werden folgende Nomogramme empfohlen:

- Karzinomnachweis in der Biopsie bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom: Nomogramm von Chun et al. [204];
- organbegrenztetes Tumorwachstum: Nomogramm von Steuber et al [203];
- lymphogene Metastasierung: Nomogramm von Briganti et al. [202];
- Prognoseeinschätzung: Nomogramme von der Arbeitsgruppe um Kattan et al. [233–235].

#### **Zu Empfehlung 5.28**

Bei der Bestrahlung steht das Operationspräparat als histologischer Gold-Standard nicht als Therapiehilfe zur Verfügung. Daher soll auf nichtinvasive Verfahren mit den besten Testgüteparametern zurückgegriffen werden, wenn vom Stagingergebnis (Ermittlung der Tumorausdehnung) das Therapieausmaß abhängt. Von den in Frage kommenden diagnostischen Verfahren DRU, TRUS und MRT hat die MRT die besten Testgüteparameter [205–209].

#### **Zu Empfehlung 5.29**

Zum Einsatz von PSMA-PET bei der Rezidivdiagnostik wurden vier Arbeiten identifiziert: eine Studie mit systematischer histologischer Kontrolle der zuvor PET-positiven Lymphknoten und CT als Vergleichsdiagnostik, in drei Studien wurde der PSMA-spezifische Tracer mit Cholin-basierter PET-Diagnostik verglichen. Im Vergleich zur CT [236] war die Sensitivität bei Einsatz des PSMA-Tracers in der prospektiven Studie (249

Lymphknoten) um 18% höher (83% versus 65%), die Spezifität wurde mit 63% angegeben, wobei zu berücksichtigen ist, dass keine systematische histologische Kontrolle (im Sinne einer Template-Entnahme) durchgeführt wurde und somit keine Aussage zu falsch-negativen Lymphknoten getroffen werden kann. Bei den PET-Tracer-vergleichenden Studien war die mittels Pathohistologie überprüfte positive Vorhersagegenauigkeit (PPV) in der größeren, retrospektiven Studie (28 Patienten nach PSMA-PET, 38 Patienten nach Fluorethylcholin-PET [210]) mit dem PSMA-spezifischen Tracer um 16% höher (87% versus 71%). Eine weitere retrospektive Studie setzte keine histopathologische Kontrolle ein, fand jedoch eine signifikant höhere Anzahl Läsionen mit PSMA-Ligand im Vergleich zu Cholin-PET/CT [213]. Die prospektive Studie [212] mit 38 Patienten führte keine systematische histologische Kontrolle durch, vergleicht jedoch die Detektionsraten der Tracer 18F-Fluoromethylcholin und 68Ga-PSMA bei unterschiedlichen PSA-Spiegeln und findet signifikant höhere Detektionsraten insbesondere bei niedrigen PSA-Werten unter 0,5 ng/mL: in dieser Subgruppe wurden viermal mehr Tracer-positive Läsionen gefunden (50% mit PSMA gegenüber 12,5% mit Fluorethylcholin; bei PSA-Spiegeln >2 ng/mL Detektionsraten von 86% mit PSMA gegenüber 57%). Eine Korrelation positiver PSMA-PET-Ergebnisse mit dem PSA-Wert zeigt sich auch in der identifizierten Metaanalyse [237], die bei biochemischem Rezidiv und PSA-Werten zwischen 0,2 und 1 ng/ml 58% positive PSMA-PET-Scans berichtet. Allerdings kann das Ergebnis dieser Metaanalyse aufgrund von Limitierungen der dort eingeschlossenen Studien nicht als sehr zuverlässig angesehen werden. Eine der Primärstudien [212] berichtet außerdem, dass bei 63% der Patienten der Therapieplan nach der PET-Diagnostik geändert wurde, bei 54% ausschließlich aufgrund der PSMA-Ergebnisse. Es wurde allerdings nicht analysiert, ob aus dem geänderten therapeutischen Vorgehen auch ein nachweisbarer überlebensrelevanter Nutzen für die betroffenen Patienten folgte. Drei weitere Studien [211,214,215] berichten retrospektiv die Veränderung der Therapieplanung nach PSMA-PET-Untersuchungen. Bei einigen Patienten führte die PET-CT z.B. dazu, dass auf eine Radiotherapie verzichtet und stattdessen eine systemische Therapie gewählt wurde. Van Leeuwen et al. analysierten Registerdaten, wonach die 68Ga-PSMA-PET bei 28,6% der Patienten zu einer Änderung der Behandlungsstrategie führte. In einer Anwendungsbeobachtungsstudie [215] aus einer radioonkologischen Klinik wurden PSMA-PET-CT-Ergebnisse mit zuvor durchgeführten konventionellen Bildgebungen verglichen. Dabei zeigte das PET bei 46,3% der Patienten, die zuvor anhand der konventionellen Bildgebung als tumorfrei eingestuft worden waren, positive Befunde. Eine Limitation dieser kleinen Studien ist, dass die Ergebnisse der PSMA-PET nicht systematisch histologisch verifiziert wurden, und dass keine der Studien patientenrelevante Outcomes der jeweils gewählten Therapiestrategien über einen entsprechenden Zeitraum verfolgt und berichtet hat. Die dargestellten Ergebnisse stammen aus Studien mit Rezidiv-Patienten und lassen daher keine Rückschlüsse auf die Primärsituation zu.

Gemäß Empfehlung 7.13 soll die Salvage-Radiotherapie möglichst frühzeitig beginnen (PSA < 0,5 ng/ml). Deshalb sprechen sich die Autoren dafür aus, bei negativem PSMA-PET und gleichzeitiger Indikation zur Salvage-Therapie diese unverzüglich zu empfehlen und nicht abzuwarten bis eine wiederholte PET-Bildgebung positiv wird.

## 5.4. Pathomorphologische Untersuchungen

Das folgende Kapitel orientiert sich an den Empfehlungen des College of American Pathologists [238], der WHO/UICC [239], des Royal College of Pathologists (RCPATH, UK) [240], der Internationalen Gesellschaft für Uropathologie (ISUP), der International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR, siehe [www.iccr-cancer.org](http://www.iccr-cancer.org)) [241–247] sowie des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie [248].

Es gliedert sich in drei Teile:

- prognostische Faktoren;
- allgemeingültige Grundsätze für die Handhabung von Gewebeproben;
- spezielle Aspekte für Stanzbiopsien, Präparate radikaler Prostatektomien (einschl. Lympadenektomien), transurethrales Resektionsmaterial (TUR) sowie die enukleierte noduläre Hyperplasie (so genannte Adenomektomiepräparate).

### 5.4.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom

5.30	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollen folgende drei Parameter berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor-Graduierung nach Gleason (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung 5.39);</li> <li>• TNM-Kategorie (entsprechend der TNM-Klassifikation der aktuellen Auflage);</li> <li>• chirurgische Resektionsränder des Karzinoms.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur : [247,190] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

5.31	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für die Abschätzung der Prognose sollen in der Routineversorgung keine über die Pathomorphologie hinausgehenden weiterführenden Untersuchungen (Molekularbiologie, Immunhistochemie, Zytometrie) durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

#### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 5.30 und 5.31

Für die Prognose des Prostatakarzinoms haben sich der Gleason-Score [249,250], die TNM-Kategorie sowie der R-Status des Karzinoms als primär klinisch relevant erwiesen

[238,251–255]. Das TNM-Stadium kann, ebenso wie der R-Status, nur gemeinsam vom Pathologen und vom Kliniker in Zusammenschau aller verfügbaren pathohistologischen und klinischen Informationen festgelegt werden. Der R-Status bedeutet eine Angabe über das Vorhandensein eines Residualtumors. Vom Pathologen ist in Bezug auf den R-Status zu bestimmen, ob der chirurgische Resektionsrand tumorfrei ist. Ob Fernmetastasen oder klinisch erkennbare Residuen vorhanden sind, muss der Kliniker mitteilen. Derzeit sind keine prospektiv prognostisch relevanten Marker identifiziert, deren Aussagekraft einen Einsatz von immunhistochemischen, DNA-zytometrischen oder molekularbiologischen Untersuchungen rechtfertigt [256].

## 5.4.2. Allgemeine Grundsätze

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

5.32	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dem Pathologen sollen folgende Angaben übermittelt werden: Patientendaten, Art der Entnahme (z. B. Stanzbiopsie, radikale Prostatektomie, transurethrale Resektion, Enukleation), Entnahmelokalisation der Gewebeproben sowie weitere relevante klinische Informationen (PSA-Werte, Ergebnisse der digitalen-rektalen Untersuchung und bildgebender Verfahren, vorausgegangene konservative Behandlung).</li> <li>Das Prostatektomiepräparat soll ohne vorherige Gewebsentnahme an den Pathologen übersandt werden, um Artdiagnose des Tumors, Bestimmung der pT-Kategorie und Beurteilung des Resektionsrands nicht zu beeinträchtigen.</li> <li>Für Gewebsentnahmen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen siehe Empfehlung 5.50.</li> <li>Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen vierprozentiger wässriger Formaldehydlösung (gepuffert) erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1).</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

#### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 5.32

Voraussetzung für die optimale pathomorphologische Diagnostik ist die gute Kooperation zwischen Urologen und Pathologen. Das Operationspräparat soll im Operationssaal in die Fixierlösung verbracht werden. Das Prostatektomiepräparat soll ohne vorherige Gewebsentnahme an den Pathologen übersandt werden, sofern keine konkrete gemeinsame Absprache (z.B. intraoperativer Schnellschnitt o.ä.) vorliegt. Für die Dokumentation der entnommenen Gewebeproben hat sich eine standardisierte Form der Berichtserstellung als hilfreich erwiesen. Aktuelle Formblätter zur Dokumentation von Stanzbiopsien und Prostatektomien werden derzeit von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie bzw. dem Berufsverband der deutschen Pathologen überarbeitet bzw. entwickelt. Sie werden dieser Leitlinie im Rahmen der regelmäßigen Überarbeitungen beigelegt werden.

**5.4.2.2. Histopathologische Karzinomdiagnose und Differentialdiagnose**

<b>5.33</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Diagnose des azinären Adenokarzinoms der Prostata sind in der Regel folgende histomorphologische Kriterien erforderlich: 1. Architekturstörungen + 2. Kernatypien + 3. Ausschluss einer benignen Läsion. <ul style="list-style-type: none"> <li>Sind nur zwei der genannten Kriterien vorhanden, sollte die Diagnose atypischer Drüsen bzw. einer so genannten atypischen mikroglandulären Proliferation („atypical small acinar proliferation – ASAP“) oder „atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“ gestellt werden.</li> <li>Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen sollten in unklaren Fällen geeignete immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [257–263]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>5.34</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benignen oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>5.35</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	In den Fällen, in denen mit konventionell-morphologischen Methoden die Dignität einer Läsion nicht eindeutig festzustellen ist, soll eine immunhistochemische Abklärung mit ein oder zwei Basalzellmarker erfolgen. Zusätzlich können Positivmarker des Prostatakarzinoms eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>5.36</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Das gewöhnliche Prostatakarzinom und seine Varianten sollen gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation unterteilt werden.	

<b>5.36</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [264]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>5.37</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Vorliegen einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) soll im histopathologischen Befund nur die „High-Grade-PIN“ erwähnt werden mit einem zusätzlichen Hinweis auf ein uni- oder multifokales Auftreten.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [110,112,114,259,265,266]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>5.38</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei begründeten Zweifeln am prostatistischen Ursprung eines Karzinoms sollen zur Diagnosesicherung organspezifische Marker eingesetzt werden. Darüber hinaus sollen Marker der differentialdiagnostisch erwogenen Tumoren ergänzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu den Empfehlungen 5.33 - 5.38

In der systematischen Literaturrecherche wurde keine systematische Übersichtsarbeit zur Anwendung von immunhistochemischen Untersuchungen identifiziert. In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benignen oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden. Folgende immunhistochemische Marker stehen zur Diagnose des gewöhnlichen Karzinoms bei Zweifeln zur Verfügung:

- p63, Basalzellkeratine: Nachweis des Fehlens von Basalzellen um Karzinomdrüsen [260–263].
- p63, CK5/6, CK34βE12 (immunhistochemische Färbungen mit Basalzellmarkern): Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen in unklaren Fällen und in den Fällen, in denen mit konventionell-morphologischen Methoden die Dignität einer Läsion nicht eindeutig festzustellen ist.
- Alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR): Als "molekularer Neoplasie marker" für das Prostatakarzinom in der Diagnostik schwieriger Fälle [267].

- PSA, Prostein, NKX3.1, ERG, SPP, Androgenrezeptor: Nachweis der Herkunft aus der Prostata [268,256,269-271] .
- Colon CK20+/CK7-/CDX2+, Urothel CK7(+) und CK20(+), GATA3+, p63+: Marker für differentialdiagnostisch erwogene Tumoren.
  - Als gewöhnliches Prostatakarzinom wird das epitheliale Adenokarzinom bezeichnet, das die überwiegende Mehrzahl der Prostatakarzinome ausmacht. Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2016 führt weiterhin seltene und besonders differenzierte Prostatakarzinome (z. B. Prostatakarzinom mit zahlreichen endokrinen Zellen, pseudohyperplastisches, atrophes, xanthomatöses, muzinöses, duktales, siegelringzelliges und sarkomatoides Karzinom, Basalzellkarzinom, Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinom, gut differenzierter neuroendokriner Tumor = Karzinoid, schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom = kleinzelliges Karzinom) sowie gutartige und atypische Läsionen auf, die von Prostatakarzinomen abgegrenzt werden müssen (prostatistische intraepitheliale Neoplasie – „PIN“, adenomatöse, cribriforme, postatrope Hyperplasie, sklerosierende Adenose, nephrogenes Adenom, Verumontanum-Drüsen-Hyperplasie, Samenblasenepithel, Cowper-Drüsen etc.).
  - Weitere empfohlene immunhistochemische Marker zur Diagnose und Differentialdiagnose dieser Läsionen sind Chromogranin, Synaptophysin, S100 und Aktin.

Bei Patienten mit der Diagnose „ASAP“ wird die Rate an invasiven Karzinomen bei biotischer Kontrolle mit 42-48 % angegeben [110,111]. Deshalb sollte hier eine Rebiopsie erfolgen. Die so genannten PIN-Läsion (prostatistische intraepitheliale Neoplasie) wird in eine „Low-Grade“- und eine „High-Grade“-PIN-Läsion unterteilt [272,273]. Nur die „High-Grade“-PIN-Läsion (HG PIN) gilt als fakultative Vorläuferläsion und (insbesondere bei multifokalem Auftreten in Stanzbiopsien) als Indikatorläsion des Karzinoms der peripheren Zone [114,259,265,266]. Ein systematischer Review unter Einbeziehung neuerer Literatur zeigt jedoch keine wesentlich höhere Rate invasiver Karzinome bei Kontrollbiopsie im Vergleich zu Patienten mit Rebiopsie nach benigner Diagnose. Im Median wurden in 24,1 % der Fälle ein invasives Karzinom diagnostiziert [113]. Die Reduktion der invasiven Karzinome bei Rebiopsie in jüngerer Zeit wird auf die höhere Zahl entnommener Gewebeproben bei der Erstbiopsie zurückgeführt. Bei ausgedehnter High-Grade-PIN (Nachweis in mind. vier Gewebeproben) erhöht sich jedoch das Risiko (Angabe aus einer retrospektiven Fallserie) auf 39 %, so dass in diesem Fall ebenfalls eine Rebiopsie empfohlen wird [114].

Zu ASAP und High-Grade-PIN siehe auch siehe Kapitel [5.1](#) „Stanzbiopsie der Prostata“.

### 5.4.2.3. Grading

5.39	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason Scores nach ISUP 2014 / WHO 2016 erfolgen.	
Level of Evidence	Expertenkonsens basierend auf [247,190]	



<b>5.39</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>spezifiziert 2018</b>
<b>4</b>		
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>5.40</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zusätzlich zur Unterklassifikation des pT2 Karzinoms soll ein metrisches Maß für die Tumorgroße angegeben werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu den Empfehlungen 5.39 und 5.40

Für die Graduierung des gewöhnlichen Prostatakarzinoms hat sich weltweit das Gleason-Graduierungssystem (Gleason-Score) entsprechend der Konsensuskonferenz der ISUP von 2005 durchgesetzt, das inzwischen nach einer überarbeiteten Version angewandt wird [247].

Kein Gleason-Score soll erstellt werden bei: konservativ vortherafiertem gewöhnlichem Karzinom, adenosquamösem und Plattenepithelkarzinom, Urothelkarzinom, Basalzellkarzinom, kleinzelligem Karzinom.

In der aktuellen TNM-Klassifikation werden für die pT2-Kategorie keine Unterkategorien mehr definiert [190]. Auch die prognostische Wertigkeit des Tumolvolumens in pT2 Tumoren ist noch nicht abschließend geklärt [274]. Bis dahin ist empfohlen, ein metrisches Maß für die Tumorgroße anzugeben (z.B. Tumolvolumen, maximaler Durchmesser des Indextumors, Ratio positiver Blöcke (bezogen auf Gesamtzahl der Blöcke der transversalen Scheiben), prozentualer Tumorbefall) [275,276].

### 5.4.3. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate

#### 5.4.3.1. Stanzbiopsie

<b>5.41</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jede Gewebeprobe soll eindeutig einer Lokalisation zuzuordnen sein.</li> <li>Vom Pathologen sollen Anzahl und Länge der Gewebeproben bestimmt werden. Die Stanzzyylinder sollen flach und in der gesamten Länge eingebettet und in Stufenschnitten aufgearbeitet werden (mindestens fünf Schnittstufen pro Paraffinblock).</li> </ul>	

<b>5.41</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [277,278]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>5.42</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben.</li> <li>• Semiquantitative Abschätzung der Tumorausdehnung (in Prozent und/oder mm).</li> <li>• Gleason- Score gemäß ISUP 2014 und WHO 2016.</li> <li>• wenn beurteilbar, sollen Perineuralscheideninfiltration (Pn1), eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum und eine Samenblaseninfiltration angegeben werden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [279–283]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
<b>5.43</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei fehlendem Karzinomnachweis sollen Angaben zur Repräsentativität der Proben sowie zu PSA-relevanten Befunden (z. B. unspezifische oder so genannte granulomatöse Prostatitis, noduläre Hyperplasie, Infarkt) gemacht werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>5.44</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Nach hormonablativer Therapie (LHRH-Analoga, Antiandrogene) oder Bestrahlung kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [284]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

## Hintergrundinformationen

### Zu Empfehlung 5.41

Die Stanzbiopsien sollen entsprechend dem Kapitel 3.2 „Stanzbiopsie der Prostata“ entnommen werden (in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylindern, je fünf bis sechs Zylinder aus dem rechten und dem linken Prostatalappen – jeweils Apex, Mitte, Basis lateral und medial). Ggf. zusätzliche Biopsien aus klinisch suspekten Arealen. Alle Proben sollen durch entsprechende Angaben lokalisiert werden [279], (siehe Kapitel [5.1](#) „Stanzbiopsie der Prostata“). Die Nadelgröße sollte, wenn möglich, 20 Gauge betragen.

Prostatastanzbiopsien können zur gestreckten Fixierung (in vierprozentiger wässriger Formaldehydlösung (gepuffert)) zum Beispiel auf Schaumstoffplättchen (oder Filterpapier) gelegt werden.

Bei einem unklaren Biopsieergebnis: siehe Kapitel [5.1](#) „Stanzbiopsie der Prostata“.

### Zu den Empfehlungen 5.42 – 5.44

Aus Gründen der Klarheit empfiehlt es sich für pathologische Dokumentationen und Vergleiche auf einheitliche Grundlagen zu achten. (Es werden hierfür z. B. die Formblätter der deutschen Pathologieleitlinie Prostatakarzinom empfohlen (S1-Leitlinie Prostatakarzinom: <https://www.pathologie.de/?eID=downloadtool&uid=1698>). Es ist gleichzeitig eine Maßnahme zur Qualitätssicherung und damit zur Vermeidung von Fehlbehandlungen. In dem vom Bundesverband Deutscher Pathologen bereitgestellten kontrollierten Vokabular zum Prostatakarzinom (<https://art-decor.org/art-decor/decor-datasets--pathdv-?id=&effectiveDate=&conceptId=&conceptEffectiveDate>) für die Verwendung in klinischen und pathologischen Dokumentationssystemen sind die im Kapitel [5.4](#) aufgeführten Dokumentationsinhalte enthalten.

Die Angaben bei positivem Karzinomnachweis umfassen die Tumorausdehnung in jeder einzelnen Stanzbiopsie, entweder prozentual oder durch Angabe der absoluten Länge (mm). Zeichen der Regression des Prostatakarzinoms nach hormonablativer Therapie oder Bestrahlung umfassen Zytoplasmavakuolisierung und Kernpyknosen [285-287].

Zur Identifizierung regressiv veränderter Tumorzellen eignet sich die immunhistochemische PSA-Färbung. Einen Vorschlag zur Quantifizierung der Tumoregression in „gering, mäßig und stark“ haben Dhom und Degro [284] erarbeitet. Es existiert aber kein internationaler Standard für eine Regressionsgraduierung des behandelten Prostatakarzinoms.

## 5.4.3.2. Präparat aus radikaler Prostatektomie

5.45	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostatektomiepräparate sollen in drei Dimensionen (mm) ausgemessen werden.</li> <li>• Zur Bestimmung des minimalen Randsaums soll das Präparat ventral und dorsal verschiedenfarbig mit Tusche markiert werden.</li> <li>• Vesikale und apikale Absetzungsflächen sollen ebenfalls mit Tusche markiert werden. Beide Flächen sollen in Form 3-5 mm dicker Scheiben im rechten Winkel zur Urethra abgetrennt werden.</li> <li>• Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und komplett eingebettet werden.</li> <li>• Die Absetzungsränder beider Samenleiter und beide Samenblasen sollen seitengetreunt eingebettet werden.</li> <li>• Das Prostatektomiepräparat soll in der transversalen Ebene in 3-5 mm dicke Scheiben lamelliert und möglichst komplett eingebettet werden (Großflächenschnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln).</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

5.46	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angabe der Karzinomlokalisierung und der semiquantitativ geschätzten Tumorausdehnung ( % des befallenen Parenchyms).</li> <li>• Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie).</li> <li>• Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung der Kategorie pT3a (Kapselüberschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. [251] in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (= höheres Ausmaß der Penetration).</li> <li>• Angabe zum chirurgischen Resektionsrand. Bei freiem Randsaum soll der minimale Randabstand in mm angegeben werden.</li> <li>• Bei R1-Status (= positiver Residualtumor) aufgrund eines nicht tumorfreien Randsaums sollen der Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, postero-lateral, anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral), die Ausdehnung der Beteiligung (in mm) sowie das Fehlen oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden.</li> </ul>	
Level of Evidence	Expertenkonsens	

5.46	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
4		
	Gesamtabstimmung: 96 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu den Empfehlungen 5.45 und 5.46

Anatomische Grundlage für Beschreibungen und Beurteilungen der Prostata ist das anatomische Prostatamodell nach McNeal [288,289] mit Einteilung der Prostata nach ihrer Embryogenese und der Histogenese des Karzinoms in drei Zonen: zentrale Zone (10 % der Prostatakarzinome), Transitionalzone (15 bis 20 % der Prostatakarzinome, meist so genannte inzidente Karzinome) und periphere oder posterolaterale Zone (70 bis 75 % der Prostatakarzinome, manifeste Karzinome).

Anatomische Besonderheiten der Prostata:

- die so genannte „Kapsel“ ist lediglich unscharf begrenztes fibromuskuläres Stroma. Diagnose pT3a nur bei eindeutiger Kapselüberschreitung (Tumor im Fettgewebe);
- im Bereich von Apex, neuromuskulärem Bündel, Blasenausgang und anterior fehlt eine „Kapsel“. Im Apexbereich und anterior Vorkommen quergestreifter Muskulatur. Die Diagnose einer extraprostatistischen Ausbreitung ist in diesen Lokalisationen erschwert bis unmöglich. Diagnose einer Blasenhalminfiltration (pT4) nur, wenn typische Harnblasendetrusormuskulatur (Muscularis propria) infiltriert ist;
- wegen der prognostischen Relevanz des R-Status [238,251] und des häufigen Vorkommens multifokaler Prostatakarzinome [290–292] sollen radikale Prostatektomiepräparate komplett eingebettet werden [293]. Ob der minimale Randabstand in mm anzugeben ist, wurde von der Autorengruppe kontrovers diskutiert, da dies nicht regelhaft eine therapeutische Konsequenz nach sich zieht. Eine standardisierte Aufarbeitung wurde jedoch begrüßt; die Empfehlung wurde deshalb beibehalten. Bei hochgradiger BPH (>50g) kann dagegen eine Selektion getroffen werden.
- Der tumorfreie Randsaum ist nicht gleichzusetzen mit dem R-Status, da sich dieser auf das Vorhandensein eines Residualtumors jeder Lokalisation bezieht (z. B. auch Fernmetastase). Bei mikroskopischem Tumorbefall des Absetzungsrandes ist dementsprechend von einem R1-Status auszugehen, bei makroskopischem Tumorbefall von einem R2-Status.
- Die prognostische Relevanz des Tumolvolumens ist nicht gesichert [294] und eine exakte Bestimmung in der Routinediagnostik nur sehr schwer zu realisieren. Die Bestimmung des Tumolvolumens wird daher nicht empfohlen;
- evtl. intraoperativer Schnellschnitt bei geplanter nervenschonender radikaler Prostatektomie [295,296].

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

5.47	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Das Material sollte gewogen werden. Es sollten mindestens zehn Kapseln eingebettet werden. Vom Restmaterial sollte pro 3 g eine weitere Kapsel eingebettet werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [297,298]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
5.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms, einer tumorverdächtigen oder einer potenziell präkanzerösen Veränderung (z. B. atypische adenomatöse Hyperplasie, „High-Grade-PIN“) soll das Restmaterial komplett eingebettet werden, falls dies therapeutische Konsequenzen hat.  Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms sollen eine Graduierung nach Gleason durchgeführt, die T-Kategorie (T1a, T1b) festgelegt sowie weitere Parameter zum Prostatakarzinom angegeben werden (siehe Gewebeproben aus der Stanzbiopsie).	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [299]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

#### Hintergrundinformationen

#### Zu den Empfehlungen 5.47 und 5.48

Im transurethralen Resektionsmaterial oder der enukleierten nodulären Hyperplasie wird ein inzidentes Prostatakarzinom in 8,6- bis 15 % gefunden [297,299,300]. Dabei hängt die Häufigkeit inzidenter Karzinome von der Vollständigkeit der Aufarbeitung des Materials ab [297,298]. Eine einheitliche Empfehlung zur Vollständigkeit der Aufarbeitung existiert aber noch nicht. Eine vollständige Aufarbeitung des Restmaterials wird empfohlen unter Abwägung der klinischen Konsequenzen einer möglichen Tumordiagnose. Hierbei spielen Alter, Komorbidität und Wunsch des Patienten eine Rolle. Für eine korrekte T-Kategorie ist bei Nachweis eines inzidentellen Karzinoms eine komplette Aufarbeitung des Materials erforderlich [299].

**5.4.3.4. Regionale Lymphadenektomie**

5.49	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Es sollen zur Bestimmung der Lymphknotenkategorie alle Lymphknoten makroskopisch präpariert und dann eingebettet, untersucht und gezählt werden. Die Lymphknoten sollen getrennt nach den angegebenen Regionen beurteilt werden. Nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) festgelegt werden. Die Gesamtzahl und die Zahl der befallenen Lymphknoten sowie der Durchmesser der größten Metastase soll angegeben werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: 97 %		

**Hintergrundinformationen****Zu Empfehlung 5.49**

Der Lymphadenektomie kommt bei der Ermittlung der Tumorausdehnung ein wesentlicher Stellenwert zu (siehe Kapitel [6.4.4](#) „Lymphadenektomie“). Dementsprechend sind alle makroskopisch präparierbaren Lymphknoten vollständig einzubetten und zu untersuchen [301]. Um nach Regionen getrennt beurteilen zu können, sollen die Lymphknoten getrennt nach Regionen dem Pathologen übersandt werden. Einige Parameter der lymphogenen Metastasierung (Mikro-/Makrobefall, kapselüberschreitendes Wachstum) bedürfen im Hinblick auf ihre prognostische Relevanz der weiteren Klärung. So ist z.B. der prognostische Wert der kapselüberschreitenden Tumormanifestation, der insbesondere von Radiotherapeuten für wichtig erachtet wird, nicht abschließend geklärt. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass die Metastasengröße prognostisch bedeutsamer sein kann, als die bloße Anzahl der nodalen Metastasen [242,302,303].

#### 5.4.4. Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben

5.50	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Gewebentnahme für wissenschaftliche oder andere Untersuchungen soll nur nach Einverständnis des aufgeklärten Patienten und Vorliegen eines positiven Ethikvotums durchgeführt werden.</li> <li>• Gewebeproben sollen vom Urologen oder vom Pathologen in gegenseitiger Absprache entnommen werden. Entnahme und Lokalisation der Gewebeproben sollen auf dem Einsendeschein dokumentiert werden.</li> <li>• Von allen asservierten Proben soll ein konventionell gefärbter (HE) Schnitt als Kontrolle diagnostisch ausgewertet werden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [304,305]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

#### Hintergrundinformationen

##### Zu Empfehlung 5.50

Da Klassifizierung, Grading, eine korrekte TNM-Klassifikation sowie der R-Status des Tumors wesentliche prognostische Aussagen beinhalten, soll der Pathologe in Gewebentnahmen für wissenschaftliche Untersuchungen direkt einbezogen werden. Aus den gleichen Gründen ist eine pathohistologische, diagnostische Auswertung des asservierten Gewebes (in Form von Gefrierschnitten oder konventionellen Schnitten) erforderlich.



## 6. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

### 6.1. Therapieplanung und Aufklärung

<b>6.1</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention einschließlich des Konzepts der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) sowie abwartendes Verhalten/langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie (Watchful Waiting) aufgeklärt werden. Die Kriterien für das Konzept der Aktiven Überwachung sind in Empfehlung 6.8 aufgeführt.	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

<b>6.2</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Aktive Überwachung (Active Surveillance) erfordert eine besonders intensive ärztliche Beratung und Begleitung.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

<b>6.3</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgendeprivation sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenpräferenz;</li> <li>• eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten;</li> <li>• Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko.</li> </ul>	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) abgewogen werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [306–308]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten, für die eine kurative Therapie in Frage kommt, sollte vor der Therapieentscheidung angeboten werden, sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten über die Vor- und Nachteile der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie aufgeklärt zu werden.  <u>Anmerkung:</u> Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Komorbiditätsklassifikationen und dazugehörige Überlebensraten können zur Entscheidungsfindung im Hinblick auf Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms berücksichtigt werden. Hierzu können Charlson-Score und ASA-Klassifikation eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

### Hintergrundinformationen

Die genannten Empfehlungen sollen die Kommunikation mit dem Patienten und seine Therapieentscheidung unterstützen. Handelt es sich um einen klinisch nicht metastasierten Tumor, müssen Arzt und Patient gemeinsam entscheiden, ob eine lokale potenziell kurative Therapie erfolgen soll oder nicht.

### **Zu Empfehlung 6.1**

Bei der Aufklärung erkennt der Arzt die Patientenautonomie an, dies entspricht dem Good-Clinical-Practice-Prinzip. Zu Vor- und Nachteilen der einzelnen Optionen siehe Hintergrundtexte 6.4 und 6.7.

### **Zu Statement 6.2**

Ein systematischer Review mit Studien, die mehrere tausend Männer nach der Diagnose Prostatakarzinom in Bezug auf Ausprägung und Umgang mit Angst umfassten, zeigte, dass Ereignisse wie eine bevorstehende ärztliche Untersuchung und die Kontrolle des PSA-Wertes Ängste induzierten, die nach einem normalen Testergebnis wieder abnahmen [309]. Die mit der wiederholten PSA-Testung verbundene Angst und die wiederholte (antizipierte oder tatsächliche) Entscheidungssituation führen dazu, dass sich bis 10 % der Männer unter Aktiver Überwachung einer kurativen Behandlung unterziehen, ohne dass der Tumorverlauf diese erforderte [310,310]. Ob Faktoren wie aktive Informationssuche, soziale Unterstützung und kognitive Umdeutung langfristig die Unsicherheit und Angst reduzieren und die Lebensqualität verbessern, kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht beantwortet werden.

Nach einer PCa-Diagnose ist zu beobachten, dass ein hoher Prozentsatz von Männern (sowohl nach RPE als auch unter Aktiver Überwachung) zumindest kurzfristig den Lebensstil ändert. Männer vor der Entscheidung für Aktive Überwachung und unter Aktiver Überwachung scheinen dabei eine besondere Patientenpopulation zu repräsentieren. Da ein passives Abwarten mit erhöhtem Stress verbunden ist [311], kann angenommen werden, dass Männer unter dieser Therapieoption eine noch höhere Bereitschaft als operierte Männer haben, ihre Lebensqualität zu erhalten und ihre Krankheitsangst zu reduzieren sowie nach ergänzenden Behandlungsoptionen zu suchen und/oder ihren Lebensstil zu ändern (Ernährung, körperliche Aktivität, komplementärmedizinische Maßnahmen) [312]. Mehrere Studien zeigen, dass zusätzliche Strategien wie z. B. eine besondere Diät oder auch komplementäre Therapien am ehesten mit der Partnerin besprochen werden (z. B. [313]). Von den Männern werden die Partnerinnen als wichtigste Unterstützungsquelle genannt (Vgl. auch van den Bergh et al. [314,315]).

Aus den vorliegenden Daten kann geschlossen werden, dass das abwartende Verhalten für die Patienten häufig schwierig ist. Die Haltung „aktiv“ zu werden ist international anerkannt. Oft besteht dieser Wunsch auch bei den Familienangehörigen und dem sozialen Umfeld. Nicht zuletzt mangelt es an ärztlicher Unterstützung der Patienten unter Aktiver Überwachung [316]. Fragebogenuntersuchungen in einer Gruppe von Patienten mit Aktiver Überwachung zeigten im Vergleich zu Gesunden nur wenig mehr Distress, Angst und Depression maximal sechs Monate nach der Diagnose. Im Zeitverlauf wurden die Werte allerdings schlechter [317,318]. Beherrschendes Thema ist vor allem die Unsicherheit und Angst vor unkontrolliertem Tumorwachstum, die zu den Kontrollterminen am größten ist. In qualitativen Interviews wurde dem betreuenden Arzt der größte Einfluss auf die Entscheidung zu Aktiver Überwachung zugeschrieben, danach wurden Angst vor Nebenwirkungen bei aktiver Therapie genannt [318,319,312]. Im Zeitverlauf zeigt sich aber auch, dass ein sehr großer Einfluss des Arztes bei der Entscheidung negativ sein kann [318]. Der behandelnde Arzt sollte ein offenes Ohr für die individuellen Informationsbedürfnisse des Patienten haben und dafür geschult sein, mit ihm Strategien zur Bewältigung der Unsicherheit einzuüben [320]. Daten aus Querschnittsstudien/Fall-Kontrollstudien zeigen keine schlechtere Lebensqualität von Patienten mit Aktiver Überwachung im Vergleich zu Patienten mit Strahlentherapie und oder hormonablativer Therapie [321,322]. Prospektiv vergleichende Daten liegen nicht vor.

### Zu Statement 6.3

Hier werden nichtkurativ intendierte, palliative Behandlungsstrategien betrachtet. Die Planung einer Therapiestrategie beinhaltet stets die Abwägung von Nutzen und Risiko. Die WW-Strategie und die palliativen Maßnahmen sind dem Patienten zu erläutern: z. B. Hormonkaskade, Interventionen zur Blutstillung, Bestrahlung bei Schmerzen, palliative TUR-P bei Störung der Blasenentleerung. Indikation: lokal begrenzter, wenig aggressiver Tumor, begrenzte Lebenserwartung. Im HTA-Bericht von Ip et al. [307] waren über 70 % dieser Patienten der T2-Kategorie zugeordnet, Gleason  $\leq 7$ , normaler Knochenscan, Alter  $< 75$  Jahre, nur in einer Studie  $< 85$  Jahre. Als Indikator einer Behandlung gilt der symptomatische Progress [323]. Da Gleason  $\leq 7$  als Indikator für WW genannt wird, kann indirekt daraus geschlossen werden, dass schlecht differenzierte Tumoren sofort systemisch behandelt werden können.

Da es sich beim Prostatakarzinom um eine im Allgemeinen langsam progrediente Erkrankung mit langen Gesamtüberlebenszeiten auch ohne therapeutische Intervention handelt, sind die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen. Zu erwähnen ist, dass im reiferen Alter ein hohes Risiko einer Dekompensation der Blasenfunktion nach lokalen Therapiemaßnahmen (Radikale Prostatektomie, Perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie) besteht. So berichteten 2 Jahre nach Studienbeginn signifikant mehr Patienten nach radikaler Prostatektomie von einer Dekompensation der Blasenfunktion als Patienten mit palliativer Therapie [306].

Auch bei einem hohen Progressionsrisiko ist ein palliatives Vorgehen möglich. Das Progressionsrisiko soll daher in jedem Falle thematisiert und diskutiert werden. Neben der Risikostratifizierung von D'Amico et al. 1998 [193] stehen validierte Nomogramme zur Verfügung, die zur Abschätzung des Progressionsrisikos herangezogen werden können (siehe Kapitel 5 „Diagnostik und Stadieneinteilung“).

Die PIVOT-Studie (RCT, 2012) vergleicht radikale Prostatektomie und Watchful Waiting bei Patienten mit überwiegend durch PSA-Screening entdecktem Prostatakarzinom (mittl. Alter 67 Jahre) [306]. Die lange Rekrutierungszeit (1994-2002) wird als potentielle Schwäche der Studie gesehen, da Diagnose- und Therapieverfahren weiterentwickelt wurden. Die ursprünglich geplante Anzahl an Probanden konnte nicht erreicht werden (geplant: 2000, rekrutiert 731 Patienten, revidierte Powerberechnung 91 % Power für Entdeckung eines 25 %igen Unterschieds in der Gesamtmortalität bei mittlerer Lebenserwartung von 10 Jahren). Die Zuordnung der Todesursache „Prostatakarzinom“ kann nicht als sicher gelten [324]. Im Ergebnis wurde für Patienten mit einem PSA-Wert  $< 10$  ng/ml nach medianer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben gezeigt (medianer PSA-Wert 6 ng/ml; HR 1,03; 95% KI 0,79-1,35). Ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich jedoch bei Patienten mit PSA  $> 10$  ng/ml (median 15) zugunsten der RPE (relative Reduktion um 13,2 %, HR: 0,67; 95 % KI: 0,48 – 0,94). Weiterhin wurden nach RPE signifikant weniger Knochenmetastasen diagnostiziert ( $n = 17$ , 4,7 %) als unter Beobachtung ( $n = 39$ , 10,6 %, HR 0,40; 95 % KI: 0,22-0,70;  $p < 0,001$ ). Zu unerwünschten Wirkungen siehe Empfehlung 6.4.

### Zu Empfehlung 6.4

Bei Patienten mit einem low-risk Karzinom konnte keine höhere oder nur eine gering erhöhte Sterblichkeit mit einer beobachtenden Behandlungsstrategie (WW) im Vergleich

zu Prostatektomie gezeigt werden [306,308]. Dieser geringen Überlegenheit steht das Risiko einer Übertherapie (siehe auch Hintergrundinformationen zu Kapitel [6.2](#)) mit unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen gegenüber. Über diese Aspekte sollen die Patienten aufgeklärt werden.

Aus den bisherigen zeitlich limitierten Daten ergibt sich keine schlechtere Prognose unter Aktiver Überwachung [325]. Von 2.079 Männern der PRIAS-Studie unterzogen sich 189 einer RPE Für 167 Patienten waren pathologische Ergebnisse verfügbar: 71 % hatten eine günstige Histologie (definiert als pT  $\leq$  2 und GS: 3+4), 81 % einen organbegrenzten Tumor und 86 % Gleason 6 oder 3+4.

Konkrete vergleichende Angaben zu unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen der einzelnen lokal kurativen Verfahren sind aufgrund der wenigen vergleichenden Studien problematisch. Die Nebenwirkungen sind zudem sehr unterschiedlich definiert [326]. Toxizitätszahlen aus Fallserien sind wegen verschiedener Patientenkollektive nicht direkt vergleichbar. Schließlich unterscheiden sich die Zahlenwerte in Abhängigkeit davon, ob befragte Patienten oder behandelnde Ärzte die Daten erhoben haben.

Ein Empfehlungsvorschlag mit der Nennung der Übertherapie mit den Folgen Harninkontinenz und Erektionsstörungen nach Prostatektomie und Darmstörungen nach Strahlentherapie wurde von der Mehrheit der Leitlinienautoren nicht befürwortet, da die Nebenwirkungen nicht differenziert genug aufgeführt wurden, wenngleich die Aufklärung zu diesen Aspekten als wesentlich erachtet wird.

Nachfolgend wird ein Überblick der in der Literatur am häufigsten genannten Nebenwirkungen/Krankheitsbilder in Abhängigkeit der Therapiestrategie gegeben. Gravierendste unerwünschte Wirkungen und Folgen der lokalen Therapie des Prostatakarzinoms sind Sexualstörungen in Form von erektiler Dysfunktion, Störungen der Kontinenz und Harnblasenfunktion sowie Dick- und Enddarmbeschwerden.

Zur adäquaten Beurteilung des Ausmaßes von erektiler Dysfunktion wären prätherapeutische Daten zum Vergleich von Interesse, da die Prävalenz von Erektionsstörungen naturgemäß im älteren Patientenkollektiv nicht unerheblich ist. Diese Daten fehlen zumeist. Trotzdem lässt sich aus den publizierten postinterventionellen Prävalenzen die Aussage machen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie höher ist als nach perkutaner Bestrahlung [191,326–328]. Kurzfristige Ergebnisse zur Sexualfunktion auch unter Aktiver Überwachung von van den Bergh [329] 6 und 12-18 Monate nach Behandlung ergaben, dass 65-68 % der Männer unter Aktiver Überwachung, 35-36 % der Operierten, 36-37 % der Bestrahlten und 36 % der kombiniert Behandelten sexuell aktiv waren.

Harninkontinenz oder Harnverhalt treten häufiger nach radikaler Prostatektomie auf als nach perkutaner Strahlentherapie oder LDR-Brachytherapie. Die Datenlage für einen Vergleich von perkutaner Strahlentherapie und LDR ist spärlich. In einer Kohortenstudie [330] schneidet die LDR-Brachytherapie auch im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie günstiger ab.

Eine intestinale Symptomatik (z. B. erhöhte Stuhlfrequenz, rektale Blutung) tritt häufiger nach perkutaner Bestrahlung oder Brachytherapie als nach radikaler Prostatektomie auf [191,331,328,98,327]. Ein Vergleich zwischen LDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie gestaltet sich aufgrund der eingeschränkten Datenlage schwierig. Es gibt jedoch Hinweise für einen Vorteil der LDR-Brachytherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie bezüglich der Enddarmfunktion [332]. Eine Beurteilung der Toxizität für die HDR-Brachytherapie ist anhand von Fallserien möglich

– ein direkter Vergleich des Verfahrens mit radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie oder LDR-Brachytherapie im Rahmen von Studien existiert jedoch nicht. Es kann diesbezüglich nur auf die Absolutzahlen der Studien verwiesen werden [333,334]. Die Gefahr von Enddarmbeschwerden, Inkontinenz bzw. Harnentleerungsstörungen und erektiler Dysfunktion ist auch bei dieser Therapieoption gegeben.

Eine für radiotherapeutische Verfahren spezifische Nebenwirkung ist das Auftreten von Zweitmalignomen. Das Risiko ist nach Studien zur perkutanen Strahlentherapie [335–337] signifikant erhöht. Für die LDR-Brachytherapie ergab sich in einer Arbeit im Vergleich ein geringeres Risiko, der Unterschied zur perkutanen Strahlentherapie war jedoch nicht statistisch signifikant [338]. In einer weiteren Arbeit war die Rate an Zweitmalignomen bei der LDR-Brachytherapie insgesamt ebenfalls geringer, zu beachten ist jedoch, dass die Hazard-Ratio bei der perkutanen Strahlentherapie konstant bei 1,26/100.000 lag, die Hazard-Ratio bei LDR-Therapie sich jedoch von 0,72/100.000 nach fünf Jahren auf 1,2/100.000 nach neun Jahren erhöhte [339]. Die Häufigkeit von Zweitmalignomen liegt, wie die genannten Zahlen zeigen, dabei jedoch deutlich unter denen der anderen erwähnten unerwünschten Wirkungen. Für die HDR-Brachytherapie existieren hierfür (noch) keine Langzeitdaten.

Die unerwünschten Wirkungen der hormonablativen Therapie finden sich im entsprechenden Kapitel.

#### **Zu Empfehlung 6.5**

Diese Empfehlung trägt der Tatsache Rechnung, dass aufgrund der eingeschränkten vorliegenden Evidenz ohne randomisierte kontrollierte interventionsübergreifende Vergleiche keine Priorisierung einer lokalen Therapieoption möglich ist. Diese Tatsache wird sowohl in der AUA-Leitlinie 2007, der EAU-Leitlinie als auch der niederländischen Leitlinie bestätigt [191,192,98]. Das einzige Verfahren, das in einem randomisierten Studiendesign gegenüber einer Watchful-Waiting-Strategie untersucht wurde, ist die radikale Prostatektomie. Die Wirksamkeitsaussagen der übrigen lokalen Verfahren stützen sich auf vergleichende Kohortenstudien (perkutane Strahlentherapie, LDR-Brachytherapie) oder sogar Fallserienvergleiche (HDR-Brachytherapie). Bei einer Bewertung des RCT von Bill-Axelson et al. [340] zum Stellenwert der operativen Therapie ist zu berücksichtigen, dass der karzinomspezifische Überlebensvorteil nur Patienten im Alter unter 65 Jahren betraf und die Patienten aus der Vor-PSA-Ära stammten. Angesichts dieser Situation hängt die Wahl des lokalen Therapieverfahrens entscheidend von individuellen Charakteristika und persönlichen Präferenzen des Patienten ab.

Um in diesem Prozess sowohl von ärztlicher Seite als auch aus der Warte des Patienten das am besten geeignete Verfahren auszuwählen, wird eine Aufklärung sowohl beim Urologen (neben RPE und LDR-Brachytherapie auch zu der Strategie der Aktiven Überwachung bzw. der sekundären symptomorientierten Therapie Watchful Waiting) als auch beim Strahlentherapeuten (perkutane Strahlentherapie und HDR-Brachytherapie) empfohlen. Die Aufklärung sollte auch mögliche multimodale Therapiekonzepte umfassen. Der betroffene Patient wird so über Vor- und Nachteile der verschiedenen Verfahren umfassend informiert. Da die Wahl der lokalen Therapie häufig auch von den Präferenzen des/der aufklärenden Arztes/Ärztin abhängt [307,341], wird es als sinnvoll angesehen, über weitere Informationsmöglichkeiten aufzuklären. In Anerkennung der Tatsache, dass aus personellen und organisatorischen Gründen eine Doppelaufklärung nicht immer realisierbar ist, wurde ein abgeschwächter Empfehlungsgrad (B) ausgesprochen. Eine doppelte Aufklärung wird jedoch ausdrücklich als wünschenswert angesehen.

### Zu Empfehlung 6.6

Der Gesundheitszustand numerisch gleich alter Menschen variiert erheblich. Komorbiditäten sind ein Bereich, diese Heterogenität und ihre Auswirkungen auf das Überleben systematisch zu erfassen. Zu der systematischen Erfassung von Komorbiditäten stehen verschiedene Klassifikationen zur Verfügung.

Bisher sind in den verfügbaren Leitlinien wenige Empfehlungen zum praktischen Umgang mit Komorbiditätsklassifikationen zu finden [192,103,71]. Lediglich die Leitlinie der EAU nennt als Entscheidungshilfen für eine Prostatabiopsie den Charlson-Score und ASA-Klassifikation [71]. Orientiert an dieser Empfehlung wurden beide Klassifikationen in die S3-Leitlinie aufgenommen.

**Tabelle 9: Gewicht der zum Charlson-Score [342] beitragenden Begleiterkrankungen. Der Charlson-Score wird durch Addition der Punkte eines Patienten berechnet.**

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

Beide Klassifikationen liefern bei Prostatakarzinompatienten eigenständige prognostische Informationen hinsichtlich des Langzeitüberlebens über das kalendarische Alter hinaus [343,344]. Sie sind einfach anwendbar, weitverbreitet und bewerten zumindest teilweise unterschiedliche Aspekte des Gesundheitszustandes: der Charlson-Score [342] eine Liste von Begleiterkrankungen unterschiedlichen prognostischen Gewichtes (Tabelle 9) und die ASA-Klassifikation [345] die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes mit Fokus auf das perioperative Risiko (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) [345]**

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

Bei den relativ gesunden Kandidaten für eine radikale Prostatektomie liegt selbst bei Patienten von 65 Jahren oder älter die konkurrierende Sterblichkeit nach 10 Jahren in den ungünstigsten Klassen dieser Klassifikationen noch unter 50 % [346]. Das heißt, die mittlere weitere Lebenserwartung liegt auch in diesen Subgruppen über 10 Jahren, einem Limit, das häufig als Limit für eine kurative Therapie des Prostatakarzinoms genannt wird [71].

Die Assoziation einer Komorbiditätsklasse mit dem Überleben variiert stark je nachdem ob es sich um eine populationsbasierte Stichprobe (enthält alle Risiken), eine radikale Prostatektomie-Stichprobe (enthält vorwiegend gute Risiken) oder eine Strahlentherapie-Stichprobe (kann viele ungünstige Risiken enthalten) handelt. Für die Abgrenzung dieser jeweiligen Kohorten fehlen allgemein akzeptierte Kriterien. Deutlich wird das in den sehr großen Überlebensunterschieden zwischen operierten und bestrahlten Patienten in nominell identischen Risikoklassen eines Nomogramms von Walz und Mitarbeitern [343]. Was auf die Unzulänglichkeit des Nomogramms hinweist, in dem das Alter, die Komorbiditäten und die Therapie (radikale Prostatektomie vs. externe Bestrahlung) darüber hinaus aber keine anderen Variablen berücksichtigt sind. Komorbiditätsklassifikationen und dazugehörige Überlebensraten können daher zur Therapieentscheidungsfindung beim Prostatakarzinom nur unter Beachtung der zugrundeliegenden Patientenpopulationen herangezogen werden. Weiterhin sollten die steigende Lebenserwartung und eine mögliche Vorverlagerung der Diagnose (Lead-Time-Bias) in Betracht gezogen werden. Die weitere Lebenserwartung eines 65-jährigen Mannes erhöhte sich zwischen 1990/92 (früheres Bundesgebiet) und 2008/10 von 14,4 auf 17,3 Jahre [347]. Gleichzeitig ist durch die PSA-gestützte Früherkennung mit einer Vorverlagerung der Diagnose (Lead-Time-Bias) zu rechnen. Bei einem vierjährigen Screeningintervall ist mit einer Diagnosevorverlagerung um 11 Jahre zu rechnen [348]. Schlußfolgerungen aus älteren Patientenstichproben müssen daher mit Vorsicht auf heutige Patienten übertragen werden: die Tumoren sind zwar früher erkannt (und darum möglicherweise länger indolent), die weitere Lebenserwartung hat jedoch gleichzeitig zugenommen, wodurch bei ausbleibender kurativer Therapie die Zeit, die ein Tumor zur Progression hat, zunimmt. Dabei betrifft die Zunahme der Lebenserwartung vor allem Männer jenseits des 65. Lebensjahres [349,350].



## 6.2. Aktive Überwachung (Active Surveillance)

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, für die eine kurativ intendierte Behandlung in Frage kommt, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über Aktive Überwachung (Active Surveillance) informiert werden. (Kriterien für Aktive Überwachung siehe Empfehlung 6.8)	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [351]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung sollen folgende Parameter sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Wert <math>\leq 10</math> ng/ml;</li> <li>• Gleason-Score <math>\leq 6</math>;</li> <li>• cT1 und cT2a;</li> <li>• Tumor in <math>\leq 2</math> Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen;</li> <li>• <math>\leq 50</math> % Tumor pro Stanze.</li> </ul>	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte die Aktive Überwachung im Rahmen von Studien geprüft werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Bei der Indikationsstellung sollen Alter und Komorbidität berücksichtigt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [352-354]	
	Gesamtabstimmung: a) 88 %, b) 82 %, c) 95%	

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist danach 6-monatlich zu untersuchen. Eine Rebiopsie soll erfolgen (siehe b. und Text).	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>mit initialem MRT und systematischer plus ggf. gezielter Biopsie vor Einschluss in die Aktive Überwachung sollten eine Re-Biopsie mit erneutem MRT plus systematischer Biopsie nach 12 Monaten erhalten.</li> <li>ohne initiales MRT vor Einschluss in die Aktive Überwachung sollten eine MRT mit systematischer plus ggf. gezielter Biopsie innerhalb von 6 Monaten erhalten.</li> </ul>	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	c. Biopsien sollten danach in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate vorgenommen werden, später bei stabilem Befund alle drei Jahre.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

6.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn die Einschlusskriterien in einem Kriterium nicht mehr erfüllt sind, oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt, soll zu einer Beendigung der Aktiven Überwachung geraten werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 81 %	

6.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie („Watchful Waiting“) statt kurativer Behandlung soll bei Patienten erörtert werden, die eine mutmaßliche Lebenserwartung unter zehn Jahren haben.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [355-358]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

Nicht alle Männer, die im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom (PCa) entwickeln, müssen mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder Lebensqualität rechnen. Dies ist ein bekanntes Phänomen – Autopsiestudien haben schon vor Jahrzehnten gezeigt, dass die Zahl der „Karzinomträger“ um ein Vielfaches höher ist als die Zahl derer, die an einem PCa erkranken oder versterben [359].

In den letzten Jahren hat sich die PCa-Diagnostik entscheidend verändert, so dass viele Karzinome früher erkannt werden. Die Bestimmung des PSA-Werts wird häufiger angewendet. Außerdem werden zunehmend der Schwellenwert des PSA zur Biopsieindikation abgesenkt und die PSA-Dynamik sowie alterskorrelierte PSA-Grenzwerte und ausgedehntere Biopsieschemata zur Diagnostik eingesetzt. Weil dadurch die Gefahr der Überdiagnose besteht, erhöht sich die Rate vermeintlich kurativer Therapien. Von Überdiagnose spricht man, wenn Karzinome entdeckt werden, die den Patienten in seiner Lebenserwartung nicht bedrohen. Sie zu behandeln bedeutet eine Übertherapie. Ein hoher Anteil von Übertherapie ergibt sich v. a. durch die definitiven Therapien in der Gruppe der Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikos. In der europäischen Screening-Studie betrug der Anteil an Übertherapie gemessen nach neun Jahren Follow up 54 % [360]. Die Problematik der Überdiagnostik und Übertherapie muss deshalb verstärkt diskutiert und berücksichtigt werden [361].

Um das klinisch bedeutsame PCa von einem nicht bedeutsamen zu unterscheiden, sind mehrere Definitionen entwickelt und publiziert worden. Je nachdem, wie strikt die einzelnen Definitionen angewendet werden, finden sich vier bis 19 verschiedene Definitionen des „insignifikanten“ Prostatakarzinoms [80,362–368,281,369–386];“, [387]. Mit Ausnahme einer Publikation [387] basieren alle Definitionen auf der Arbeit von Stamey et al. von 1993 [384], die allein das Volumen als Kriterium für eine klinische Bedeutsamkeit des Tumors angeben. Gleason und Organbegrenzung sind später dazu gekommen und werden uneinheitlich verwendet (Volumen < 0,5 oder ≤ 0,5, Gleason < 7 oder Pattern 4/5, Bezeichnung ebenfalls uneinheitlich z. T. als „insignifikant“, z. T. als minimal signifikant etc.).

Separat zu den verschiedenen histologischen Definitionen eines klinisch nicht bedeutsamen Tumors gibt es „Vorhersageinstrumente“ für den histologischen Befund und die Prognose. Diese Instrumente enthalten variierende Parameter, mit Hilfe derer das Vorliegen eines nicht klinisch bedeutsamen PCa vorhergesagt werden soll. Die Zuverlässigkeit der einzelnen „Instrumente“ ist unterschiedlich – keines aber detektiert ein klinisch oder anatomisch nicht bedeutendes PCa prospektiv mit ausreichender Sicherheit. Dies ist auch das Fazit des aufwändigen systematischen Reviews von Harnden et al. (2008) [388], in dem alle verfügbaren Volumendefinitionen mit klinischen Verlaufsparemtern korreliert wurden (extrakapsuläres Wachstum, R1/2-Status nach RPE, PSA-Rezidiv nach RPE, PSA-Rezidiv nach perkutaner Strahlentherapie). Da Tumoren ohne Behandlungserfordernis bei Erstdiagnose nicht sicher bestimmt werden können, werden andere Strategien verfolgt, um die potentielle Übertherapie zu vermeiden. Die beiden dazu angewandten Ansätze werden im Folgenden besprochen.

**Tabelle 11: Studien zum Prostatakarzinom unter Aktiver Überwachung mit mindestens 5 Jahren medianer Nachbeobachtung und mindestens 90 Patienten**

Autor, Jahr, n	Med./ Follow up	Tumorcharakteristika	Tumorspezifisches Überleben	Gesamtüberleben	Anteil Progression
<b>Al Otaibi, 2008 [389]</b> n = 92 Prospektive Fallserie	6,33 Jahre	67 Jahre mittl. A. ≤ cT2a	100 %	97,8 %	36 % (34) 31 % Anteil def. Therapie 2,2 % Knochenmetastasen
<b>Khatami A. et al. 2007 [390]</b> n = 270 prospektive Subgruppe aus RCT	Mittl. 5,25 Jahre	Mittl. A. n.a. 87 % T1c, 12,6 % T2, 0,4 % T3, 97 % max. Gleason 6 3 % Gl. 3+4 Mittl. PSA 4,9	100 %	95,8 %	39 % (104) def. Therapie Anteil Progression n.a. 13 % Rezidiv
<b>Klotz L. et al. 2010 [354]</b> n = 450 prospektive Fallserie	7,8 Jahre	Mittl. A. 70,3 Jahre 18,9 % Intermediate Risk (85, PSA >15, Gleason 7, T3) 81,1 % Low Risk 18 % T2a 8 % T2b+c 0,9 % T3	98,8 % 5 Pat. an PCa verstorben, alle mit „Trigger“ 2 EBRT, 1 RPE, 2 Ablehnung def. Therapie 1 intermediate risk	78,6 %	25,11 % Anteil def. Therapie 30 % Anteil Rezidiv 13 % 5 Jahre rez.freies U nach Therapie 53 %
<b>Shappley W.V. et al. 2009 [391]</b> n=342 Registerstudie	7,8 Jahre	72,7 Jahre mittl. A. 63 % T1, 34 % T2, 2 % T3 70 % PSA bis 10, 30 % > 10 66,8 % Gleason bis 6,25 Gleason 7, 8,2 % Gl. 8	97,6 % 8 Pat. an PCa verstorben 3 low risk 4 intermediate risk	2,4 pro 1000 Personenjahre	n.a. Anteil def. Therapie 49 % Anteil Metastasen 5,8 %
<b>Sugimoto M. et al. 2010 [392]</b> n=134 prospektive Fallserie	5,1 Jahre	69,3 Jahre mittl. A. cT1cN0M0 Mittl. PSA 6,4 Max. Gleason 6 Max. Tumoranteil 50 % in 2 Stanzen	99,1 % 1 Pat. mit def. Therapie an PCa verstorben	98,2 %	33,3 % (39/117) Anteil def. Therapie 59,8 % Rezidiv 0,9 %

Die häufig routinemäßige Bestimmung des PSA-Wertes führt häufig zur Erkennung von Tumoren, bei denen bei Nichtbehandlung das gleiche tumorspezifische Überleben erreicht werden kann wie bei definitiver invasiver Therapie [357]. Das gilt insbesondere für ältere Patienten (> 65 Jahre). Das tumorspezifische Überleben der Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils ohne definitive Intervention ist sehr hoch [356,308].

Unter „Watchful Waiting“ wird beim Prostatakarzinom eine langfristige Beobachtung mit verzögerter palliative und symptomorientierte Therapie verstanden [71] (im Englischen auch: „deferred“ oder „symptom guided treatment“). Definitionsgemäß hat

demgegenüber Aktive Überwachung (Active Surveillance) bei ansonsten gesunden und für eine kurativ intendierte Therapie geeignete Patienten das Ziel die, rechtzeitige aktive Behandlung bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich Hinweise auf eine Progression ergeben oder der Patient diese wünscht [323]. Die im Falle einer Progression angestrebte Therapie ist kurativ intendiert [71]. Hierzu wird eine engmaschige Verlaufskontrolle mit festgelegten Progressionsparametern einschließlich Kontrollbiopsie vorgenommen. Ziel der aktiven Überwachung ist die Reduktion der Überbehandlung früher Tumorstadien ohne Senkung der Heilungsraten.

Zwei randomisierte Studien verglichen „Watchful Waiting“ mit einer radikalen Prostatektomie [306,308]. Allerdings handelte es sich im Kontrollarm beider Studien nicht um eine rein palliative symptomorientierte Therapie, sondern um eine Mischung aus „Watchful Waiting“ und (unstrukturierter) aktiver Überwachung, was sich in einer nicht unbeträchtlichen Rate an kurativ intendierten Therapien im Kontrollarm ablesen läßt.

Die Empfehlungen zu Aktiver Überwachung gründen sich auf Studien von begrenzter methodischer Qualität (ältere Studien z. T. retrospektiv, zum Teil kleine Fallzahlen, unterschiedliche Selektionskriterien und kurze Beobachtungszeiten). Neuere Studien sind in der Regel prospektiv und weisen mediane Nachbeobachtungszeiten zwischen 3,7 Jahren und 7,8 Jahren auf (siehe [Tabelle 11](#) und Evidenztabelle zur Leitlinie). Alle Studien weisen konsistent hohe tumorspezifische Überlebensraten auf (siehe [Tabelle 11](#)). Prospektiv randomisierte therapievergleichende Studien (PROTECT, START, PRIAS) werden erst 2023 beendet werden. Unterschiede im Gesamtüberleben können aufgrund der zu geringen Fallzahlen (ungenügende Power) nicht erwartet werden. Die defensiven Strategien im Umgang mit PCa-Patienten sind beratungs- und betreuungsintensiv. Eine Entscheidung für eine aktive Überwachung können nur Arzt und Patient gemeinsam in einem ausführlichen Gespräch fällen. Angeboten werden sollte auch das Einholen einer Zweiten Meinung.

In der Studie von Bill-Axelsson et al. (2011) [308], die Patienten mit tastbaren Tumoren und deutlich erhöhten PSA-Werten einschließt, war der tumorspezifische Tod in der Gruppe ohne Primärbehandlung nach 15 Jahren mit 6,1 % mehr Verstorbenen statistisch signifikant häufiger. Der Unterschied im Gesamtüberleben lag bei 6,6 % weniger zugunsten der Operation (46,1 % RPE vs. 52,7 % WW). Dieser Unterschied ist statistisch als absoluter Unterschied nicht signifikant, sondern nur als relativer Unterschied (relative Risikoreduktion 25 %). Bei Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein größerer Unterschied von 13,5 % (33,9 % RPE vs. 47,5 % WW). Patienten ab 65 Jahre profitierten in der Subgruppenanalyse weder im Hinblick auf das tumorspezifische, noch im Hinblick auf das Gesamtüberleben von der Operation.

In der PIVOT-Studie wurden viele Patienten eingeschlossen, die durch PSA-gestützte Früherkennung diagnostiziert wurden. In dieser Studie fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Beobachtung und RPE in Bezug auf prostatakarzinomspezifische Mortalität nach 10 Jahren (31 vs. 21 Fälle). In den Subgruppen fand sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben bei Patienten mit einem PSA-Wert < 10ng/ml (median 6; HR 1,03; 95 % KI: 0,79-1,35), jedoch ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben bei Patienten mit PSA >10ng/ml (median 15) zugunsten der RPE (relative Reduktion um 13,2%, HR 0,67; 95 % KI: 0,48-0,94). Es fand sich eine signifikante Verminderung der Inzidenz von Knochenmetastasen zugunsten der RPE: 17 (4,7 %) vs. 39 (10,6 %) unter Beobachtung (HR 0,40; 95 % KI: 0,22-0,70; p<0,001). Probleme der PIVOT-Studie sind unter anderem folgende: die lange Rekrutierungszeit, die unter der Ausgangsplanung

zurückgebliebene Fallzahl und die hohe konkurrierende Sterblichkeit mit über 30 % nach 10 Jahren (zum Vergleich siehe [393,394]).

In der auf einen Evidenzbericht gegründeten Stellungnahme des NIH zu Aktiver Überwachung wird diese als „viable option“ (= machbare, praktikable Option) für Patienten mit einem Tumor niedrigen Risikos bezeichnet [394]. Allerdings wird auch erheblicher Forschungsbedarf aufgezeigt. Neben der Verbesserung der Diagnosesicherheit durch weitere prädiktive Marker, optimalen Protokollen für Aktive Überwachung (im Hinblick auf Intensität/Invasivität der Überwachung und Erkennung einer Progression), Einfluss soziökonomischer und psychologischer Faktoren auf Verlauf und Entscheidungsprozesse) wird auch die Datenerhebung zur vergleichenden Wirksamkeit von Aktiver Überwachung mit sofortigen lokalen Therapien bei jungen Patienten mit langer Lebenserwartung thematisiert. Dieser Forschungsbedarf wird auch von der Leitliniengruppe gesehen.

### **Zu Empfehlung 6.7**

Bei einem lokal begrenzten PCa sollen Patienten, die für eine kurative Therapie in Frage kommen, über sofortige lokale Therapieoptionen wie radikale Prostatektomie (RPE) und perkutane Strahlentherapie (RT) sowie Brachytherapie (BRT) und über das Konzept der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) informiert werden. Eine Priorisierung von Aktiver Überwachung wird von einigen Leitliniengruppenmitgliedern unterstützt, von der überwiegenden Mehrheit der Leitliniengruppe jedoch nicht geteilt. Bei der Aufklärung soll die natürliche Prognose von Patienten mit niedrigem Risikoprofil den Ergebnissen der aktiven Behandlungsmethoden gegenübergestellt werden. Dies betrifft die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (z. B. notwendige Kontrollen, mögliche Vermeidung von Übertherapien), soweit bekannt. Thematisiert werden sollen explizit auch Rezidivraten bei kurativ intendierter Therapie sowie die bestehende Unsicherheit hinsichtlich der primären prognostischen Einschätzung der diagnostizierten Karzinome, die für jede Art der Primärtherapie/-strategie besteht. So sind die Raten an Under- und Overstaging bei low- und intermediate-risk-Tumoren mit ca. 20 % bis annähernd 50 % Prozent beschrieben [395–400]. Die unerwünschten Nebenwirkungen werden im Hintergrundtext zu Empfehlung 5.4 diskutiert.

In der randomisierten ProtecT-Studie (n = 1643) wurden als primäre Therapieoptionen Aktive Überwachung, radikale Prostatektomie und Strahlentherapie verglichen. Die Daten zur Mortalität nach 10 Jahren zeigen, dass der Großteil aller drei Gruppen am Leben war, das Prostatakrebs-spezifische Überleben betrug jeweils mindestens 98,8% und unterschied sich nicht signifikant. Die Inzidenz von Metastasen war dagegen in der Gruppe ohne primäre radikale Behandlung signifikant höher als in den Gruppen mit Prostatektomie oder Strahlentherapie (Aktive Überwachung - 33 Fälle, Prostatektomie - 13 Fälle, Strahlentherapie - 16 Fälle). Innerhalb der Beobachtungszeit der Studie erhielten 55% der Patienten aus dem Arm mit Aktiver Überwachung eine radikale Therapie. In der Publikation [351] werden keine Subgruppenanalysen vorgenommen. Die Studienpopulation bestand überwiegend aus Patienten mit geringem und zum Teil mit intermediärem Risikoprofil (10% der Patienten hatten einen initialen PSA-Wert von über 10 ng/ml; 77% hatten einen Gleason Score von 6, 21% einen GSC von 7, 2% einen GSC 8-10; 76% mit Tumorkategorie T1c, 24% mit T2).

Aus der indirekten Evidenz der Daten von Bill-Axelsson 2011 geht in Bezug auf Metastasen hervor, dass nach 15 Jahren 66,6 % der Patienten ohne sofortige Behandlung keinen Hinweis auf Fernmetastasen hatten. 21,4 % der Behandelten wiesen nach primärer operativer Therapie Fernmetastasen auf [308]. Von dem Expertengremium des NIH-Report werden keine weiteren RCT empfohlen, um Fragen zur Mortalität zu klären, sondern empfohlen, den Fokus zukünftiger Untersuchungen

auf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Morbidität unterschiedlicher Strategien der Aktiven Überwachung zu legen [401].

Die unerwünschten Wirkungen von Aktiver Überwachung (z. B. Biospiefolgen) sind bisher nicht ausreichend untersucht.

### Zu Empfehlung 6.8

Bevor mit einem Patienten über Aktive Überwachung gesprochen wird, ist zu prüfen, ob bei ihm die geeigneten Tumorcharakteristika vorliegen. Die in der Empfehlung genannten Einschlusskriterien entsprechen einem Expertenkonsens basierend auf den Arbeiten von Klotz und Bastian [354,353,352]: PSA  $\leq 10$  ng/ml, Gleason  $\leq 6$ , cT1 und cT2a, Tumor in  $\leq 2$  Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen,  $\leq 50$  % Tumor in einer Stanze.

Bei den in der Übersichtsarbeit [402] aufgeführten Studien zeigt sich, dass insgesamt keine einheitlichen Kriterien verwendet werden (u. a. auch: PSA-Wert  $< 15$  ng/ml (Royal Marsden Hospital), Gleason  $\leq 3+4$  (Royal Marsden), positiver Stenzen:  $\leq 33$  %,  $\leq 50$  %,  $\leq 2$ ,  $\leq 3$ , Tumorausdehnung pro Stanze  $\leq 50$ %,  $\leq 20$ %). Eine weitere Zusammenstellungen über die Einschlusskriterien findet sich bei Bul et al [70] und in der EAU-LL [71]. Eine Übersicht über die Kriterien für Aktive Überwachung aus elf Studien enthält Tabelle 3 des AHRQ-Berichts [307].

Der Einschluss von Gleason 6-Tumoren ist unbestritten und wird gleichermaßen als Kriterium in allen Studien gewählt. Die Begrifflichkeit „Krebs“ wird für diesen Tumor diskutiert [403]. Diese Diskussion aufgreifend, wurden die dazu vorhandenen Studien als Hinweise, nicht jedoch als abschließend validierte Evidenz eingeschätzt. Beispielfhaft sei hier die Arbeit von Ross et al. [404] dargestellt. Hier wurde eine Datenbank mit 14.123 Prostatektomiepräparaten von Patienten mit Gleason-Score  $\leq 6$  analysiert. Bei 22 Fällen wurden Lymphknotenmetastasen beschrieben, davon waren  $n = 19$  verfügbar für eine Reevaluation. Alle untersuchten Präparate wurden bei der Reevaluation höher eingestuft (GS 3+3 (tertiary pattern 4):  $n = 3$ ; GS 3+4:  $n = 12$ ; GS 4+3:  $n = 1$ ; GS 4+5:  $n = 1$ ). Da nur die Präparate mit dokumentierten Lymphknotenmetastasen und Gleason  $\leq 6$  analysiert wurden, wird die Studie als deutlicher Anhaltspunkt und nicht als harter „Beleg“ für das Nicht-Metastasieren von Gleason 6 gesehen.

Der beschriebene Karzinomanteil in den Stenzen wird von der Leitiniengruppe als relativ restriktiv gewertet, wenn nicht grundsätzlich 10-12 Stenzen durchgeführt werden (d. h. bei  $> 12$  Stenzen). Alternativ wurde deshalb in Anlehnung an das Protokoll der PREFERE-Studie [405] ein Karzinomanteil von  $\leq 30$  % als mögliche Option besprochen. Diskutiert wurde auch eine andere Gewichtung bei Multifokalität (z. B. Nachweis in allen vier Quadranten). In einer retrospektiven, exploratorischen Analyse einer Datenbank eines Krankenhauses bei Patienten nach Prostatektomie wurde eine höhere Zahl positiver Stenzen als akzeptabel eingeschätzt, wenn die übrigen Kriterien für low risk sprachen, da keine erhöhte Rate negativer pathologischer Befunde festgestellt wurde [406].

Weitere in den Serien verwendete Kriterien (u. a. PSA-Velocity, PSA-Density) werden noch nicht als ausreichend prospektiv untersucht angesehen, um empfohlen zu werden [407–409]. Auch für die DNA-Zytometrie stehen nach Ansicht der Autoren nicht genügend Daten zur Verfügung, um den Routine-Einsatz als prädiktiven Marker für eine aktive Therapie zu begründen. Informationen zur PSA-Doubling-Time (PSADT) liegen zum Zeitpunkt der Indikationsstellung meist nicht vor, deshalb ist dieser Parameter in der Routine auch nicht regelmäßig als Kriterium für die Indikation anwendbar.

### Sonderfälle

- Der PSA-Wert nach TURP muss entsprechend bewertet werden.
- Bei Patienten mit inzidentellen Prostatakarzinomen, die potentiell für eine Aktive Überwachung sind, sollte vor der Therapieentscheidung die tatsächliche Tumorausdehnung mittels einer kurzfristigen Kontrollbiopsie geprüft werden.
- winzige Tumoren, definiert als unifokale Tumoren < 1 mm werden von der Leitliniengruppe als nicht behandlungsbedürftig eingestuft

### **Aktive Überwachung bei Patienten mit Gleason 3+4 (7a):**

Sowohl die AUA-Leitlinie 2005 als auch die NICE-Leitlinie 2008 empfehlen, die Strategie Aktive Überwachung auch bei intermediärem Risiko mit den Patienten als Therapieoption zu diskutieren [192,103,410]. Im NIH-Report wird für diese Gruppe Forschungsbedarf festgestellt [401]. Die Erweiterung der Einschlusskriterien auf Gleason 3+4 (7a) entsprechend des Protokolls der PREFERE-Studie [405] wird von einigen Leitlinienmitgliedern befürwortet. Rationale hierfür ist, neben den Daten aus Serien, die Einschätzung, dass durch die Reklassifizierung des Gleason Scores (ISUP 2005 [411]) in ca. 30 % ein Upgrade von Gleason 6 auf Gleason 7a erfolgt. Die überwiegende Mehrheit der Leitliniengruppe hält Gleason 3+4 (7a) für nicht geeignet als Routineaufnahmekriterium für Aktive Überwachung aufgrund potentiell höherer Malignität und keinem sicheren Differenzierungskriterium hierfür. Eine Prüfung im Rahmen von Studien wird als erforderlich angesehen.

Folgende Daten liegen zu dieser Fragestellung vor:

In der kanadischen Kohortenstudie hatten von 450 Patienten unter Aktiver Überwachung 85 (18,9 %) einen Tumor mit intermediärem Risiko (Gleason 7 oder T3 oder PSA > 15 ng/ml). Davon blieben 49 ohne Progress unbehandelt und 36 wurden behandelt. Von den 36 Behandelten wurde ein Patient progredient [354].

Im Schwedischen Tumorregister wird die Gruppe mit niedrigem und intermediärem Risiko (Gleason ≤ 7, PSA bis 20 ng/ml, T2) unter Aktiver Überwachung gemeinsam ausgewertet und die tumorspezifische 10-Jahres-Mortalität mit 3,6 % angegeben [412].

Bei der PIVOT-Studie wurden u. a. die Subgruppen T1 vs. T2 und Gleason 6 vs. 7-10 (40 % low, 34 % intermediate und 21 % high risk) verglichen. Der Nutzen bei der Reduktion der PCa-bedingten Mortalität betrug 2,6 % über alle Risikogruppen und war nicht signifikant [306].

Die Ergebnisse der prospektiven Studien mit einer Nachbeobachtung von mindestens fünf Jahren zeigen bislang bei Anwendung von Aktiver Überwachung keine Unterschiede im Outcome von Patienten mit Gleason-Score 7 (mittleres Risiko) im Vergleich zu Gleason-Score 6 (siehe [Tabelle 11](#)).

### **Zu Empfehlung 6.9**

Die bei Aktiver Überwachung eingehaltenen Kontrollintervalle und Untersuchungen variieren in der Literatur [353]. Die vorliegende Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens.

Der regelmäßige Patientenkontakt und eine sorgfältige Tumorkontrolle sind bei einer Active-Surveillance-Strategie notwendig, weil eine Tumorprogression eintreten kann oder Patienten, ohne symptomatisch zu werden, eine Beratung zu einer kurativen Behandlung wünschen. In den verfügbaren Studien mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mindestens fünf Jahren wurden 30-59,8 % der Patienten aktiv therapiert



(siehe [413]). Der Anteil aktiver Therapien auf Wunsch der Patienten beträgt in den vorliegenden Studien 8 bis 17 % [354,392,414,415]. In der ProtecT-Studie mit 10 Jahren Follow-up wurden 54,8 % der Patienten im Monitoring-Arm im Lauf der Studie radikal behandelt [351].

Es ist unklar, ob die Veränderungen der Histologie im Verlauf auf ein Tumorwachstum, eine Entdifferenzierung oder eine Fehleinschätzung der Erstbiopsie beruhen. Deshalb ist eine Zweitbiopsie durchzuführen, um den Erstbefund zu kontrollieren. Der empfohlene Zeitabstand zum Beginn der Aktiven Überwachung richtet sich danach, ob vor der Entscheidung bereits eine MRT mit gezielter Biopsie erfolgte (zur MRT in der Primärdiagnostik siehe Empfehlungen 5.13, 5.14 und 5.18). Für Patienten mit initialem MRT und gezielter sowie systematischer Biopsie empfiehlt die Expertengruppe nach 12 Monaten eine erneute MRT-gestützte und systematische Rebiopsie (wiederum in Kombination mit MRT-Bildgebung). Die vorhandenen Daten zur MRT-gestützten Biopsie weisen auf eine niedrigere Rate an Misklassifikation hin, daher wird hier ein Zeitraum von einem Jahr als vertretbar angesehen. Bei Patienten, bei denen noch keine MRT durchgeführt wurde, wird eine Kombination aus MRT-gestützter und systematischer Rebiopsie zur Reduktion des Unterdiagnose-Risikos bereits innerhalb von 6 Monaten empfohlen, frühestens jedoch acht Wochen nach der Stanzbiopsie, um Biopsieartefakte zu minimieren. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad wurde gewählt, da für die unterschiedlichen Zeitintervalle keine direkten Vergleichsstudien vorliegen. Bei Studienkohorten unter Aktiver Überwachung mit kurzen Verlaufsbeobachtungen (Median Follow-up zwischen 1,8 und 3,9 Jahren) lag die mediane Zeit bis zur Behandlung zwischen 1,3 und 3,5 Jahren [413]. In einer Studie mit einer medianen Verlaufsbeobachtung von 6,8 Jahren fand die Hälfte aller Progressionen unter Aktiver Überwachung in den ersten 2 1/2 Jahren statt. [354]. In einer anderen Studie mussten bereits nach einem Jahr 21,5 % der Tumoren höher gestuft werden [70]. Diese Daten deuten auf eine unzureichende konventionelle Erstbiopsie hin. Bislang fehlt Evidenz zum Langzeitnutzen neuer Monitoring-Strategien in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte. Aus vergleichenden Kohorten gibt es Hinweise, dass die MRT die Wahrscheinlichkeit eines späteren Upgradings reduziert [182,184].

Im weiteren Verlauf der Aktiven Überwachung wird wie bisher empfohlen, in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate und danach, bei stabilem Befund, alle drei Jahre zu rebiopsieren. Die Evidenz zum Stellenwert der MRT im Rahmen des AS-Monitorings ist bislang unzureichend. Falls zuvor eine Läsion im MRT identifiziert wurde, bietet sich aus Sicht der Expertengruppe bei vorhandener Ausstattung der betreuenden Ärzte / des betreuenden Zentrums an, jährliche MRT-Kontrollen mit Re-Biopsien im Falle eines klinischen oder bildgebenden Befundprogresses durchzuführen. Bei unauffälliger MRT und stabilen klinischen Parametern dagegen sprechen sich die Autoren für ein Vorgehen analog zum PRIAS-Projekt mit erneuten MRT-Kontrollen und Re-Biopsien alle drei Jahre aus.

### **Zu Empfehlung 6.10**

Die Verdopplungszeit des PSA-Wertes dient zunehmend als Kriterium für die Indikationsstellung einer aktiven Therapie. Dabei zeigen die Literaturdaten keine konsistenten Daten: In einigen Analysen konnte eine statistisch signifikante Assoziation mit der Prognose nachgewiesen werden [354,390,352]. Bei kurzer Nachbeobachtungszeit konnte dieser Nachweis in den Arbeiten von Ross [416] und Kakehi nicht erbracht werden. Bereits eine Verdopplungszeit des PSA-Wertes von weniger als zwölf Jahren kann eine Progression signalisieren [417]; liegt sie unter 1,5 Jahren, wird der Tumor bei der Hälfte der Patienten innerhalb von sechs Monaten progredient [358].

Klotz et al. 2010 [354] konnten nach 7,8 Jahren eine statistisch signifikante Korrelation mit der Prognose bei einem Grenzwert von drei Jahren bestätigen. Entsprechend der Vorgehensweise von Klotz et al. wird deshalb eine therapeutische Intervention mit kurativer Zielsetzung als notwendig erachtet, wenn sich die Verdopplungszeit des PSA-Wertes auf unter drei Jahre verkürzt oder sich das Grading auf ein Gleason  $\geq 7$  (4+3) verschlechtert. Eine prospektive vergleichende Validierung der Grenzwerte steht aus.

Die PSA-Density erschien noch nicht ausreichend untersucht, um als Kriterium für Aktive Therapie aufgenommen zu werden [418]. Weitere Marker (PCa3, fPSA/PSA-Ratio) wurden hinsichtlich ihrer Eignung als Marker für eine aktive Therapie noch nicht ausgewertet.

### **Zu Empfehlung 6.11**

*Watchful Waiting* soll mit älteren Patienten erörtert werden, die möglicherweise nicht für eine kurative Behandlung in Frage kommen, weil sie eine höhere Komorbidität bzw. eine mutmaßliche Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren haben (in einer Studie < 15 Jahre). Die T-Kategorie ist wie der PSA-Wert beliebig, der Gleason-Score sollte  $\leq 7$  betragen [356–358]. Für den Zeitpunkt der verzögerten palliativen Intervention spielen nur die Tumorsymptome eine Rolle [323].

Die Bestimmung der Lebenserwartung entspricht einer Einschätzung, die gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden soll. Wenn für die Bestimmung der weiteren Lebenserwartung Komorbiditätsindizes herangezogen werden, so ist bei der Betrachtung der vorhergesagten Mortalitätsraten immer die Population zu beachten, in der der Index entwickelt bzw. validiert wurde. Die konkurrierende Sterblichkeit kann auch zwischen Kollektiven vergleichbarer Alters- und Komorbiditätsstruktur, bedingt durch eine vorangegangene Selektion, beträchtlich variieren. Ein allgemein anerkanntes Instrument zur Messung der Komorbidität beim Prostatakarzinom existiert bisher nicht. Am häufigsten wurde bisher der Charlson-Score zitiert (siehe auch Empfehlung 6.6).

Die „International Society of Geriatric Oncology“ (SIOG) empfiehlt nach systematischer Durchsicht der Literatur zur Festlegung der Lebenserwartung bei älteren Patienten die Erfassung von Komorbiditäten („Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics“), die Bestimmung des Grades der Abhängigkeit im täglichen Leben („Instrumental Activities of Daily Living“) und die Bewertung des Ernährungsstatus [419].

## 6.3. Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

### 6.3.1. Radikale Prostatektomie

6.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>1+</b>	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	
	Literatur: [340,103,192,420,421,351,308]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine prospektiv randomisierte Studie bei Patienten mit klinisch lokal begrenztem Tumor (T1b-T2 N0 M0), einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren gezeigt hat, dass die radikale Prostatektomie signifikant die Häufigkeit einer Progression der Erkrankung, das Risiko von Fernmetastasen, die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität gegenüber „Watchful Waiting“ senkt.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [340,192,308]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die radikale Prostatektomie sollte vor allem bei Prostatakarzinomen eingesetzt werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann.	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [422]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>2+</b> Exstirpation der Prostata  <b>4</b> Harnkontinenz und Erektionsfunktion	Zu den Zielen der radikalen Prostatektomie gehören neben der kompletten Exstirpation der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand der Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der Erektionsfunktion.	
Literatur: [422] (Exstirpation der Prostata); Harnkontinenz und Erektionsfunktion (Expertenkonsens)		
Gesamtabstimmung: 97 %		
6.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten sollen über die Möglichkeit und Grenzen einer potenterhaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [420] Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: 100 %		
6.17	Evidenzbasierte/s Empfehlung/Statement	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die radikale Prostatektomie soll nur unter Leitung eines erfahrenen Operateurs durchgeführt werden.	
<b>Statement</b>	b. Dies beinhaltet die Durchführung von mindestens 50 Prostatektomien in einer Einrichtung pro Jahr sowie mindestens 25 pro Operateur pro Jahr sowie ein entsprechendes Ausbildungsprogramm.	
Level of Evidence a. <b>2++</b>  b. <b>4</b>	Literatur: [423,424] Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: 91 %		

### Hintergrundinformationen

Zur Durchführung einer radikalen Prostatektomie kommen folgende Operationsverfahren bzw. operativen Zugänge in Betracht:

- retropubisch;
- perineal;
- laparoskopisch (intra- oder extraperitoneal);
- Roboter-assistiert laparoskopisch (intra- oder extraperitoneal).

Die Daten, die zum Vergleich dieser operativen Verfahren bzw. Zugangswege vorliegen, sind begrenzt; es handelt sich um nichtrandomisierte, vergleichende Studien, wobei in den meisten Fällen historische Kollektive (retrospektive Studien) herangezogen wurden. Darüber hinaus sind Schlussfolgerungen für wichtige Ergebnisparameter wie rezidivfreies und/oder tumorspezifisches Überleben, Kontinenz- und Potenzraten für die laparoskopische und Roboter-assistierte Prostatektomie durch a.) kurze Nachbeobachtungszeiten b.) Unterschiede in der Nachbeobachtung zwischen offenen und laparoskopischen Verfahren und c.) fehlende Standardisierung erschwert (systematische Übersicht bei [425]).

Unter den genannten Einschränkungen finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass (in erfahrenen Händen) die verschiedenen Zugangswege vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Komplikationsraten, Tumorkontrolle (positive Absetzungsränder) und Kontinenz- bzw. Potenzraten liefern [423,425].

Potenzielle Vorteile des perinealen Zugangs sind geringere Invasivität und geringerer Blutverlust als beim retropubischen Vorgehen. Mögliche Nachteile sind: a.) die Notwendigkeit eines separaten (laparoskopischen) Zugangs, falls eine pelvine Lymphknotendissektion erfolgen soll b.) große Prostatae müssen gelegentlich intrakorporal geteilt werden, um sie entfernen zu können [6] c.) eine erhöhte Rate an Stuhlinkontinenz (Übersicht bei [426]).

Der intraoperative Blutverlust und die Transfusionsrate sind beim laparoskopischen (einschließlich Roboter-assistierten) Vorgehen geringer. Weitere potenzielle Vorteile gegenüber der retropubischen Prostatektomie sind: a.) Geringerer perioperativer Schmerzmittelbedarf, b.) kürzere Krankenhausverweildauer, c.) kürzere Katheterverweildauer. Mögliche Nachteile sind: a.) längere Operationszeit b.) längere Lernkurve [425].

Vergleichende Studien liefern Hinweise darauf, dass Potenz- und Kontinenzergebnisse beim rein laparoskopischen Vorgehen möglicherweise schlechter sind als bei der retropubischen bzw. perinealen Prostatektomie [427,428]. In Übereinstimmung damit zeigt eine aktuelle randomisierte Studie mit 128 Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse bezüglich der Wiedererlangung der Potenz nach laparoskopischer gegenüber einer Roboter-assistierten laparoskopischen radikalen Prostatektomie [429].

Morbidität und Mortalität sind nach der EAU-Leitlinie 2011 zusammengefasst [420].

**Tabelle 12: Morbidität und Mortalität nach radikaler Prostatektomie**

Komplikation	Inzidenz (%)
Perioperativer Tod	0-2,1
Therapierelevante Blutung (= major bleeding)	1,0-11,5
Rektale Verletzung	0-5,4
Tiefe Beinvenenthrombose	0-8,3
Lungenembolie	0,8-7,7
Lymphozele	1,0-3,0
Urin-Leckage, Fistel	0,3-15,4
Geringgradige Belastungsinkontinenz	4,0-50,0
Hochgradige Belastungsinkontinenz	0-15,4
Erektile Dysfunktion	29,0-100,0
Blasenhalsobstruktion	0,5-14,6
Ureterobstruktion	0-0,7
Urethrastriktur	2,0-9,0

#### Zu Statement 6.12 und Empfehlung 6.13

In einer prospektiven, randomisierten Studie [421,340,308] konnte bei einer medianen Nachbeobachtung von inzwischen 15 Jahren gezeigt werden, dass die radikale Prostatektomie die Häufigkeit einer lokalen Tumorprogression und von Fernmetastasen sowie die erkrankungsspezifische Mortalität gegenüber einer Watchful-Waiting-Strategie bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren und klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1b-T2 N0 M0, PSA-Wert unter 50 ng/ml) statistisch signifikant senkt. Eine statistisch signifikante Senkung der Gesamtmortalität (46,1 % vs. 52,7 %) konnte nach medianer Nachbeobachtung von 12,8 Jahren gezeigt werden. In einer (nicht im Protokoll spezifizierten) Subgruppenanalyse dieser Studie sind die Effekte bzgl. Gesamtmortalität, prostatakarzinomspezifischer Mortalität und Rate an Fernmetastasen nur in der Gruppe der Männer unter 65 Jahren statistisch signifikant [308]. In dieser Gruppe wird eine absolute Reduktion der Gesamtmortalität um 13,5 % erreicht. In der Gruppe der Männer ab 65 Jahren wird für keinen der drei Endpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der RPE erreicht. Die Anzahl operierter Patienten, die erforderlich ist, um einen Todesfall zu verhindern (Number needed to treat) wird für die Gesamtgruppe mit n = 15 und für Patienten unter 65 Jahren mit n=7 angegeben.

Eine weitere Subgruppenauswertung für Patienten mit low-risk-Parametern (124 in RPE Gruppe, 139 in WW Gruppe, PSA-Wert max. 10 ng/ml, Gleason Score max. 6 oder WHO Grad 1 bei lediglich zytologischem Nachweis) zeigte in der Auswertung nach 12,8 Jahren ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten mit RPE hinsichtlich des Gesamtüberlebens (42 vs. 68 Todesfälle – 13,2 %, NNT 8), und des Anteils an Patienten mit Fernmetastasen (-11,4 % [95 % KI 2,6-20,2], RR 0,43 p=0,008), jedoch nicht hinsichtlich des prostatakarzinomspezifischen Überlebens [308].

Das Patientenkollektiv der Bill-Axelson-Studie weist sowohl Tumoren des niedrigen, mittleren als auch hohen Risikos für ein Therapieversagen bzw. eine Progression auf. Eine Stratifizierung nach Risikogruppen im Sinne der D'Amico-Klassifikation erfolgte in dem RCT von Bill-Axelson nicht.

Zum Vergleich der primären Therapieoptionen Aktive Überwachung, radikale Prostatektomie und Strahlentherapie liegen 10-Jahres-Daten aus der randomisierten ProtecT-Studie (n = 1643) vor. Die Ergebnisse zur Mortalität zeigen, dass der Großteil aller drei Gruppen nach 10 Jahren am Leben war, das Prostatakrebs-spezifische Überleben betrug jeweils mindestens 98,8% und unterschied sich nicht signifikant. Die Inzidenz von Metastasen war dagegen in der Gruppe ohne primäre radikale Behandlung signifikant höher als in den Gruppen mit Prostatektomie oder Strahlentherapie (Aktive Überwachung - 33 Fälle, Prostatektomie - 13 Fälle, Strahlentherapie - 16 Fälle). In der Publikation [351] werden keine Subgruppenanalysen vorgenommen. Die Studienpopulation bestand überwiegend aus Patienten mit geringem und zum Teil mit intermediärem Risikoprofil (10% der Patienten hatten einen initialen PSA-Wert von über 10 ng/ml; 77% hatten einen Gleason Score von 6, 21% einen GSC von 7, 2% einen GSC 8-10; 76% mit Tumorkategorie T1c, 24% mit T2). Somit können für Patienten mit geringem und intermediärem Risikoprofil die primären Therapieoptionen hinsichtlich des Mortalitätsendpunkts als gleichwertig betrachtet werden, Für Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils gibt es dagegen zum Vergleich der Therapieoptionen bislang keine Daten aus randomisierten Studien.

#### **Zu Empfehlung 6.14 und Statement 6.15**

Das Ziel der radikalen Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist die Heilung des Patienten (Tumorfreiheit bis zum Lebensende) unter Erhalt der Harnkontinenz und der erektilen Funktion. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom führt die vollständige Entfernung der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern zur Heilung, sofern zum Zeitpunkt der Operation keine (Mikro-) Metastasierung vorliegt. Der histologische Nachweis von Tumorgewebe im Absetzungsrand (R1) ist mit einer erhöhten Rate an Tumorrezidiven verbunden [422]. Damit ist die vollständige Exstirpation der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern das Ziel der operativen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

Die Empfehlung erfolgt auch in Anlehnung an die Kriterien für die Zertifizierung von Prostatakarzinomzentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft. Letztere betrachtet die Rate an Resektion mit tumorfreiem Randsaum (stadienabhängig) als Qualitätsindikator (Kriterienkatalog für Prostatakarzinomzentren der Deutschen Krebsgesellschaft).

Zu den Zielen der radikalen Prostatektomie gehört außerdem der Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der erektilen Funktion. Diese Parameter sind weitere Qualitätsindikatoren der radikalen Prostatektomie. Eine Analyse dieser Parameter am Kollektiv der „Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4“ zeigt signifikant schlechtere Kontinenz- und Potenzraten nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zur Watchful-Waiting-Gruppe [427]. Die in

dieser Studie erreichten funktionellen Ergebnisse entsprechen allerdings nicht mehr dem Standard in aktuell publizierten Kohortenstudien [430,431].

#### **Zu Empfehlung 6.16**

Vor Durchführung einer radikalen Prostatektomie muss anhand der Tumorparameter abgewogen werden, ob ein ein- oder beidseitig nerverhaltendes operatives Vorgehen das Risiko für eine R1-Resektion erhöht. Patienten sollten über die Möglichkeit einer potenziellerhaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden. Von einem nerverhaltenden operativen Vorgehen soll bei hohem Risiko für eine daraus resultierende R1-Resektion ggf. abgeraten werden. Es sollte jedoch der Entscheidung des Patienten überlassen bleiben, welches Risiko für eine R1-Resektion er für ein potenziellerhaltendes Vorgehen in Kauf nimmt.

Im Gegensatz dazu legen die EAU Guidelines folgende „klare Kontraindikationen“ für ein nerverhaltendes Vorgehen fest: hohes Risiko für extrakapsuläres Wachstums, d. h. cT3, cT2c, Gleason-Score >7 oder mehr als eine positive Biopsie mit Gleason-Score  $\geq 7$  auf der ipsilateralen Seite [420].

#### **Zu Empfehlung 6.17**

Retrospektive Untersuchungen zur perioperativen Morbidität und Mortalität, die die Zahl von radikalen Prostatektomien pro Operateur und Krankenhaus als Einflussgröße untersucht haben, ergaben folgendes Ergebnis: Die Rate der kurz- und langfristigen Komplikationen sowie die perioperative Mortalität sind geringer, wenn die Operation in Zentren mit einem hohen Aufkommen radikaler Prostatektomien bzw. durch entsprechend erfahrene Operateure („high volume“) durchgeführt wird [423,424,432,433].

Aufgrund der unterschiedlichen statistischen Ansätze kann eine klare Definition von Krankenhäusern und Operateuren mit „hohem“ bzw. „geringem“ Volumen nicht gegeben werden. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich in einigen Untersuchungen durch den Vergleich von der Kategorie mit dem höchsten gegenüber dem kleinsten Volumen (z. B. höchste vs. erste Decentile/Quartile). Ob ein erfahrener Operateur und das Krankenhausvolumen voneinander unabhängige Parameter sind, erscheint unklar.

Für die Zertifizierung von Prostatakarzinomzentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft wurden Mindestzahlen von 100 durchgeführten Prostatektomien pro „Prostata-Operateur“, 25 Prostatektomien pro Operateur pro Jahr und 50 (Erstzertifizierung) bzw. 75 Prostatektomien pro Krankenhaus pro Jahr festgelegt. Damit werden die Zahlen der aktuell verfügbaren Literatur in Bezug auf die jährlich pro Operateur durchzuführenden Prostatektomien eher unterschritten. Da sich für die Festlegung einer festen Zahl in der Literatur keine Evidenz findet, Mindestmengen aber sowohl von Patientenvertretern als auch von den Experten der Leitliniengruppe als notwendiges Mittel zur Qualitätssicherung angesehen werden, wurde im Konsens die beschriebene Untergrenze von 50 Prostatektomien in einer Einrichtung pro Jahr sowie mindestens 25 pro Operateur pro Jahr in Zusammenhang mit einem entsprechenden Ausbildungsprogramm erarbeitet.



### 6.3.2. Perkutane Strahlentherapie

<b>6.18</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Level of Evidence - niedriges und mittleres Risiko:  <b>1+</b> - hohes Risiko: <b>2+</b>	Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	
	Literatur: niedriges und mittleres Risikoprofil: [351]; hohes Risikoprofil: [434]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	
<b>6.19</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2018</b>
Empfehlungsgrad  <b>A</b>	Die perkutane Dosis-eskalierte Strahlentherapie soll in IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT) durchgeführt werden.	
Level of Evidence IMRT:  <b>2(+/-)</b> IGRT:  <b>2-</b>	Literatur IMRT: [435,436] Literatur IGRT: [437-440]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>6.20</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad  <b>A</b>	Patienten mit Prostatakarzinom aller Risikogruppen sollen bei Verwendung einer Standardfraktionierung mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy bestrahlt werden.	
Level of Evidence  <b>1++</b>	Literatur: [434,441-450]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.21	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>1+</b>	Der Stellenwert der moderat hypofraktionierten Strahlentherapie ist trotz zahlreicher abgeschlossener Phase-III-Studien nicht abschließend geklärt, da insgesamt keine ausreichend langen Nachbeobachtungszeiten vorliegen.	
	Literatur: [451-456]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	
6.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie kann unter folgenden Bedingungen erwogen werden: - Durchführung mit moderner Technik (IMRT + IGRT) - Fraktionierungsschema entsprechend der Phase-3-Studien, die Nichtunterlegenheit in Effektivität und Spättoxizität gezeigt haben. - Information des Patienten über die möglicherweise erhöhte urogenitale Spättoxizität.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei jeder Bestrahlung mit IGRT erfolgen.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie in der postoperativen Situation (adjuvante und Salvage-RT) soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflussgebiete soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	e. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom nicht eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	f. Die extreme Hypofraktionierung soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	
Level of Evidence a: 1+ b bis f: 4	Literatur: [451-453,455,455,456] Expertenkonsens Expertenkonsens basierend auf [457,458] Expertenkonsens Expertenkonsens Expertenkonsens basierend auf [459]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.23	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>4</b>	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils ist nicht geklärt.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [460-462]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.24	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Level of Evidence <b>2+</b>	Es besteht kein Hinweis auf einen Patienten-relevanten Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur hochkonformalen Photonentherapie (IMRT) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom.	
	Literatur: [463-471]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom kann sehr günstig verlaufen und während der Lebenszeit des Patienten nicht zu Symptomen führen, es kann sich aber auch sehr aggressiv verhalten.

Ob ein lokal begrenztes Prostatakarzinom behandelt werden soll oder nicht, ist von verschiedenen Prognosefaktoren abhängig. Hierzu zählen neben der klinischen Untersuchung der PSA-Wert und der Gleason-Score. Mit Hilfe dieser Faktoren kann das Prostatakarzinom in drei Risikogruppen eingeteilt werden (nach [192,193]):

- niedriges Risiko = PSA-Wert < 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie ≤ 2a;
- intermediäres (mittleres) Risiko = PSA-Wert > 10-20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b;
- hohes Risiko = PSA-Wert > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c.

Im Folgenden wird jeweils auf diese Risikoeinteilung Bezug genommen.

### Zu Statement 6.18

In der randomisierten ProtecT-Studie (n = 1643) wurden als primäre Therapieoptionen Aktive Überwachung, radikale Prostatektomie und Strahlentherapie verglichen. Die Daten zur Mortalität nach 10 Jahren zeigen, dass der Großteil aller drei Gruppen am Leben war, das Prostatakrebs-spezifische Überleben betrug jeweils mindestens 98,8% und unterschied sich nicht signifikant. Die Inzidenz von Metastasen war dagegen in der Gruppe ohne primäre radikale Behandlung signifikant höher als in den Gruppen mit Prostatektomie oder Strahlentherapie (Aktive Überwachung - 33 Fälle, Prostatektomie - 13 Fälle, Strahlentherapie - 16 Fälle). In der Publikation [351] werden keine Subgruppenanalysen vorgenommen. Die Studienpopulation bestand überwiegend aus Patienten mit geringem und zum Teil mit intermediärem Risikoprofil (10% der Patienten hatten einen initialen PSA-Wert von über 10 ng/ml; 77% hatten einen Gleason Score von 6, 21% einen GSC von 7, 2% einen GSC 8-10; 76% mit

Tumorkategorie T1c, 24% mit T2). Somit können für Patienten mit geringem und intermediärem Risikoprofil die primären Therapieoptionen hinsichtlich des Mortalitätsendpunkts als gleichwertig betrachtet werden. Für Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils gibt es dagegen zum Vergleich der Therapieoptionen bislang keine Daten aus randomisierten Studien. Die retrospektive Kohortenstudie von Kupelian et al. [434] fand in Subgruppenauswertungen sowohl für favourable als auch unfavourable risk keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieoptionen (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie mit  $\geq 72$  Gy, LDR-Brachytherapie und LDR-Brachytherapie + perkutane Strahlentherapie) hinsichtlich des Endpunkts biochemisches Rückfall-freies Überleben.

Zu den unerwünschten Wirkungen und Folgen der Primärtherapien siehe Hintergrundtext Empfehlung 6.4.

### **Zu Empfehlung 6.19**

Für die Intensitäts-modulierte Strahlentherapie (IMRT) liegen zwei systematische Übersichtsarbeiten vor, in denen die Wirksamkeit und insbesondere auch die Nebenwirkungen mit denen der 3D-konformalen Bestrahlung verglichen werden [435,436]. Während die Daten zur Wirksamkeit keine deutlichen Unterschiede zeigen, findet insbesondere die jüngere, umfangreichere Übersichtsarbeit signifikant reduzierte relative Risiken für frühe und späte gastrointestinale Nebenwirkungen (ebenso für späte rektale Blutungen). Bei gleicher Strahlendosis besteht mit IMRT im Gegensatz zur 3D-CRT somit die Aussicht auf reduzierte Toxizität und macht die IMRT-Technik zur empfohlenen Bestrahlungsmodalität.

Zur bildgeführten Strahlentherapie (IGRT) sind derzeit lediglich Daten aus retrospektiven Studien mit indirekten Vergleichen aus nicht parallel behandelten Kohorten verfügbar. Lediglich eine Analyse [437] zeigt Vergleiche von mit bzw. ohne IGRT behandelten Gruppen, drei weitere Analysen vergleichen IGRT mit der älteren 3D-CRT-Technik [439,438,440]. Die gezeigten Daten liefern Hinweise auf eine zusätzliche Reduktion von Nebenwirkungen durch bildgeführte Techniken. Trotz der eher schwachen Datenlage zur IGRT sprechen die Autoren daher eine starke Empfehlung zum kombinierten Einsatz von IMRT und IGRT aus, da hierdurch eine Reduktion der Dosis an Risikoorganen möglich ist [472].

### **Zu Empfehlung 6.20**

In randomisierten Phase-III-Studien zum Effekt einer Erhöhung der Gesamtdosis einer 3D-konformalen Strahlentherapie konnte ein signifikanter Vorteil der Dosisescalation hinsichtlich des biochemisch und klinisch progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden [443,444,441,442,446,473]. Gleichzeitig wurde in einigen Studien ein Unterschied der gastrointestinalen und urogenitalen Akut- und Spättoxizität zuungunsten der höheren Strahlendosis gefunden [443,444,473]. In der Metaanalyse aller RCTs zur Dosisescalation von Viani et al. 2009 waren die gastrointestinalen Spättoxizitäten signifikant erhöht, während die urogenitalen Spättoxizitäten nicht signifikant erhöht waren [446]. Auswertungen eines deutsch-österreichischen Registers zufolge beträgt die Rate an gastrointestinalen Spättoxizitäten  $\geq$  Grad 2 (EORTC/RTOG) bei einer Strahlentherapie mit 74 Gy 30 % nach fünf Jahren. Die entsprechenden Raten an urogenitalen Spättoxizitäten betragen 34 % [474]. Der Empfehlungsgrad B (sollte) wurde gewählt, da bezüglich anderer Endpunkte, wie dem Auftreten von Fernmetastasen, dem krankheitsspezifischen Überleben oder dem Gesamtüberleben, bisher keine gesicherten (einheitlichen) Daten für einen Vorteil der Dosisescalation vorliegen.

Die in den Studien untersuchten Dosen betragen mindestens 74 Gy gegenüber einer Standarddosierung von 64 bis < 72 Gy. Da aufgrund der Daten die erforderliche Dosis für das Erreichen eines besseren biochemisch-rezidivfreien Überlebens nicht exakt definiert werden kann, wurde für die Empfehlung ein Dosiskorridor formuliert.

Die Standardeinzeldosis der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms beträgt 1,8 Gy bis 2,0 Gy. Diese Einzeldosen wurden in allen randomisierten Phase-3-Studien zur Dosisescalation sowie zur kombinierten Strahlentherapie in Verbindung mit einer Hormonentzugstherapie und in den großen Phase-3-Studien zur Hypofraktionierung [451–453,455,455,456] als Vergleichstherapie eingesetzt.

#### **Zu Statement 6.21**

Im Gegensatz zur Standardfraktionierung entspricht die hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie einer Behandlung mit höherer Einzeldosis, geringerer Gesamtdosis und erheblich verkürzter Behandlungsdauer. Trotz Evidenz für Nichtunterlegenheit der Hypofraktionierung aus mehreren, teils großen randomisierten kontrollierten Studien wird die Datenlage derzeit als nicht ausreichend beurteilt: Zum einen wurden in den hypofraktionierten Behandlungsarmen unterschiedliche Einzel- und Gesamtdosierungen eingesetzt, die nicht direkt miteinander vergleichbar sind, und teils inkonsistente Ergebnisse erbrachten (s. Erläuterungen zu Empfehlung 6.22 und Tabelle 13). Die Nachbeobachtungszeiten, die im Maximum bei ca. 70 Monaten liegen, reichen zudem noch nicht aus, um das potenzielle Risiko von behandlungsinduzierten Spätschäden abschließend zu beurteilen.

#### **Zu Empfehlung 6.22**

Bis zum Zeitpunkt der systematischen Recherche waren die Effektivität- und Toxizitäts-Daten nach einem Follow-up von mindestens 5 Jahren aus drei RCT mit jeweils ca. 400 bis >1.000 Patienten pro konventionellem und hypofraktioniertem Bestrahlungsschema publiziert [451–453,455,455,456]. Diese Studien setzten ähnliche Schemata zur konventionellen Bestrahlung ein, wohingegen sich die Dosen und Anzahl der Fraktionen deutlich unterschieden. Für drei von vier untersuchten hypofraktionierten Varianten wurde hinsichtlich der Endpunkte Progressions-freies bzw. Krankheits-freies bzw. Rückfall-freies Überleben (jeweils nach 5 Jahren) die Nichtunterlegenheit gezeigt. Gleichzeitig wurden in jeder der Studien entweder vermehrt frühe gastrointestinale bzw. späte urogenitale und / oder gastrointestinale Toxizitäten berichtet. In den Studien wurden Patienten mit einem medianen Alter von 67 bzw. 69 bzw. 71 Jahren behandelt, die körperlich nicht oder kaum beeinträchtigt waren.

**Tabelle 13: Ergebnisse der drei großen RCT zur Hypofraktionierung**

Studie	Patienten	follow-up	Bestrahlung	Nutzen	Schaden ( $\geq G2$ )
CHHiP	1.074 bzw. 1.077 vs. 1.065	62 mo.	3,0 Gy x20 F./4,0w bzw. 3,0 Gy x19 F./3,8w vs. 2,0 Gy x37 F./7,8w	PFS: 90,6% bzw. 85,9% vs. 88,3% [n.s.]	akut: $p < 0,0001$ je 38% vs. 25% spät: nicht signifikant
RTOG 0415	550 vs. 542	70 mo.	2,5 Gy x28 F./5,6w vs. 1,8 Gy x41 F./8,2w	DFS: 86,3% vs. 85,3% [n.s.]	akut: nicht signifikant spät: $p=0,05$ bzw. $p=0,09$ GI: 18,3% vs. 11,4% GU: 26,2% vs. 20,5%
HYPRO	407 vs. 397	60 mo.	3,4 Gy x19 F./6,5w vs. 2,0 Gy x39 F./8,0w	RFS: 80,5% vs. 77,1% [n.s.]	akut: nicht signifikant spät: $\geq G2$ GI und GU n.s. $\geq G3$ GU $p=0,02$ 19,0% vs. 12,9%

PFS: Progressionsfreies Überleben; DFS: Krankheitsfreies Überleben; RFS: Rückfallfreies Überleben. Schaden / Toxizität akut: bis 120d, spät: 5 Jahre (CHHiP, RTOG) bzw. 3 Jahre (HYPRO)

Angesichts der bisherigen Unsicherheit bezüglich urogenitaler Spätfolgen einerseits und des ggf. patientenrelevanten Nutzens in Bezug auf die verkürzte Behandlungsdauer andererseits kann derzeit nur eine offene Empfehlung für die Hypofraktionierung ausgesprochen werden. Patienten, die sich nach entsprechender Aufklärung für eine hypofraktionierte Strahlentherapie entscheiden, sollen mit einer Dosierungsvariante behandelt werden, für die Nichtunterlegenheit gezeigt wurde – vergleiche Tabelle 13 – und gleichzeitig das individuell geringste Risiko für Nebenwirkungen zu erwarten ist.

In speziellen Situationen ist die Datenlage noch weniger deutlich, diese umfassen die hypofraktionierte Bestrahlung in der postoperativen Situation, die pelvinen Lymphabflussgebiete, sowie das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. Hieraus ergeben sich die Empfehlungen 6.22 c-f: in diesen Fällen soll die hypofraktionierte Bestrahlung nur innerhalb kontrollierter Studien bzw. nicht durchgeführt werden. Für die extreme Hypofraktionierung ( $>4$  Gy pro Fraktion) konnten bislang nur Daten aus nichtrandomisierten, prospektiven Kohorten identifiziert werden, die laut systematischer Übersichtsarbeit [459] zwar auf eine gute Effektivität hinsichtlich Kontrolle eines biochemischen Rezidivs ( $>90\%$  nach 2-5 Jahren) hinweisen, jedoch verstärkt schwerwiegende GU- und GI-Toxizitäten berichten.

### Zu Statement 6.23

Ob die zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege für Patienten mit Prostatakarzinom gegenüber der alleinigen Bestrahlung der Prostata von Nutzen ist, wurde bisher in 4 RCTs untersucht [475,460,476,461].

In keiner der Untersuchungen zeigte sich eine signifikante Verbesserungen relevanter Endpunkte (Gesamtüberleben, biochemische Kontrolle, krankheitsspezifisches Überleben usw.) durch eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege. In den vier Studien waren insgesamt 2.695 Patienten randomisiert. Hierbei ist zu beachten, dass die Studie der RTOG 75-06 [475] zwischen einer pelvinen Bestrahlung und einer

zusätzlichen paraaortalen Bestrahlung randomisierte, eine Technik, die heute nicht mehr angewandt wird und auch sonst hinsichtlich Diagnostik und Therapie heutigen Standards nicht entsprach.

In der GETUG-Studie wurden 446 Patienten der Tumorkategorien cT1b bis cT3 randomisiert. 51 % der Patienten hatten ein niedriges und 49 % ein mittleres oder hohes Risiko für einen okkulten Lymphknotenbefall (keine histologische Sicherung). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 42 Monaten zeigte sich für keine der Risikogruppen ein Vorteil durch die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege [460].

In der vierarmigen RTOG-Studie wurde eine neoadjuvante oder adjuvante hormonablativ Therapie jeweils mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege plus Prostatabestrahlung oder einer alleinigen Prostatabestrahlung bei Patienten mit hohem Risiko für einen Lymphknotenbefall (> 15 %, keine histologische Sicherung angegeben) verglichen [461]. Die Studie zeigt nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,6 Jahren inkonsistente Ergebnisse, die auf unerwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der hormonablativen Therapie und der Art der Bestrahlung zurückgeführt werden [461,462]. Die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege war nur in Kombination mit einer neoadjuvanten Hormonentzugstherapie effektiv, in dieser Sequenz konnte in einer vom Design der Studie jedoch nicht geplanten Analyse ein Vorteil im progressionsfreien Überleben gegenüber den anderen Armen der Studie gezeigt werden. (siehe Fig 7. bei Lawton 2007 und Diskussion bei Morikawa [461,462]).

In der RTOG-Studie war das Risiko einer höhergradigen Spättoxizität (> Grade 3) bei neoadjuvanter Hormonentzugstherapie und zusätzlicher pelviner Bestrahlung signifikant größer gegenüber der neoadjuvanter Hormonentzugstherapie und alleiniger Bestrahlung der Prostata (4 % vs. 1%). In den Studienarmen mit adjuvanter Hormonentzugstherapie wurde kein entsprechender Effekt beobachtet (2% vs. 2%). Sowohl in der GETUG als auch in der RTOG-Studie waren Patienten mit lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen (GETUG: 74 % bzw. 26 %; RTOG: 32 % bzw. 68 %) [460,461]. In der Studie von Asbell [476] wurden ausschließlich Patienten mit cT1 oder cT2 Tumoren über einen Zeitraum von median 12 Jahren nachbeobachtet.

Das Thema Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege wird in den internationalen Quell-Leitlinien unterschiedlich behandelt: Die EAU-Leitlinie [420] schlägt eine Lymphadenektomie und anschließende Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer Langzeithormonbehandlung bei pN1 vor. Die NICE-Leitlinie [103], beruft sich auf einen Abstract von Lawton 2005, um hiermit eine Empfehlung für eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege auszusprechen.

Zusammenfassend kommen die Autoren dieser Leitlinie zu dem Schluss, dass bei unklarer Datenlage keine Empfehlung für eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit hohem Risikoprofil oder beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom ausgesprochen werden kann. Aufgrund der Tatsache, dass die großen Studien von Bolla und Zelefsky [477,478] ihre guten Ergebnisse unter Einschluss der Bestrahlung pelviner Lymphknoten erzielt haben, liegt der Schluss nahe, dass die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zu diesen Ergebnissen beigetragen haben könnte. Aus diesem Grund wird das Verfahren nicht ausgeschlossen, sondern mit einem Statement adressiert.

Bei Patienten mit niedrigem Risiko besteht keine Indikation zur Bestrahlung der Lymphabflusswege. Das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung ist so gering, dass

ein prognostischer Nutzen der Mitbestrahlung der Lymphabflusswegen nicht zu erwarten ist, aber eine potentielle Zunahme akuter und später Morbidität.

#### **Zu Statement 6.24**

Ein Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) kam 2008 auf der Grundlage einer systematischen Recherche zu dem Ergebnis, dass für die Protonentherapie noch keine ausreichenden Nutzenbelege für die Therapie beim Prostatakarzinom vorliegen [463]. Eine systematische Recherche bis März 2011 ergab keine Studien, die eine Änderung dieser Feststellung rechtfertigen [464,465,468,466,467]. Auch eine erneute systematische update-Recherche (Suchzeitraum 2011 bis Oktober 2016) lieferte keine Belege zur Wirksamkeit der Protonentherapie. Ebenso ergab die Auswertung des Surrogat-Endpunkts Bedarf an zusätzlichen Krebstherapien nach Protonentherapie und IMRT in einer Sekundärdatenanalyse [471] keine Unterschiede. Laut Studienregister-Recherche wird derzeit eine prospektive, randomisierte Studie (NCT01617161) mit (geplant) 400 Patienten durchgeführt, deren Ergebnisse in einigen Jahren Effektivitätsdaten liefern könnten. Die Toxizitätsdaten aus drei retrospektiven Analysen [469–471] zeigen keine konsistenten Unterschiede bei gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen einer Protonen- im Vergleich zur IMRT. Drei weitere methodisch schwächere Datenanalysen [479–481] zeigen ähnliche Ergebnisse.



### 6.3.3. Brachytherapie

#### 6.3.3.1. LDR-Brachytherapie

6.25	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence <b>1-</b>	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.	
	Literatur: [482,483]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [434,484-488,193]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.27	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom der intermediären bzw. hohen Risikogruppe kann eine primäre kombinierte perkutane Bestrahlung plus LDR/HDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer Kurzzeit- bzw. Langzeit-Androgendeprivationstherapie (ADT) durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Patienten sollen über die mit dieser Therapieform verbundene signifikante Erhöhung der Spättoxizität ( $\geq$ Grad 3) aufgeklärt werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Eine Androgendeprivationstherapie (ADT) soll bei Einsatz der Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1-bis 2+</b>	Literatur: [489-491]	
	Gesamtabstimmung: a. und b. 100 %, c. 96 %	

## Hintergrundinformationen

### Zu Statement 6.25

Die Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie oder Seedstherapie) ist für Patienten mit Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils ein alternatives kuratives Therapieverfahren zur radikalen Prostatektomie und zur perkutanen Strahlentherapie. Dabei hat sich die transperineale Implantation von Jod-125 bzw. Palladium-103-Seeds zu einem Standard entwickelt. Die geringe Invasivität der aktuellen Methode hat wesentlich zur zunehmenden Akzeptanz und Verbreitung der Behandlung beigetragen. Die Implantation erfolgt in Spinal- oder Allgemeinanästhesie während eines kurzen stationären Aufenthalts bzw. im ambulanten Umfeld.

Nach aktuellen internationalen Leitlinien (NCCN, EAU) sind Patienten für die LDR-Monotherapie geeignet, wenn sie einen PSA-Wert unter 10 ng/ml, eine ISUP-Grad 1 (Gleason-Summe 6) sowie einem cT1c- bis cT2a-Tumor aufweisen.

Üblich ist die intraoperative ultraschallgestützte Planung der Positionierung der Seeds. Dadurch kann die Dosisverteilung während des Eingriffs durch entsprechende Positionierung der noch einzusetzenden Seeds ggf. korrigiert werden (dynamische Brachytherapieplanung). Die Ablage der Seeds erfolgt allein über eine transrektale Ultraschallkontrolle oder über eine kombinierte sonographische und Röntgen-Darstellung der Prostata bzw. des Ortes der Ablage. Die Seeds werden in Ketten (eingewoben in einen versteiften Vicrylfaden oder verbunden durch biodegradierbare Platzhalter) oder als Einzelseeds (z. B. mit dem Mick-Applikator) eingelegt. Die Qualitätskontrolle der Implantation erfolgt mittels Post-Implantationsanalyse: Vier bis sechs Wochen nach Implantation wird eine Computertomographie durchgeführt. Die Verschreibungsdosis für Jod-Seeds beträgt 145 Gy, bei Verwendung von Palladium-Seeds 125 Gy und wird bezogen auf die so genannte D90, die Isodose, welche 90 % des Prostatavolumens einschließt. Diese wird ergänzt durch die V100. Sie beschreibt den Prozentsatz des Zielvolumens, welcher 100 % der verschriebenen Dosis erhält. Die empfohlenen Dosisverteilungen, die Grenzdosen für angrenzende gesunde Organe und die Empfehlungen zur Nebenwirkungsdokumentation können publizierten Leitlinien entnommen werden [490–497].

Diese Maßnahmen der Qualitätssicherung sind nach dem aktuellen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgeschrieben [498].

### Onkologische Ergebnisse

Bis heute wurden vier prospektive randomisierte Studien durchgeführt, die eine radikale Prostatektomie mit einer LDR-Brachytherapie verglichen [499,482,483,500]. Eine weitere Studie verglich die LDR-Brachytherapie, die radikale Prostatektomie, die perkutane Bestrahlung oder eine Active-Surveillance-Strategie (PREFERE-Studie) [501]. Drei der Studien [499–501] konnten aufgrund mangelnder Rekrutierung nicht abgeschlossen werden und wurden vorzeitig abgebrochen. Somit verfügen wir über eine Level 1 Evidenz mit zwei randomisierten Studien, welche eine Vergleichbarkeit der LDR-Brachytherapie mit der retropubischen [482] bzw. Roboter-assistierte [483] Prostatektomie hinsichtlich der PSA-Rezidivfreiheit nahelegen. Auch die Publikationen zu den vorzeitig beendeten randomisierten Untersuchungen suggerieren im Hinblick auf die onkologische Sicherheit eine Vergleichbarkeit der LDR-Brachytherapie in Bezug auf die biochemische Rezidivfreiheit, einem nicht validierten Surrogat-Parameter für den Endpunkt Mortalität.

Ergebnisse von prospektiven sowie retrospektiven Studien wurden in systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst und hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse analysiert [502–504,498,505]. Wie der GBA nach Analyse der verfügbaren Studien und systematischen Übersichtsarbeiten feststellte, fanden sich bezüglich des PSA-basierten krankheitsfreien Überlebens keine klaren Unterschiede nach einer Behandlung mit LDR-Brachytherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Prostatektomie oder mit perkutaner Strahlentherapie [498].

Zusammenfassend stützt sich die Empfehlung zur LDR-Brachytherapie von Patienten mit niedrigem Risikoprofil auf zwei abgeschlossene prospektive randomisierte Studien und diese systematischen Reviews.

### **Nebenwirkungen und Patientenselektion**

In den randomisierten Studien finden sich hinsichtlich therapieassoziierter Nebenwirkungen divergierende Ergebnisse im Vergleich von LDR Brachytherapie und Prostatektomie bezüglich Harninkontinenz, erektiler Dysfunktion und irritativen Miktionsbeschwerden. Diese Ergebnisse sind jedoch mit einem erheblichen Verzerrungsrisiko behaftet, da die genannten Studien entweder vorzeitig beendet wurden oder sich auf unterschiedliche Operationsverfahren (retropubische versus Roboter-assistierte Prostatektomie) bezogen.

Ergebnisse von prospektiven sowie retrospektiven Studien wurden in systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst und hinsichtlich urogenitaler und gastrointestinaler Nebenwirkungen sowie der Lebensqualität untersucht. Sie ergaben nach Durchführung einer Brachytherapie weniger Harninkontinenz und erektile Dysfunktion im Vergleich zur Operation und gegenüber der perkutanen Strahlentherapie vermehrte irritative Miktionsprobleme, aber weniger Darmprobleme [498,506–509,192]. Nachteile bezüglich der Lebensqualität sind für die Brachytherapie vorübergehender Natur und nach 5 Jahren nicht mehr nachweisbar [509]. Im Vergleich zu einer intensitätsmodulierten perkutanen Radiatio sind die Nachteile der LDR-Brachytherapie bezüglich gastrointestinaler und urogenitaler Akut- und Spättoxizitäten gering [510].

Zur Vermeidung von urogenitalen Nebenwirkungen wird ein initial niedriger IPSS-Score (weniger als 12) sowie der Ausschluss von Restharn empfohlen. Die lange propagierte Orientierung an der Prostatagröße ohne Berücksichtigung funktionaler Parameter ist nicht ausreichend, da auch für Patienten mit einem großen Prostatavolumen (nicht begrenzt auf 60 ml) die Durchführbarkeit und die Effektivität der Behandlung gezeigt werden konnte [511–514].

Weitere präoperative Parameter erlauben eine Einschätzung für das Auftreten von Akutnebenwirkungen nach Implantation von Seeds. Hierbei sind folgende Situationen mit einem erhöhten Risiko für einen Harnverhalt verbunden:

- präoperative Therapie mit einem Alphablocker\*
  - neoadjuvante Androgendeprivation zum „Downsizing“\*\*
  - Prostatagröße >45 cm<sup>3</sup> [515]
  - Applizierte Dosis am Blasenhal (D90 > 65 Gy) [516]
  - Protrusion eines Prostataanteils (>3,5 mm) in die Harnblase
- gezeigt [517].

Die Indikation für eine transurethrale Resektion der Prostata bei Patienten nach LDR Brachytherapie ist vorsichtig zu stellen, da sie mit einem erhöhten Inkontinenzrisiko verbunden ist. Dieses ist assoziiert mit der Größe des TUR-Defekts und der Länge des Zeitraums zwischen der Seed-Implantation und der TUR-Behandlung [518]. Dieser Sicherheitsaspekt ist insbesondere für das Aufklärungsgespräch relevant.

Zusammenfassend ist die Datenlage hinsichtlich der Nebenwirkungen und der Lebensqualität nach Brachytherapie im Vergleich mit perkutaner Strahlentherapie und radikaler Prostatektomie die zentrale Argumentation für den positiven Beschluss zum Einsatz der LDR Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokalisierten Prostatakarzinomen des niedrigen Risikoprofils [498].

#### **Zu Empfehlung 6.26**

Alle randomisierten Studien und die Mehrzahl der Kohortenstudien, welche die onkologische Effektivität sowie Akut- und Spätnebenwirkungen der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit hohem Risikoprofil untersuchten, wurden als Kombinationstherapien durchgeführt. Daher wird keine Empfehlung zur LDR-Monotherapie bei Patienten mit hohem Risikoprofil ausgesprochen.

#### **Zu Empfehlung 6.27**

Die Kombination eines interstitiellen Brachytherapie-Boostes mit einer perkutanen Strahlentherapie wird bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils (gemessen am Ausgangs-PSA-Wert, dem Gleason-Score und der klinischen Tumorkategorie) angewendet. Hier beträgt die Verschreibungsdosis für Jod-Seeds 100-120 Gy und für Palladium-103 80-90 Gy mit einer perkutanen Dosis von 45-50 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy.

Eine prospektive Phase 3 Studie randomisierte Patienten mit intermediärem (30 %) und hohem Risikoprofil (70 %). Nach einer 8-monatigen ADT erhielten alle Patienten eine perkutane Bestrahlung der Prostata und der lokoregionären Lymphabflusswege mit 2 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtdosis von 46 Gy. Anschließend wurden die Patienten 1:1 randomisiert eine Fortsetzung der perkutanen Therapie bis zur Gesamtdosis von 78 Gy oder eine LDR-Brachytherapie mit einer minimalen peripheren Dosis von 115 Gy beginnend 2-3 Wochen nach der Beckenbestrahlung. Nach einem medianen Follow-Up von 6,5 Jahren zeigte sich ein signifikanter Vorteil des experimentellen Behandlungsarmes (EBRT plus LDR-Brachytherapie) bezüglich des biochemischen progressionsfreien Überlebens nach 7 Jahren (86 % vs. 75 %;  $p < 0,001$ ). Hinsichtlich des metastasenfren Überlebens und des Prostatakrebs-spezifischen Überlebens bestand kein Unterschied. Bezüglich urogenitaler Spättoxizitäten ergab sich jedoch ein signifikanter Nachteil des LDR-Brachytherapie-Boostes (Grad 3 und höher 8.6 % vs. 2,2 %;  $p < 0,001$ ) [489,490].

Weitere Ergebnisse der LDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie bei Patienten mit hohem Risiko liegen aus mehreren retrospektiven Fallserien vor. Bei einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 8,5 Jahren wurden biochemisch rezidivfreie Überlebensraten von 30-88 % beobachtet [487,519,520,486,504,521]. Um den Nutzen der potenziell nebenwirkungsreicheren Kombination von LDR-Brachytherapie und Strahlen- und hormonablativer Therapie einschätzen zu können, sind die Ergebnisse prospektiver, randomisierter kontrollierter Studien notwendig, wie der RTOG 0232-Studie für die intermediäre Risikogruppe, deren Vollpublikation erwartet wird [522].

### Datenlage zur LDR-Brachytherapie bei Patienten des intermediären Risikoprofils

Die aktuelle Datenanalyse der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil ergab keine Evidenz auf Level 1 Niveau, da keine Ergebnisse abgeschlossener randomisierter Studien existieren. Dementsprechend ergab die Bewertung der vorhandenen Metaanalysen für Patienten mit intermediärem Risiko bezüglich der LDR-Monotherapie keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung auszusprechen.

Die Studienlage mit niedrigerem Evidenzlevel (LOE: 2-3) besteht zumeist aus Kohortenstudien, die teils monozentrisch, teils multizentrisch durchgeführt wurden. Oftmals war das untersuchte Patientengut sehr heterogen. Patienten erhielten eine LDR-Monotherapie, die Kombination von LDR-Monotherapie und zusätzlicher Strahlentherapie oder die Kombination mit hormonablativer Therapie [511,523-530,519,531,520,486,532]. Da in den meisten retrospektiven Studien zum intermediären Risiko keine stringente Differenzierung zwischen Patienten vorgenommen wurde, die mit LDR-Brachytherapie als Monotherapie und in Kombination mit anderen Therapieansätzen behandelt wurden, war eine Empfehlung für diese Risikogruppe im Rahmen vorhergehender Abstimmungen zur vorliegenden S3-Leitlinie nicht möglich. Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen und mittleren Risikoprofils ergaben sich keine konsistenten Hinweise darauf, dass Patienten mit LDR-Monotherapie von einer zusätzlichen antihormonellen Therapie profitieren [524,503,533]. Weiterhin liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor, die einen Vorteil der LDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie gegenüber der LDR-Monotherapie bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des niedrigen und mittleren Risikoprofils zeigen konnten [511,534,535,502,536,537]. In einer prospektiv randomisierten Studie (RTOG 0232), die bisher nur als Abstract publiziert ist, wurden 588 Patienten mit intermediärem Risikoprofil randomisiert. Entweder erhielten sie 45 Gy perkutane Therapie plus LDR-Brachytherapie-Boost oder eine alleinige LDR-Brachytherapie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,7 Jahren zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt, dem progressionsfreien Überleben. Bezüglich der Spätnebenwirkungen scheint ein Vorteil der alleinigen Brachytherapie vorzuliegen [522]. Die Interpretation dieser Ergebnisse kann erst nach Analyse der Vollpublikation vorgenommen werden.

[Tabelle 14](#) und [Tabelle 15](#) zeigen eine Zusammenstellung aktueller (seit 2013) Kohortenstudien des Evidenzlevels 2-3 von Patienten mit intermediärem Risikoprofil, wobei nur Studien mit mehr als 100 Patienten aufgeführt sind. Dabei sind Analysen von LDR Brachytherapie Kohorten in [Tabelle 14](#), und vergleichende Kohortenstudien in [Tabelle 15](#) aufgeführt. Ein Teil der Kohortenstudien unterscheidet zwischen Patienten mit günstigem und ungünstigem intermediärem Risiko. Neben einem Unterschied der onkologischen Ergebnisse zwischen Patienten mit ISUP-Grad 2 und ISUP-Grad 3 zugunsten der ersten Gruppe sind im Vergleich zu anderen Therapieverfahren Ergebnisse aufgezeigt, welche eine onkologische Vergleichbarkeit suggerieren, zumindest aber Hypothesen-generierend sind. Es ist geplant die Definition der intermediären Risikogruppe in der nächsten Leitlinien-Aktualisierung zu evaluieren und gegebenenfalls Empfehlungen zur LDR-Monotherapie für diese Patientengruppe anzupassen.

Tabelle 14 LDR-Brachytherapie in nicht vergleichenden Kohortenstudien

Studie	Anzahl Patienten mit IR	Definition IR	Unterscheidung FIR und UIR	Kombination mit ADT	Medianes Follow-Up	Ergebnis
Routman et al. [538]	281	NCCN	Ja	30% ADT	72 Monate	5 J BRFS: 95% (ISUP Grad 2) 5 J BRFS: 74% (ISUP Grad 3) <b>p &lt; 0,001</b>  10 J DSS: 96% (Gesamtgruppe) zugunsten ISUP Grad 2 versus Grad 3 <b>p = 0,04</b>
Tom et al. [539]	1510	NCCN	Ja 756 FIR (50%) 754 UIR (50%)	11% ADT (im Mittel für 6 Monate)	48 Monate	5 J BRFS: 96% (FIR) 5 J BRFS: 83% (UIR) <b>p &lt; 0,001</b>  5 J MFS: 98,4% (FIR) 5 J MFS: 94,6% (UIR) <b>p &lt; 0,001</b>
Fellin et al. [540]	582	NCCN	Nein	51,9% (268) 3 Monate neo- und 3 Monate adjuvant	65 Monate	7 J BRFS: 78,4% 7 J DSS: 98,4%
Lo et al. [541]	1141	NCCN	Nein	56,1% 3 Mon neo und 3 Mon adj	5 Jahre	5 J BRFS: 95% Lokalrezidiv: 1%

LDR-Brachytherapie in nicht vergleichenden Kohortenstudien für Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom des intermediären Risikos (LOE 2-3). Grau unterlegte Studien unterscheiden zwischen günstigem (FIR) und ungünstigem intermediärem Risiko (UIR).

NCCN: NCCN Guidelines Version 2.2021 Definition; IR = Intermediate Risk (intermediäres Risiko); FIR = Favorable (günstiges) Intermediate Risk; UIR = Unfavorable (ungünstiges) Intermediate Risk; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; BRFS = Biochemical Relapse Free Survival (biochemische Rückfallfreiheit); DSS = Disease Specific Survival (Krankheitsspezifisches Überleben); MFS = Metastasis Free Survival (Metastasenfreies Überleben); J = Jahre. **Fett gedruckte Ergebnisse sind signifikant unterschiedlich.**

Tabelle 15 Kohortenstudien zum Vergleich der LDR Brachytherapie

Studie	Anzahl Patienten mit IR	Definition IR	Unterscheidung FIR und UIR	Kombination der LDR-BT mit ADT oder EBRT?	Medianes Follow-Up	Ergebnis
Goy et al.[542]	110 LDR; 819 OP; 574 EBRT	NCCN	Ja 68,2 FIR 31,8% UIR	14% mit EBRT; 12,7% ADT neoadj.	9,8 J. LDR 10,0 J. RP 9,6 J. EBRT	10 J BRFS: 80,2% (LDR) vs.57,1% (OP) vs. 57,0% (EBRT) <b>p = 0.003</b>  Kein Unterschied bei MFS und DSS
Pompe et al. [543]	96.654 RP vs. EBRT vs. LDR vs. NLT	ISUP Gleason Grad	Ja ISUP Grad 2 vs. ISUP Grad 3	n. a.	76 Monate	8 J DSS: BT 97,3% (ISUP Grad 2) 95,7 % (ISUP Grad 3)  EBRT 95,8 % (ISUP Grad 2) 93,3% (ISUP Grad 3)  NLT 90,9% (ISUP Grad 2) 84% (ISUP Grad 3)
Krishnan [544]	101 LDR 244 EBRT	Gleason score 7 oder PSA 10-20ng/ml CAPRA Score	Nein	Nein	mindestens 3 Jahre	5 J BRFS: 91% (LDR) vs. 85% (EBRT) <b>p = 0,047 univariat</b>
Smith et al.[545]	127 LDR 127 EBRT	GUROC T1-2 und PSA<20 ng/ml und Gleason ≤7	Nein	Nein	4,1Jahre vs. 6,9 Jahre	5J BRFS: 93% (LDR) vs. 75% (EBRT) <b>p = 0,001</b>

Kohortenstudien zum Vergleich der LDR Brachytherapie, mit Radikaler Prostatektomie (RP), perkutaner Strahlentherapie (EBRT), Hoch-Dosis Brachytherapie (HDR) oder ohne lokale definitive Therapie (NLT) bei Patienten mit intermediärem Risiko (LOE 2-3). Grau unterlegte Studien unterscheiden zwischen günstigem (FIR) und ungünstigem intermediärem Risiko (UIR).

IR = Intermediate Risk (intermediäres Risiko); FIR = Favorable (günstiges) Intermediate Risk; UIR = Unfavorable (ungünstiges) Intermediate Risk; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; BRFS = Biochemical Relapse Free Survival (biochemische Rückfallfreiheit); DSS = Disease Specific Survival (Krankheitsspezifisches Überleben); J = Jahre; n. a. = nicht angegeben; BT = Brachytherapie. **Fett gedruckte Ergebnisse sind signifikant unterschiedlich.**

**6.3.3.2. HDR-Brachytherapie**

6.28	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence <b>1+bis 3</b>	Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.	
	Literatur: [546,547]	
	Gesamtabstimmung: 78 %	

6.29	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence <b>1+ bis 3</b>	a. Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils. b. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.	
	Literatur: [548-550,547,551,552,546,553]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.30	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [334,554,555]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

**Hintergrundinformationen****Zu den Empfehlungen 6.28 und 6.29 a**

Die HDR-Brachytherapie wird als effektive Methode zur Dosisescalation verwendet. Sie wird in der Regel kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie eingesetzt. Bei der HDR-Brachytherapie werden temporär lokale Strahlenträger im Sinne einer Afterloadingtechnik in die Prostata eingebracht. Die Einbringung der temporären Strahlenträger erfolgt in zwei Sitzungen vorwiegend in Regionalanästhesie (bevorzugt Spinalanästhesie).

Der Nachweis für den Nutzen einer dosisesskalierten Strahlentherapie wurde erstmals durch den RCT (Randomized Controlled Trial) von Pollack et al. 2002 [556] für die perkutane Strahlentherapie erbracht. Die 2008 publizierte Re-Analyse der Studie [444] bestätigte die Überlegenheit der dosisesskalierten Therapie. Die applizierte Gesamtdosis von 78 Gy versus 70 Gy steigerte das tumorfreie Überleben um 19 % auf 78 % nach 8,7 Jahren ( $p=0,004$ ). Die Studie ergab, dass durch die Dosisescalation die



Lokalrezidivrate signifikant um 8 % reduziert werden konnte ( $p=0.014$ ). Darüber hinaus zeigte sich ein nichtsignifikanter Trend zu weniger Fernmetastasen (unter 10 %,  $p=0.06$ ).

In prospektiven Kohortenstudien/Fallserien [546,547,551,557] steigerte eine Dosisescalation mittels HDR-Brachytherapie durch eine höhere biologische Gesamtdosis den Anteil des biochemisch rezidivfreien Überlebens auf Werte von über 85 % nach fünf Jahren ( $p < 0,001$ ). Dies galt insbesondere für Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils. Nachgewiesen wurde weiterhin eine Reduktion der Lokalrezidivrate und eine Reduktion der Fernmetastasierungsrates von Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils (22 % versus 9 % bei höherer Dosis,  $p=0,043$ ).

Den Studien liegt eine Annahme bestimmter strahlenbiologischer Voraussetzungen in Bezug auf die Strahlensensibilität des Prostatakarzinoms zugrunde (Alpha-/Beta- Wert zur Charakterisierung der tumorbiologischen Strahlenwirksamkeit  $< 1,5$ ). Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zur primären Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist schwierig, da die bei Martinez und Galalae benutzten Risikoklassifikationen nicht denen von D'Amico entsprechen (siehe Evidenztabelle zur Leitlinie).

Deger et al. (2005) [548] wendeten in einer weiteren Serie zur HDR-Brachytherapie die Risikoklassifikation von D'Amico an. Die Untersuchung ergab bei Patienten mit Tumoren mittleren oder hohen Risikos ein biochemisch rezidivfreies Überleben nach fünf Jahren von 65- bzw. 59 %. Diese Effekte entsprechen den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen einer kombinierten perkutanen Strahlentherapie und hormonablativen Therapie bei Patienten mit Tumoren dieser Risikoprofile.

Brenner et al. zeigten, dass zwei HDR-Implantationen mit höherer Einzeldosis günstigere Ergebnisse erbringen ( $p < 0,05$ ) als drei HDR-Implantationen mit niedrigerer Einzeldosis [558].

In zwei randomisierten Studien [552,553] wurde die interstitielle HDR-Brachytherapie plus perkutane Strahlentherapie mit einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie verglichen. Bei beiden Studien war die Vergleichsgruppe mit der alleinigen perkutanen Strahlentherapie nach heutigen Maßstäben unterdosierte (Gesamtdosis 66 Gy/Einzeldosis 2 Gy bei Satya sowie Gesamtdosis 55 Gy/Einzeldosis 2,75 Gy bei Hoskin). In der Studie von Hoskin waren dementsprechend nach zwei Jahren knapp 40 % der Patienten mit alleiniger perkutaner Strahlentherapie progredient. Unter diesen Einschränkungen zeigt sich in der Studie von Hoskin et al. bei 220 Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten ein signifikanter Vorteil für die HDR-Brachytherapie in Kombination mit der Strahlentherapie bezüglich der biochemischen Progressionsfreiheit. Ähnlich konnte durch Sathya an 104 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von median 8,2 Jahren eine signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit nachgewiesen werden ( $p=0,024$ ). Ein Effekt auf das Gesamtüberleben bestand in keiner der beiden Studien.

Weitere randomisierte Phase-III-Multicenter-Studien unter Verwendung des aktuellen Goldstandards in der Kontrollgruppe sind zur Klärung der Frage der Wertigkeit der HDR-Brachytherapie dringend erforderlich.

Wichtige Informationen für die technische Ausführung der HDR-Brachytherapie bzw. Selektionskriterien finden sich in den Empfehlungen der DGU bzw. GEC/ESTRO-EAU [559,560].

**Zu Empfehlung 6.29 b**

Eine verbesserte Wirksamkeit der HDR-Brachytherapie plus perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie für Patienten mit Tumoren hohen Risikos kann aus den vorliegenden Studienergebnissen derzeit nicht abgeleitet werden. Retrospektive Analysen [546,551] zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Diesen stehen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien gegenüber, die bei Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils einen Vorteil der perkutanen Strahlentherapie kombiniert mit einer hormonablativen Therapie zeigen. Die Entscheidung zu einer hormonablativen Therapie bei HDR-Brachytherapie soll deshalb der Einzelfallprüfung vorbehalten bleiben. Auch hier sind weitere kontrollierte randomisierte Studien zur Klärung notwendig. Bis auf Weiteres gelten für eine zusätzliche hormonablative Therapie die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie.

**Zu Empfehlung 6.30**

Seit dem Jahr 2000 wurden insgesamt sechs Phase-II-Studien mit ca. 350 Patienten publiziert, in denen die HDR-Brachytherapie als Monotherapie beim Prostatakarzinom vorwiegend bei Tumoren des niedrigen Risikoprofils eingesetzt wurde [561,334,562,563,333,555]. Sämtliche Studien zeigten eine technische und klinische Durchführbarkeit dieser Therapieoption sowie eine geringe Akuttoxizität. Langzeitergebnisse hinsichtlich Spättoxizitäten und PSA-Rezidiv-freiem Überleben liegen nicht vor. Die Methode sollte im Rahmen kontrollierter Studien in Zentren mit entsprechender Erfahrung an größeren Kollektiven überprüft werden, um aussagekräftige Langzeitergebnisse zu erhalten.

### 6.3.4. Lymphadenektomie

<b>6.31</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>6.32</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>6.33</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
Level of Evidence <b>2+</b>	Je ausgedehnter die Lymphadenektomie durchgeführt wird, desto höher ist die Rate an nodal positiven Befunden. Dies ermöglicht ein exaktes Staging sowie die frühe Einleitung einer adjuvanten Therapie bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen.	
	Literatur: [564–569]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>6.34</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>spezifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wird die Lymphadenektomie durchgeführt, sollte mindestens das Gebiet der Fossa obturatoria sowie medial der Arteria iliaca externa berücksichtigt werden (Standard-Lymphadenektomie). Dabei sollten mindestens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden.	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [565,566]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.35	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>2+</b>	Es ist zurzeit nicht gesichert, dass die ausgedehnte Lymphadenektomie ohne adjuvante Maßnahme einen Überlebensvorteil für nodalpositive oder für nodalnegative Patienten bewirkt. Es existieren jedoch Hinweise, dass das progressionsfreie Überleben positiv beeinflusst wird.	
	Literatur 1. Satz: [566,570] ; Literatur 2. Satz: [566,571,572]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 6.31

Bei lokal begrenztem Prostatakarzinom steht die kurative Therapie an erster Stelle. Ist eine radikale Prostatektomie geplant, ergibt sich die Frage, ob eine zusätzliche pelvine Lymphadenektomie gerechtfertigt ist und in welchem Ausmaß diese durchgeführt werden soll (limited LND, standard LND bzw. extended LND). Einerseits ist der Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit einem deutlich schlechteren Verlauf der Tumorerkrankung vergesellschaftet und bedarf einer sofortigen oder verzögerten hormonablativen Therapie. Andererseits ist die Lymphadenektomie mit Risiken behaftet (Lymphozelen, Thrombosen, Lymphödeme), so dass ihre Indikation bei negativem Lymphknotenbefund als fraglich erscheint. Somit muss zwischen dem kurativ diagnostischen Vorteil und der Morbidität durch Lymphadenektomie abgewogen werden. Eine kategorische Empfehlung zur Indikation einer Lymphadenektomie ist aus der aktuellen Literatur und auch internationalen Leitlinien nicht ableitbar und kann daher nicht gegeben werden.

#### Zu Empfehlung 6.32

Das genannte Patientenkollektiv hat ein geringes Risiko für einen Lymphknotenbefall. Als Folge einer Risiko-Nutzen-Abwägung entschied sich die Leitliniengruppe dazu, Patienten der genannten Charakteristika primär keine Lymphadenektomie zu empfehlen.

#### Zu Statement 6.33

In den Studien von Bader, Weckermann und Toujier [564,567,569] wird ein „standardisiertes“ bzw. „limitiertes“ Vorgehen bei der Lymphadenektomie mit einer ausgedehnteren Entnahme von Lymphknoten verglichen. Dabei zeigte sich zum einen, dass positive Lymphknoten auch zum großen Teil außerhalb der „Standard“-Lokalisationen zu finden waren [564,569] und außerdem die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis positiver Lymphknoten mit der Ausdehnung stieg [565–567]. Die Sensitivität der Methode für die Beurteilung der Lymphknoten erhöht sich demnach und erlaubt so eine genauere Abschätzung der Prognose und gegebenenfalls Therapieanpassung.

#### Zu Empfehlung 6.34

Diese Empfehlung ergibt sich aus den Ergebnissen der unter 6.34 zitierten Studien, wonach die Zahl der entnommenen Lymphknoten mit der Anzahl positiver Befunde korreliert. Die Festlegung auf zehn Lymphknoten entstand aus mittleren Zahlen der Studien von Briganti und Joslyn [566,565], trägt aber auch einer Risiko-Nutzen-Abwägung Rechnung. Auf der einen Seite soll ein, für den Patienten mit Nebenwirkungen verbundener, operativer Eingriff ein akkurates Ergebnis liefern (Mindestzahl

von entnommenen Lymphknoten). Zusätzlich müssen jedoch ein potenziell höheres intraoperatives Risiko und intra- bzw. postoperative Komplikationen bei ausgedehnter Lymphknotenausräumung gegen den bislang nicht nachgewiesenen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens abgewogen werden. Im Ergebnis dieser Abwägung ist ein Expertenkonsens zur Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten erzielt worden.

#### **Zu Statement 6.35**

Joslyn et al. [566] zeigten anhand eines großen Patientenkollektivs einen statistisch signifikanten Vorteil im tumorspezifischen Überleben bei Patienten, denen mindestens zehn Lymphknoten entnommen wurden (HR 0,85, 95 % KI: 0,72-0,99). Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Allaf et al. [571] und Bhatta-Dar et al. [572]. Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte bislang jedoch weder bei Joslyn [566] noch in anderen Studien gezeigt werden. Demgegenüber konnten Di Marco et al. [570] keinen Zusammenhang zwischen der Zahl der entfernten Lymphknoten und dem tumorspezifischen Überleben nachweisen.

## 6.3.5. Fokale Therapien

### 6.3.5.1. Einleitung

6.36	Konsensbasiertes Statement	neu 2021
<b>EK</b>	Bei der fokalen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms wird nur ein Teil der Prostata behandelt.	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

Prinzipiell sind fokale Therapien beim lokal begrenzten Prostatakarzinom minimal-invasive Verfahren, die im Gegensatz zu den Standardtherapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und LDR-Brachytherapie) dem Therapiekonzept der Teildrüsenbehandlung folgen, also der Therapie nur der Karzinom-tragenden Region in der Prostata mit einem gewissen Sicherheitsabstand. Behandelt wird also ein Karzinomherd oder mehrere dicht beieinanderliegende Karzinomherde.

Wie die Standardtherapien verfolgen auch die fokalen Therapien das Ziel einer kurativen Behandlung. Dem Konzept der Teildrüsentherapie steht die häufige Multifokalität und Heterogenität des Prostatakarzinoms entgegen. Die sachgerechte Anwendung der fokalen Therapie setzt deshalb eine genaue Diagnostik der Karzinomherde innerhalb der Prostata voraus und die Beschränkung der Anwendung auf Fälle, in denen eine lokale Begrenzung des Karzinoms tatsächlich gegeben ist.

Zusätzlich sind nach der Behandlung bioptische Kontrollen der behandelten Prostataareale sowie der restlichen, nicht behandelten Prostata notwendig. Da die fokalen Therapien als minimal-invasive Verfahren potentiell weniger Nebenwirkungen als die Standardtherapien haben können, werden sie von Patienten nachgefragt.

Die Datenlage zu den Ergebnissen der fokalen Therapien ist, verglichen mit der zu den Standardtherapien (perkutane Strahlentherapie, radikale Prostatektomie, LDR-Brachytherapie) vergleichsweise schlecht. Mit wenigen Ausnahme existieren keine prospektiven, randomisierten Studien, sondern überwiegend retrospektive Kohortenstudien und Fallserien mit oft kleinen Patientenzahlen. Lediglich für die vaskulär-gezielte photodynamische Therapie existieren Daten aus einer randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie (siehe Abschnitt [6.3.5.4](#)).

Deshalb kann die langfristige onkologische Effektivität der verschiedenen fokalen Therapien noch nicht abschließend beurteilt werden. Diese Umstände sind Bestandteil der Patientenaufklärung (siehe 6.40) und die Indikation zur Anwendung fokaler Therapien beschränkt sich auf lokalisierte Prostatakarzinome mit niedrigem Risiko, die nach geltenden Qualitätsstandards diagnostiziert wurden (siehe 6.39).

### 6.3.5.2. Statement

6.37	Konsensbasiertes Statement	neu 2021
<b>EK</b>	Ziel der fokalen Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ist die Eradikation aller signifikanten Tumoren.	
	Gesamtabstimmung: 86 %	

Bei der Anwendung einer fokalen Therapieform wird eine kurative Behandlung angestrebt. Dies bedeutet, dass die Anwendung alle signifikanten Karzinomherde erfassen und effektiv behandeln soll. Dazu muss der Karzinomanteil in der Prostata lokal begrenzt sein, um einer fokalen Therapie mit kurativer Intention überhaupt zugänglich zu sein. Dies setzt eine umfassende Diagnostik voraus sowie die Einhaltung klarer Indikationskriterien (siehe 6.38).

### 6.3.5.3. Einsatz Fokaler Therapien

6.38	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
<b>EK</b>	<p>Patienten mit einem unilateralen, lokal begrenzten Prostatakarzinom niedrigen Risikos kann eine fokale Therapie angeboten werden, wenn diese sowohl Standardtherapien als auch eine Active Surveillance (AS) ablehnen sowie die folgenden Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gleason Score 6</li> <li>- PSA &lt; 10 ng/ml</li> <li>- unauffälliger Tastbefund</li> <li>- maximal 50 % positive Stanzen nur auf einer Seite in der systematischen Biopsie</li> <li>- Diagnose durch mpMRT, Fusionsbiopsie und systematische Biopsie.</li> </ul>	
	Gesamtabstimmung: 81 %	

6.39	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
<b>EK</b>	a. Patienten, die eine fokale Therapie erwägen, sollen eine mpMRT, eine mpMRT-Fusionsbiopsie und eine systematische Biopsie erhalten.	
<b>EK</b>	b. Wenn eine MRT-Fusionsbiopsie nicht möglich ist, kann alternativ eine templatebasierte Biopsie erfolgen.	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Aufgrund der fehlenden Datenlage zur Anwendung fokaler Therapien beim lokal fortgeschrittenen wie auch beim lokalisierten Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko beschränkt sich die Anwendung fokaler Therapien ausschließlich auf die in Empfehlung 6.38 benannten Patientengruppen. Das befallene Areal soll relativ klein sein (maximal die Hälfte der Stanzen einer Prostataseite befallen). Die Diagnostik des Prostatakarzinoms hat dem modernen Standard zu entsprechen (mpMRT-Fusionsbiopsie plus systematische Biopsie), um sicherzustellen, dass tatsächlich nur ein fokales, begrenztes Prostatakarzinom vorliegt (siehe auch Kapitel [5 Diagnostik und Stadieneinteilung](#)).

6.40	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
<b>EK</b>	a. Die Aufklärung über eine fokale Therapie soll beinhalten, dass der Nachweis einer Gleichwertigkeit der Therapie mit den Standardtherapien nicht vorliegt.	
<b>EK</b>	b. Die Aufklärung über eine fokale Therapie soll für den Falle, dass eine Salvagetherapie erforderlich wird, zusätzlich zu den unter Empfehlung a. beschriebenen, den Hinweis auf möglicherweise schlechtere funktionelle und onkologische Ergebnisse einer Salvagetherapie beinhalten.	
Gesamtabstimmung: a. 97 %, b. 98 %		

Bei der Anwendung fokaler Therapien zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms kommt der Patientenaufklärung besondere Bedeutung zu, da die Datenlage zur Wirksamkeit der fokalen Therapien im Vergleich zu den Standardtherapien unzureichend ist. Die Patienten sind deshalb darüber aufzuklären, dass eine onkologische Gleichwertigkeit der fokalen Therapien im Vergleich zu den Standardtherapien nicht bewiesen ist. Zweitens müssen die Patienten auch darüber aufgeklärt werden, dass gegebenenfalls erforderliche Salvagetherapien nach primärer fokaler Therapie schlechtere funktionelle und onkologische Ergebnisse haben können.

6.41	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
<b>EK</b>	In Anlehnung an die Active Surveillance Strategie soll 6 bis 12 Monate nach einer fokalen Therapie eine gezielte und eine systematische Biopsie erfolgen (behandeltes Areal gezielt und die restliche Drüse zusätzlich systematisch).	
Gesamtabstimmung: 95 %		

Die post-interventionelle Kontrollbiopsie nach fokaler Therapie ist notwendig, um den Therapieerfolg oder -misserfolg festzustellen und zu dokumentieren. Ein PSA-Monitoring allein ist dafür unzureichend. Die Kontrollbiopsie soll nach Durchführung eines Kontroll-mpMRTs gezielt das behandelte Areal, aber auch systematisch die übrige, nichtbehandelte Prostata erfassen; dies schließt auch die gezielte Biopsie von im mpMRT verdächtigen Arealen mit ein (Vgl. 5.18). Damit soll der lokale Behandlungserfolg erfasst und mögliche heterotope weitere Karzinomherde erfasst oder ausgeschlossen werden.

Bei Nachweis von signifikantem Karzinom im behandelten Areal nach 6-12 Monaten liegt ein Versagen der fokalen Therapie vor. Die Aufklärung über weitere Konsequenzen soll sich am Ausmaß (Tumorvolumen) und dem individuellen Risiko (Gleason-Score, Alter, Komorbidität) ausrichten. Dies gilt ebenfalls, falls das behandelte Areal tumorfrei ist, aber zusätzliche Karzinomherde außerhalb des therapierten Areals festgestellt werden.



6.42	Konsensbasiertes Statement	neu 2021
<b>EK</b>	Es liegen keine vergleichenden Daten zwischen den verschiedenen Technologien zur fokalen Therapie vor, die eine Beurteilung der Effektivität, der Nebenwirkungen und der Sicherheitsparameter zulassen würde.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Die Vielzahl an angebotenen und propagierten fokalen Therapien erschwert die Beurteilung der verschiedenen Verfahren. Hinzu kommt, dass die Datenlage zu jeder einzelnen fokalen Therapie ungenügend ist und in verschiedenen Publikationen von den Autoren nicht systematisch zwischen Teildrüsen- und Ganzdrüsenbehandlung, fokaler Primär- und Salvage-Therapie sowie lokalisiertem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom und lokal fortgeschrittenem sowie solchen mit intermediärem oder teilweise auch hohem Risiko unterschieden wurde. Auch sind die Kriterien für die Durchführung des Follow-ups und die Dokumentation des Behandlungserfolgs in der Literatur sehr heterogen. Schließlich wurden in unterschiedlichen Studien Behandlungsziele untersucht, die nur eingeschränkt vergleichbar sind (u.a. zum Beispiel ‚bioptisch rezidivfrei‘, ‚bioptisch frei von signifikanten Tumoren‘, ‚frei von Folgetherapien‘). Diese Datenlage erschwert deshalb gegenwärtig eine zuverlässige Beurteilung des Stellenwertes fokaler Therapieverfahren. Die Empfehlungen dieser Leitlinie sollen deshalb dazu dienen, dass einzelne fokale Therapieverfahren nur nach klaren Indikationskriterien und biopsiekontrolliert durchgeführt werden.

Eine vergleichende Beurteilung der Wirksamkeit und Nebenwirkungsraten der verschiedenen fokalen Therapieverfahren ist aus den gleichen Gründen ebenfalls nicht möglich. Es existieren lediglich retrospektive, narrative Vergleichspublikationen zu einzelnen Verfahren, so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt insgesamt aufgrund der Evidenz kein fokales Therapieverfahren besser als ein anderes angesehen werden kann.

#### 6.3.5.4. Einzelne Verfahren der fokalen Therapie

6.43	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence <b>1-</b>	Die fokale, vaskuläre gezielte photodynamische Therapie (VTP) unter Verwendung von Padeliporfin ist die einzige fokale Technologie, für die Ergebnisse aus einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich der fokalen Therapie beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom mit der Active Surveillance vorliegen.	
	Literatur: [573]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

Die vaskulär-gezielte photodynamische Therapie (VTP) mit Padeliporfin (TOOKAD®) ist durch die EMA zugelassen für die Behandlung des unbehandelten, lokalisierten Niedrig-Risiko Prostatakarzinoms (T1c oder T2a, Gleason Score 6, PSA < 10 ng/ml) mit lokaler Begrenzung (maximal drei positive Proben mit einer maximalen Tumordinfiltrationslänge von 5 mm bei jeder der drei Proben oder 1-2 positiven Proben mit > 50 % Befall oder einer PSA-Dichte  $\geq 0.15$  ng/ml/mm<sup>3</sup>).

Bei der VTP aktiviert Laserlicht einer spezifizierten Wellenlänge in Gegenwart von Sauerstoff die photosensitivierende Substanz Padeliporfin, was zu lokaler Gewebenekrose führt. Padeliporfin wird intravenös verabreicht, die Prostata wird dann sofort über zuvor in das zu behandelnde Areal eingeführte optische Laserfasern für 22 Minuten beleuchtet (753 nm, 150 mW/cm, 200 J/cm). Die Positionierung und Einführung der optischen Fasern erfolgt mittels einer Planungssoftware und Template-basiert transperineal unter Ultraschall-Kontrolle. Die Anwendung ist durch die Zulassung auf Krankenhäuser beschränkt und erfolgt unter Narkose. Nach der Anwendung ist für einige Stunden eine direkte Lichtexposition zu vermeiden.

Grundlage der Zulassung war das Vorliegen einer randomisierten, kontrollierten Phase III Studie. Diese in Europa durchgeführte prospektive, randomisierte open-label Multicenterstudie (PCM301) verglich VTP mit der Aktiver Überwachung an insgesamt 413 Patienten mit unilateralem Niedrig-Risiko Prostatakarzinom [573]. Der primäre Endpunkt ‚negative Biopsie nach 12 Monaten‘ lag im VTP-Arm bei 47,6 % und im AS-(Kontroll)-Arm bei 19,8 %, die Odds Ratio bei 3,67 zugunsten der VTP Therapie ( $p < 0,001$ ) [573].

Die Vier-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden für 266/413 Patienten mit dem Endpunkt ‚Konversion auf Radikale Therapie‘ berichtet [574]. Diese Konversionsrate betrug in der VTP-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit Aktiver Überwachung nach 2 Jahren 7 % versus 32 %, nach 3 Jahren 15 % versus 44 % und nach 4 Jahren 24 % versus 53 % (jeweils  $p < 0,001$ ) [574].

In einer einarmigen, open-label Multizenterstudie aus Mittelamerika wurden 81 Patienten mit einem lokalisierten, kleinen Prostatakarzinom, einem PSA-Wert bis 20 ng/ml und einem Gleason Score bis 7a mit VTP behandelt [575]. Die Rate an negativer Kontrollbiopsie nach 12 Monaten wurde mit 74 % (ITT) und 79 % (per protocol) angegeben [575].

Die berichteten Nebenwirkungen der VTP-Therapie in der kontrollierten Phase III Studie waren im Vergleich zum Aktiven Überwachungsarm-Arm: Dysurie (26 % versus 2 %), Hämaturie (28 % versus 3 %), Drangsymptomatik (11 % versus  $< 1$  %), Harnverhaltung (17 % versus  $< 1$  %), Inkontinenz (10 % versus 4 %), Harnwegsinfekte (10,7 % versus 4,3 %) erektile Dysfunktion (38 % versus 11 %) sowie Prostata- oder Perinealschmerzen (18 % versus  $< 1$  %) [573]. Diese Nebenwirkungen waren passagerer Natur.

6.44	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence <b>4</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen, hochintensiven, fokussierten Ultraschallablation (HIFU) vor.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Bei der „Hochintensiven Fokussierten Ultraschallablation“ (HIFU) werden hochenergetische Schallwellen über eine im Rektum platzierte Ultraschallsonde auf die Prostata fokussiert, um dort an einem einzigen Punkt zu konvergieren. Der Ultraschallstrahl führt im Fokuspunkt zu Vibrationen im Gewebe. Dadurch kommt es zu einem mechanischen Kavitationseffekt und zu einem thermischen Effekt mit Hitzebildung. Die Energiequelle ist ein piezoelektrischer Transducer, der

spannungsabhängig Ultraschallwellen verschiedener Frequenz erzeugt. Bei der HIFU-Therapie werden Frequenzen von 3-4 MHz benutzt, die Energie am Fokuspunkt liegt zwischen 1300 und 2200 W/cm<sup>3</sup>. Die Absorption der Ultraschallenergie führt nach 1 Sekunde Anwendung zu einer Erhitzung auf 75-90°C mit Entstehung elliptisch-konfigurierter koagulativer Nekrosezonen von 50-300 mm<sup>2</sup> Ausdehnung. Größere Behandlungszonen werden durch die Kombination von Einzelanwendungen erzeugt.

Die Behandlung erfolgt in Regionalanästhesie oder Vollnarkose. Die Therapie wird individualisiert durch Variation der Größe der Behandlungszone, der Ultraschallfrequenz, der Dauer des Einzelimpulses und der Wartezeit zwischen den Einzelimpulsen. Nach der Therapie sind die Behandlungszonen im konventionellen Ultraschall in der Regel hyperechogen, mit einem Kontrastmittel zur Verbesserung der Darstellung der Vaskularisierung hingegen echofrei. Ähnliches gilt für die MRT mit Kontrastmittel.

Unterschieden wird zwischen der Behandlung der ‚Indexläsion‘ und einer Hemiablation der Prostata. Als Indexläsion wird dabei das vermeintlich prognoserelevante Areal bezeichnet. Diese Bezeichnung birgt jedoch erhebliche Unschärfen. Das Volumen der Läsion, der Gleason Score und die Lage spielen eine wesentliche Rolle, so dass nicht immer klar zu unterscheiden ist, welcher Herd die tatsächliche Indexläsion ist. Bei einer Hemiablation wird ein ganzer Seitenlappen der Prostata behandelt, wobei dennoch die Harnröhre ausgespart wird.

In etlichen Studien wurde abhängig von der eingesetzten Technik vor der HIFU-Behandlung eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt [576]. Die Rationale dafür war, die Rate an Blasenaustrittsstenosen und postoperativen Harnretentionen zu senken [577]. Dies ist in den meisten Fällen jedoch nicht notwendig. Je nach Lage und Ausdehnung des zu behandelnden Areals und vorbestehender Obstruktion ist in Einzelfällen eine transurethrale Resektion (TUR-P) im Vorfeld notwendig.

Nutzen und Schaden der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit HIFU wurde bisher nicht ausreichend in kontrollierten Studien im Vergleich zu anderen etablierten Therapieoptionen untersucht. Zu diesem Verfahren konnten Fallserien bzw. systematische Übersichtsarbeiten von Fallserien und eine Studie zum Vergleich mit Kryotherapie identifiziert werden. Übersichtsarbeiten mit metaanalysierten Endpunkten [508,578] sind aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume und Endpunkt-Definitionen und meist kleiner Datenbasis (Studien-Anzahl) wenig aussagekräftig.

Eine systematische Übersichtsarbeit ohne Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien und ohne Metaanalyse analysierte 13 Studien mit insgesamt 543 Patienten (8 mit Hemiablation, 3 mit Indexläsionstherapie, und zwei vergleichende Studien zwischen Ganzdrüsenablation vs. Urethra-Schonung bzw. Ganzdrüsen- vs. Teildrüsenablation) [579]. Einige Studien hatten auch Salvage Patienten inkludiert. Bei den in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlichen Ergebnisdefinitionen variierte das mediane Follow-up zwischen 6 und 125 Monaten, die eingeschlossenen Patientenzahlen zwischen 4 und 111 [579]. Das in nur zwei Studien angegeben biochemische Rezidiv-freie Überleben wurde mit 87,7 % [580] und 83,3 % nach zwei Jahren für Niedrig Risiko Karzinome und mit 53,6 % [581] für Karzinome mit intermediärem Risiko angegeben [579]. Die in dieser Übersichtsarbeit berichteten Nebenwirkungen variierten stark, am häufigsten berichtet wurden Harnröhrenstrikturen mit 0-8 %, erektile Dysfunktion mit 0-48 % und Harninkontinenz mit 0-50 % [579].

In einer weiteren Übersichtsarbeit wurden 16 Serien mit mindestens 100 Patienten bewertet, mit einer Gesamtzahl von 5.094 Patienten [582]. 0-66 % der Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormonablation, 0-100 % vor der HIFU-Therapie eine TURP [582]. Das Follow-up variierte von 11-76 Monaten [582]. Das Krankheits-freie Überleben wurde in 11 Studien berichtet, überwiegend anhand des PSA-Wertes nach den PHOENIX Kriterien der ASTRO. Dies variierte zwischen 53 % nach 3 Jahren und 97 % nach 10 Jahren [582]. Nicht alle Nebenwirkungen wurden in allen Studien bewertet. Erektile Dysfunktion nach der Therapie wurde mit 13-90 % berichtet (11 Studien), Harninkontinenz verschiedener Ausprägung mit 4-34 % (alle Studien), Harnwegsinfektionen mit 0,8-26 %, akute Harnverhaltung mit 3,9-28 %, die Entstehung rekto-urethraler Fisteln mit 0-1,6 %, die einer Harnröhrenstriktur mit 0-30 % [582].

Die ergänzend identifizierten Primärstudien [583–588] berichten für teils große Kohorten und verhältnismäßig lange Nachbeobachtungszeiträume (bis 10 Jahre) onkologische Endpunkte. Für den jeweils längsten Beobachtungszeitraum sind die gesamt- und Krebs-spezifischen Überlebensraten sowie die Raten an nachfolgenden Salvage-Therapien in der [Tabelle 16](#) zusammengefasst.

Der routinemäßige Einschluss von HIFU-behandelten Patienten in ein prospektives Register (bspw. AT-REGISTRY) wird von der Autorengruppe befürwortet.

Ein systematischer Review zum Vergleich von HIFU und Standardtherapien (radikaler Prostatektomie (RP) und Strahlentherapie (RT)) mit der Evaluierung der Daten von über 4.000 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom in 21 Studien ergab für HIFU ein signifikant schlechteres 1-Jahres Krankheits-freies Überleben. Dieser Unterschied war nach 3 Jahren nicht mehr signifikant [508].

6.45	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence <b>4</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen Kryotherapie vor.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Das Ziel der lokalen Kryotherapie ist die kurative fokale Behandlung mit Zerstörung des/der lokalisierten Karzinomherde durch Gewebenekrosen, die durch lokalisierte Kühlung auf -40°C erzeugt werden. Die Kryonadeln werden TRUS-gesteuert über ein perineales Template in die Prostata eingeführt, zusätzliche Thermosensornadeln registrieren fortlaufend die Temperatur in der Umgebung sowie die Temperatur der Rektumwand.

Mit dem verfügbaren System werden Argon- und Heliumgas unter hohem Druck über die Kryonadeln abwechselnd in das Gewebe eingespritzt. Dies erzeugt sehr rasche Temperaturwechsel, die über intra- und extrazelluläre Eiskristallbildung zu Zellschädigungen sowie über Mikrothrombenbildung zu koagulativen Nekrosen führen. Die Thermosensoren und ein zusätzlich eingeführter urethraler Wärmekatheter sollen die Urethra schützen.

Der intraprostatiche Eisball ist im Ultraschall gut sichtbar und erlaubt die Kontrolle des Ausmaßes der induzierten Nekrose. Durchgeführt werden zwei Gefrier-/

Auftauzyklen. Der Eingriff wird unter Narkose durchgeführt [589]. Der PSA Nadir nach Kryotherapie wird meistens nach 3 Monaten erreicht [589].

In einer randomisierten, kontrollierten Studie zu Kryotherapie vs. Radiotherapie mit insgesamt 244 Patienten und einem medianen Follow-up von 100 Monaten betrug die biochemische Progressionsrate nach 36 Monaten nach Kryotherapie 23,9 % (PSA Nadir plus 2 ng/ml, 17,1 %) und nach perkutaner Strahlentherapie 23,7 % (PSA Nadir plus 2 ng/ml, 13,2 %) [590]. Es bestanden keine Unterschiede im Gesamt- oder Krankheitspezifischen Überleben. Die Rate an positiven Biopsien nach 36 Monaten lag bei 28,9 % in der Radiotherapiegruppe und bei 7,7 % in der Gruppe nach Kryoablation [590].

Ein Cochrane Review zur Kryotherapie als Primärtherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms inkludierte nur Studien mit mindestens 50 Patienten und einem Follow-up von mindestens einem Jahr [591]. Die 8 ermittelten Kohortenstudien umfassten eine Gesamtzahl von 1.483 Patienten [591]. Vier der acht Studien zeigten eine positive Biopsie in 17–28 % der Patienten nach Kryotherapie bei einem mittleren PSA-Nadir von 0,55–1,75 ng/ml (median 0,4–1,85 ng/ml) [591]. Die anderen vier Studien berichteten von einem Progressions-freien Überleben von 71– 89 % und positiven Biopsien bei 1,4–13 % der Patienten [591]. Nach 5 Jahren lag das Gesamtüberleben bei 89–92 % (zwei Studien), und das krankheits-spezifische Überleben in einer Studie bei 94 % [591].

In einem Update des Cochrane Reviews von 2018 wurde nur ein Vergleich der Ganzdrüsen-Kryotherapie mit der perkutanen Strahlentherapie basierend auf zwei randomisierten Studien [590,592] vorgenommen, mit einer Gesamtzahl von 307 randomisierten Patienten. Das mediane Follow-up lag bei 100-105 Monaten [593,592,590]. Diese Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass klare Aussagen zu Unterschieden in onkologischer Effektivität, Lebensqualität und dem Einfluss auf das Überleben aufgrund dieser Studien nicht möglich waren. Ein Bias der beiden evaluierten Studien war, dass die applizierte Strahlendosis nicht unbedingt den heute empfohlenen Standards entsprach.

In einer anderen Metaanalyse von kontrollierten Studien, die Kryotherapie mit Radiotherapie und Kryotherapie mit radikaler Prostatektomie verglichen sowie einarmigen Studien, die Kryotherapie-Ergebnisse berichteten, wurden 10 Publikationen aus sieben Studien mit einer Gesamtzahl von 1.252 Patienten identifiziert [594]. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kryotherapie einerseits und Strahlentherapie sowie radikaler Prostatektomie andererseits bezüglich des Gesamtüberlebens und des tumor-spezifischen Überlebens, aber ein signifikant niedrigeres biochemisch-rezidiv-freies Überleben nach Kryotherapie [594].

6.46	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence <b>4</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen irreversiblen Elektroporation (IRE) vor, insbesondere zu den Langzeitergebnissen.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Bei der irreversiblen Elektroporation handelt es sich um eine relativ neue ablativ-Technologie. Elektroporation bedeutet hierbei, dass Gewebenekrosen durch den zwischen zwei in die Prostata eingestochene Elektroden fließenden Strom hervorgerufen werden. Diese Nekrose erfolgt nicht durch Hitzeentwicklung, sondern durch Disruption von Zellmembranen. Es wird postuliert, dass eine bessere Schonung von sensiblen Strukturen (Urethra, neurovaskuläre Bündel) im Vergleich zu anderen ablativen Methoden, die auf Temperaturveränderung basieren, erreicht werden kann [595].

Der Eingriff erfolgt in Narkose mit Muskelrelaxation, die Elektroden werden template-basiert transperineal eingeführt. Typischerweise werden 2-6 Elektroden platziert, und ca. 90 Pulse von 70-100  $\mu$ sek Pulslänge und einer Energie von 1500 V/cm appliziert.

Bislang liegen für diese ablativ-Technik beim lokalisierten Prostatakarzinom nur sehr wenige Daten vor.

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 30 Patienten mit low risk oder intermediate-risk Prostatakarzinom (PSA  $\leq$ 15 ng/ml, Gleason Score  $\leq$ 3 + 4,  $\leq$ T2c, Tumorherd im mpMRT  $\leq$ 20 mm) behandelt [596]. Das PSA sank vom medianen Ausgangswert von 8,6 ng/ml auf im Median 2,3 ng/ml nach 12 Monaten. 6 Monate post-interventionell wurden 28/30 Patienten rebiopsiert. Ein persistierender Karzinomnachweis im Behandlungsfeld war bei 5/28 Männern (17,9 %) gegeben [596]. 23 von 25 prä-interventionell potenten Männer waren nach der IRE potent. Die Kontinenzrate lag nach 12 Monaten bei 90 % [596].

In einer prospektiven Registerstudie wurden 12-Monatsdaten (medianer Follow-up 36 Monate) für 123 Patienten mit IRE gesammelt (91% intermediate risk, 9 % low risk) [597]. Tumorpersistenz im Behandlungsareal lag nach 12 Monaten bei 2,7-9,8 % [597]. 18 Patienten bekamen eine Salvagetherapie [597]. 80/123 Patienten beantworteten Nachsorgefragebögen [597]. Dabei gaben 99 % komplette Kontinenz und 76 % keine Veränderung der erektilen Funktion an [597].

In einer systematischen Übersichtsarbeit zur publizierten Evidenz zur IRE beim lokalisierten Prostatakarzinom wurden 10 Publikationen mit insgesamt 433 Patienten identifiziert [598]. 265/433 Patienten hatten ein Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko, die Nachbeobachtung lag bei 6-36 Monaten [598]. Alle Patienten wurden im Verlauf nachbiopsiert: Die Rate an Karzinompersistenz im behandelten Areal lag dabei bei 0 %-39 % und die Rate an neu diagnostiziertem Karzinom außerhalb des Behandlungsareals bei 6,4 %-24 % [598].

6.47	Konsensbasiertes Statement	neu 2021
<b>EK</b>	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit für die fokale Laserablation, die fokale Brachytherapie, die fokale Radiofrequenzablation (RFA), die fokale stereotaktische Bestrahlung (SBRT) die fokale Mikrowellentherapie sowie die fokale transurethrale Ultraschallablation vor.	
Gesamtabstimmung: 97 %		

Neben den oben genannten Verfahren (VTP, RFA, HIFU und Kryotherapie) sind weitere Verfahren fokal-ablativ-Technologien beschrieben. Neben den Methodenbeschreibungen liegen für diese Verfahren keine Wirksamkeitsnachweise und keine Sicherheitsdaten vor. Daher wird keines dieser Verfahren (fokale Brachytherapie,

fokale Radiofrequenzablation, fokale stereotaktische Bestrahlung, fokale Mikrowellentherapie) zur allgemeinen Patientenbehandlung empfohlen. Eine Anwendung bleibt daher nur prospektiven, kontrollierten Studien vorbehalten.

**Tabelle 16: Onkologische Endpunkte der großen Kohortenstudien (n>300) zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom**

Studie / Kohorte	n Pat.	Weitere PCa-Therapie über Follow-up Zeitraum
Crouzet et al. 2014 [583]	1002	8 Jahre: 32% (low risk), 47% (intermediate risk), 62% (high risk)
Uchida et al. 2015 [584]	918	6,5 Jahre: 27,7%
Thüroff et al. 2013 [585]	704	10 Jahre: 2% (low risk), 28% (intermediate risk) 32% (high risk)
Dickinson et al. 2016 [586]	569	
Ganzer et al. 2013 [587]	538	8 Jahre: 18% (Subgruppen: low risk 10,9%, intermediate risk 19,4%, high risk 34%)
Berge et al. 2014 [588]	359	weitere PCa-Therapie: 26,4% (einmalige HIFU) bzw. 44,8% (weitere HIFU-Behandlung)

## 6.4. Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

### 6.4.1. Radikale Prostatektomie

6.48	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>1- bis 3</b>	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	
	Literatur: LoE: 1- [599]; LoE: 2, 2- [600-606,422,607,608]; LoE: 3: [609-623]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.49	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile, sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer Strahlentherapie mit ggf. zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie, aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.50	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils, die eine radikale Prostatektomie wünschen, sollen über das erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. hormonablative Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>2+</b> für positive Resektionsränder und Rezidiv	Literatur: [624,621,625,607] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

#### Hintergrundinformationen

##### Zu Statement 6.48

Zur Wirksamkeit einer radikalen Prostatektomie (RPE) beim lokal fortgeschrittenen PCA wurden durch die systematische Recherche eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) [599], mehrere Kohortenstudien [600-606,422,607,608] und zahlreiche Fallserien [609,610,626,611-623,627] identifiziert. In Zuge der



Aktualisierungsrecherche im Februar 2011 wurden acht Fallserien [613,615,617,618,622,623,608,627], eine Kohortenstudie (n = 151) [600] und eine systematische Übersichtsarbeit [628] identifiziert.

Insgesamt lassen sich aus den vorliegenden Studien keine sicheren Aussagen zur Wirksamkeit der radikalen Prostatektomie gegenüber anderen Therapieoptionen (Watchful Waiting, Strahlentherapie, Brachytherapie) beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom ableiten. Die randomisiert kontrollierte Studie von Akakura 2006 und die vergleichenden Studien von Edamura 2005 und Saito 2006 [599,602,606] zeigen keine signifikanten Unterschiede bzgl. krebspezifischem oder Gesamtüberleben zwischen radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie. Alle Studien haben methodische Schwächen (v. a. geringe Fallzahlen, heterogene Vergleichsgruppen). Hinsichtlich der Inkontinenz-Rate zeigt die Studie von Akakura 2006 nach zehn Jahren Follow-up eine signifikant geringere Rate bei perkutaner Strahlentherapie (ca. 10 % vs. 40 %) im Vergleich zur radikalen Prostatektomie. Die Übertragbarkeit dieses Ergebnisses auf die derzeitige Versorgungssituation in Deutschland ist fraglich. Die in Tabelle 17: aufgeführten Fallserien zeigen heterogene Angaben zur Kontinenzrate.

Die Vergleichbarkeit der vorliegenden Fallserien ist durch die folgenden Aspekte eingeschränkt, da diese die jeweiligen Ergebnisse beeinflussen:

1. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich der Überschätzung der klinischen Tumorausdehnung (9 %-50 %, siehe [Tabelle 17:](#) ).
2. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich des Anteils und der Art und Weise der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie (23 %-78 %, siehe [Tabelle 17:](#) ).
3. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich der Rate an positiven Schnitträndern (siehe [Tabelle 17:](#) ), deren prognostische Bedeutung in mehreren Studien belegt wurde [422,621,607].
4. Die Fallserien sind überwiegend monozentrisch und retrospektiv.

Ein indirekter Vergleich mit Studien zur perkutanen Strahlentherapie unterliegt ebenfalls einem hohen Verzerrungspotential, da die operativen Patienten meist jünger sind (dies wirkt sich v. a. auf das Gesamtüberleben aus) und die Anzahl untersuchter Patienten im Vergleich zu Serien mit perkutaner Strahlentherapie kleiner ist. Darüber hinaus ist bei den operativen Studien zu berücksichtigen, dass auch Patienten mit zusätzlicher hormoneller Therapie oder Strahlentherapie eingeschlossen wurden.

Die Ergebnisse mehrerer Studien deuten darauf hin, dass die Morbidität nach radikaler Prostatektomie von der Erfahrung des Operateurs/der Operateurin abhängig ist [629,607,625,613,618,630].

Zur Roboter-assistierten laparoskopischen Prostatektomie wurden zwei Fallserien mit Daten zu cT3-Tumoren in der Aktualisierungsrecherche 2011 identifiziert [613,618]. Die monozentrischen Fallserien haben eine kurze Nachbeobachtungszeit (max. 53 Monate) und zeigen Komplikationsraten von 4,2 %-8,3 %. Die Rate positiver Resektionsränder bei cT3-Tumoren beträgt 34 %-48,8 % und unterscheidet sich damit nicht von der Spanne in Fallserien zur offenen radikalen Prostatektomie [607,627] (Vgl. [Tabelle 17:](#) ). Aufgrund der bisher kurzen Nachbeobachtungszeit können Aussagen zum langfristigen Nutzen dieser Verfahren derzeit nicht gemacht werden. Eine größere Fallserie (n=1384) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,2 Monaten legt jedoch nahe, dass die biochemische rezidivfreie Überlebenszeit nach

roboterassistierter laparoskopischer Prostatektomie in allen D'Amico-Risikogruppen vergleichbar zu anderen Operationsverfahren ist [631].

Die Feststellung, dass die RPE eine primäre lokale Therapie neben der perkutanen Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist, stützt sich in erster Linie auf die akzeptablen Überlebenszeiten (siehe [Tabelle 17](#): ), die vergleichbar mit den Überlebenszeiten nach perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie sind. Von Bedeutung ist außerdem die Kenntnis der möglichen Fehler bei der Bestimmung der Tumorausdehnung durch die DRU und bildgebende Verfahren (Overstaging). Aufgrund der Tatsache, dass ein erheblicher Anteil von pT2-Tumoren klinisch als cT3-Tumoren beurteilt werden (siehe [Tabelle 17](#): ), dass interindividuelle Unterschiede zwischen den Untersuchern existieren und eine Wirksamkeit der RPE bei T2-Tumoren in der Bill-Axelson-Studie nachgewiesen wurde [340,308], sollte die Patientengruppe mit cT3-Tumoren nicht kategorisch von einer operativen Therapie ausgeschlossen werden. In die individuelle Entscheidung zur lokalen Therapie sollten Parameter der Tumorausdehnung einfließen. Patienten mit cT3a, PSA < 20 oder Gleason < 8 sind aufgrund der besseren Prognose eher geeignet für eine radikale Prostatektomie [620,616,607,601,422].

Eine klare Empfehlung der Durchführung einer RPE bei cT3/cT4-Tumoren kann bei limitierter Evidenz nicht gegeben werden.

**Tabelle 17: Ergebnisse (Follow-up > 7 Jahre) von Kollektiven mit cT3-cT4, die mit RPE behandelt wurden**

Studie	n	Over-staging %	R1/2 %	bPFS % (Jahre)	CSS % (Jahre)	OS % (Jahre)	Impotenz % (Jahre)	Inkontinenz % (Jahre)	Adjuvante Therapie % (Jahre)
Amling et al. 1997 [609]	870	25	n.a.	46 (10) 35 (15)	84 (10) 74 (15)	70 (10) 50 (15)	n.a.	6,8 (1)	59,6
Ward et al. 2005 [607]	842	27	56	43 (10) 38 (15)	90 (10) 79 (15)	76 (10) 53 (15)	75,3	21 (1)	78
Gerber et al. 1997 [612]	298	11	n.a.	n.a.	57 (10)	n.a.	n.a.	n.a.	Mind. 28 %
Walz et al. 2010 [627]	293	n.a.	37,2	66,5 (2) 51,6 (5) 43,8 (10)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Yossepowitch et al. 2008 [623]	243	n.a.	n.a.	n.a.	89 (10)	n.a.	n.a.	n.a.	65 (10)
Thompson et al. 2006 und 2009 [632,633]	211	pT3-T4 Pat.	n.a.	n.a.	n.a.	66 (10)	n.a.	n.a.	33,2 (12,5)
Hsu et al. 2007 [614]	200	23,5	n.a.	51,1 (10)	91,6 (10)	77 (10)	n.a.	n.a.	56

Studie	n	Over-staging %	R1/2 %	bPFS % (Jahre)	CSS % (Jahre)	OS % (Jahre)	Impotenz % (Jahre)	Inkontinenz % (Jahre)	Adjuvante Therapie % (Jahre)
Carver et al. 2006 <sup>1</sup> [601]	176	24-41	27	56 (10)	85 (10) 76 (15)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hsu et al. 2010 [615]	164	29,2	n.a.	43 (10) 38,3 (15)	80,3 (10) 66,3 (15)	67,2 (10) 37,4 (15)	n.a.	n.a.	40,2 (8)
Sciarra et al. 2003 <sup>2</sup> [620]	130	pT3 Pat.	14,63 26,84	n.a.	69 <sup>3</sup> (10) 82 <sup>4</sup> (10)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
De la Riva et al. 2004 [616]	83	n.a.	61,4	63,4 <sup>5</sup> (10) 38,5 <sup>6</sup> (10) 0 <sup>7</sup> (10)	81,9 (10)	94,8	60,4 (5,5)	3,6 (5,5)	22,9 (5,5)
Mearini et al. 2010 [617]	74	16,3	n.a.	25,8 (10)	67 (10)	n.a.	61,2 (1)	34,5 (1)	58,1 (4)
Freedland et al. 2007 [611]	56	9	22	49 (10) 49 (15)	91 (10) 84 (15)	n.a.	n.a.	n.a.	23,2
Gontero et al. 2007 <sup>8</sup> [634]	51	5	45	68 (7)	90,2 (7)	76,7 (7)	n.a.	20 (1)	46 (1)

Abkürzungen: bPFS = biochemisch definiertes progressionsfreies Überleben, CSS = prostatakrebspezifisches Überleben, OS = Gesamtüberleben, R1/2 = positive Resektionsränder

### Zu Empfehlung 6.49

Da anhand der Literatur eine klare Priorisierung von strahlentherapeutischem und operativem Vorgehen für cT3-Tumoren nicht möglich ist, sollten Arzt und Patient sich die potenziellen Vor- und Nachteile der Optionen vor Augen führen und darauf basierend eine Entscheidung treffen. Eine Übersicht der unerwünschten Wirkungen von RPE, perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie befindet sich in [Anhang 15.3](#)), während zu pelviner Lymphadenektomie und hormonablativer Therapie in den jeweiligen Kapiteln Stellung genommen wird.

Zu den Vorteilen der RPE gehört die genaue Bestimmung bzgl. Tumorstadium und Nodalstatus. Dadurch kann eine adjuvante Therapie (hormonablative Therapie, Strahlentherapie) gezielt eingesetzt bzw. vermieden werden. Demgegenüber wird bei High-Risk-Patienten eine Strahlenbehandlung (auf der Basis der klinischen

<sup>1</sup> 36 % mit neoadjuvanter Hormonenzugstherapie

<sup>2</sup> Kohorte umfasst ausschließlich pT3 Patienten

<sup>3</sup> Bei Gruppe mit Gleason Score 8-10

<sup>4</sup> Bei Gruppe mit Gleason Score < 8

<sup>5</sup> Bei pT3a

<sup>6</sup> Bei pT3b

<sup>7</sup> Bei pT4

<sup>8</sup> cT3-Patienten, N0M0 oder N1 oder M1a

Stadieneinteilung) in der Regel zusammen mit einer neo-/adjuvanten hormonablativen Therapie durchgeführt (Argumentation in [617]). Weitere Vorteile des operativen Vorgehens gegenüber der Strahlentherapie sind die einfachere Nachbeobachtung des PSA (Argumentation in [617]).

Ein Nachteil der radikalen Prostatektomie gegenüber der Strahlentherapie ist das höhere Risiko für allgemeine und spezifische Operationskomplikationen, Impotenz und Inkontinenz.

In der aktuellen TNM-Klassifikation (8. Edition) umfasst die T-Kategorie pT3 auch mikroskopische Blasenhalsinfiltrationen (siehe [Tabelle 18](#)).

**Tabelle 18: TNM-Klassifikation (8. Edition) für die Stadien T3 und T4 (Quelle: [www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org))**

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

#### **Zu Empfehlung 6.50**

Zur Therapieabwägung zwischen einem strahlentherapeutischen und einem operativen Ansatz gehört auch das Wissen um die erhöhte Rate positiver Schnittränder, die von 37,5 % bei Van Poppel 2006 [625] bis 61 % bei de la Riva, 2004 [616] reicht (siehe [Tabelle 17](#): ). Der Zusammenhang von positivem Schnittrand und Rezidivrisiko wurde in zahlreichen Studien [422,621,607] belegt. Es erscheint darüber hinaus geboten, die Patienten auf die möglichen anstehenden adjuvanten Ansätze und deren potenzielle Nebenwirkungen hinzuweisen. Da sich das erhöhte Risiko für einen positiven Schnittrand nicht nur bei lokal fortgeschrittenem Tumor, sondern auch bei Patienten des hohen Risikos aufgrund Gleason-Score oder PSA-Wert zeigt, wurde die Empfehlung im Vergleich zu 2009 („lokal fortgeschritten“) geändert (nun: „hohes Risiko“).

### 6.4.2. Primäre perkutane Strahlentherapie

<b>6.51</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>spezifiziert 2018</b>
Level of Evidence <b>1+</b>	Die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie von mindestens 24, besser 36 Monaten ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	
	Literatur: [606,602,599,635-639,477,640-651]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	
<b>6.52</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie (ggf. zusätzlich adjuvanter oder verzögerter Therapie) als auch einer Strahlentherapie mit zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: Expertenkonsens basierend auf [420]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	
<b>6.53</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die perkutane Dosis-eskalierte Strahlentherapie soll in IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT) durchgeführt werden.	
Level of Evidence IMRT: <b>2(+/-)</b> IGRT: <b>2-</b>	Literatur IMRT: [435,436] Literatur IGRT: [437-440]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.54	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablativ Therapie erhalten.  Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate betragen.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: Neoadjuvant: [636-639,645,651]; Adjuvant: [477,640-642,639,647,652]; zusätzlich: [648,643,635,644,650,649,646]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

6.55	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>4</b>	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht geklärt.	
	Expertenkonsens basierend auf [475,460,476,461]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.56	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom soll eine Protonentherapie nur innerhalb klinischer Studien angeboten werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [463-465,467,468,448,469,435,471,466]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

Nur wenige Studien zur perkutanen Strahlentherapie beim Prostatakarzinom beziehen sich auch (d. h. mindestens 25 %) auf Patienten der klinischen Kategorien cT3/ cT4 [461,475,653,478,477,654,643,648,478,635].

### Zu Statement 6.51

Dieses Statement wurde in Analogie zur Bewertung der perkutanen Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (siehe Statement 6.18) formuliert. Wie bei der Therapieoption der radikalen Prostatektomie stützt sich das Statement auf die relativ schwache Evidenz von Fallserien, denn ein Vergleich zum Watchful Waiting wurde in keiner Studie unternommen. Die klinischen Ergebnisparameter wurden mit denen der Fallserien für die radikale Prostatektomie verglichen. Dabei ergeben sich ähnliche Raten bezüglich des biochemisch progressionsfreien Fünf-Jahre-Überlebens (bPFS) und des krankheitsspezifischen Fünf- bzw. Zehn-Jahre-Überlebens, während das Zehn-Jahres-bPFS und Zehn-Jahres-Gesamtüberleben in den Untersuchungen mit operativen

Patientenkollektiven insgesamt etwas höher ist. Insgesamt können für beide Verfahren folgende Orientierungswerte (Range) angegeben werden:

- biochemisch progressionsfreies Fünf-Jahre-Überleben 20-85 %
- biochemisch progressionsfreies Zehn-Jahre-Überleben 20-51 %
- krankheitsspezifisches Zehn-Jahre-Überleben 57-91 %
- Zehn-Jahre-Gesamtüberleben 34-77 %

Ein valider Vergleich zwischen den Ergebnissen für die perkutane Strahlentherapie und den Ergebnissen der radikalen Prostatektomie ist in Anbetracht der vorliegenden Studien nicht möglich. Die randomisiert kontrollierte Studie von Akakura 2006 und die vergleichenden Studien von Edamura 2005 und Saito 2006 [599,606,602] zeigen keine signifikanten Unterschiede bzgl. krebspezifischem oder Gesamtüberleben zwischen radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie, haben jedoch alle methodische Schwächen (v. a. geringe Fallzahlen, heterogene Vergleichsgruppen). Hinsichtlich der Inkontinenz-Rate zeigt die Studie von Akakura 2006 nach zehn Jahren Follow-up eine signifikant geringere Rate bei perkutaner Strahlentherapie (ca. 10 % vs. 40 %) im Vergleich zur radikalen Prostatektomie. Die Übertragbarkeit dieses Ergebnisses auf die derzeitige Versorgungssituation in Deutschland ist fraglich.

Die schwache Evidenzlage erlaubt keine eindeutige Priorisierung von radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie für das klinische Tumorstadium T3. Diese Unsicherheit spiegelt sich auch in den Empfehlungen der internationalen Leitlinien wider, die sich nicht zuletzt an den landestypischen Versorgungsstrukturen orientieren. So stellt die NICE-Leitlinie fest, dass der Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom nicht gesichert ist, derartige Patienten aber in Großbritannien in der Regel strahlentherapeutisch versorgt werden [103]. Die EAU-Leitlinie gibt implizit der perkutanen Strahlentherapie den Vorrang [420]. Eine eindeutige Position für die primäre perkutane Strahlentherapie bei allen lokal fortgeschrittenen Stadien bezieht die niederländische Leitlinie.

Für die klinische Tumorkategorie T4 wird in keiner Leitlinie eine Empfehlung ausgesprochen, da die verfügbare Literatur keine belastbare Evidenz für eine Wirksamkeit der radikalen Prostatektomie oder der perkutanen Strahlentherapie enthält. Zwar wurden Patienten mit Prostatakarzinom-Kategorie cT4 nicht ausgeschlossen, stellen in den Studienpopulationen jedoch nur kleine Subgruppen dar. Aufgrund des hohen Risikos chirurgischer Komplikationen, wird in der Regel der primären Strahlentherapie in dieser Situation der Vorzug gegeben.

Eine Reihe prospektiver randomisierter Studien belegen, dass für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom oder Patienten mit Tumoren hohen Risikos eine perkutane Strahlentherapie kombiniert mit einer Androgendeprivation einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie überlegen ist [477,652,643,648]. Diese Ergebnisse spiegeln sich in der Verbesserung des biochemisch rezidivfreien Überlebens, des krankheitsspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens wider.

#### **Zu Empfehlung 6.52**

Da anhand der Literatur eine klare Priorisierung von strahlentherapeutischem und chirurgischem Vorgehen für cT3- und cT4-Tumoren nicht möglich ist, sollen Arzt und Patient sich die potenziellen Vor- und Nachteile der Optionen vor Augen führen und darauf basierend eine Entscheidung treffen. Die unerwünschten Wirkungen von radikaler Prostatektomie, perkutaner Bestrahlung und HDR-Brachytherapie finden sich im Kapitel Therapieplanung, während zu pelviner Lymphadenektomie und hormonablativer Therapie in den jeweiligen Kapiteln Stellung genommen wird.

**Zu Statement 6.53**

Zur Begründung s. Erläuterung zu 6.19.

Da die von den Übersichtsarbeiten analysierten Primärstudien auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom einschlossen (Bauman et al.: fast alle Studien T1-3; Yu et al.: 22,7% Tumorstadium III oder IV), gilt die Empfehlung ebenfalls für diese Gruppe.

**Zu Empfehlung 6.54**

Mehrere methodisch belastbare Studien (*1+ oder 1++*) mit überwiegendem lokal fortgeschrittenen Patientenkollektiv bestätigen die Wirksamkeit einer begleitenden hormonablativen Therapie [477,648,643,655,477,640-642,636,638,656,652,651] (siehe Übersicht in den Evidenztabelle zur Leitlinie). In mehreren Metaanalysen wurden signifikante Vorteile bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens und der Gesamtsterblichkeit ermittelt [650,649,647,645]. Auch im Vergleich zu einer alleinigen hormonablativen Therapie zeigt die Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie eine größere Wirksamkeit. In einem RCT zeigte sich nach zehn Jahren eine absolute Reduktion der Prostatakarzinomspezifischen Mortalität um 16 % [646]. Obwohl die Vergleichstherapie (alleinige Flutamidtherapie) in dieser Studie mittlerweile nicht mehr eingesetzt wird, kann angesichts der deutlichen Effekte davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis dieser Studie auch bei heutiger Standardtherapie gültig ist.

Die Dauer der hormonablativen Therapie beträgt in der EORTC-Studie drei Jahre, in der RTOG-Studie 86-10 vier Monate, in der RTOG-Studie 85-31 adjuvant bis zum Progress und im Early Prostate Cancer Trial zwei Jahre. Bolla et al. zeigten 2009 in einer Noninferioritätsstudie für die langfristige hormonablativen Therapie von insgesamt drei Jahren eine deutlich niedrigere Gesamtmortalität in der Patientengruppe, die zusätzlich zu einer (neo-)adjuvanten maximalen Androgenblockade von sechs Monaten eine Langzeittherapie über 2,5 Jahre mit einem LHRH-Analogen erhielten [635]. Granfors et al. [643] untersuchten den Effekt der Orchiektomie, d. h. des dauerhaften Hormonentzugs. Da sich aus den unterschiedlichen Angaben keine eindeutige Zeitabgrenzung ergibt, wurde eine Mindestdauer von 24 Monaten, besser jedoch 36 Monaten für die Empfehlung gewählt.

Da die bisherigen Studien mit einer perkutanen Strahlentherapie in Normaldosis (meist 65-70 Gy) durchgeführt wurden, gibt es derzeit keine Belege zum Nutzen einer Kombination von hormonablativer Therapie und dosiseskalierter Strahlentherapie.

**Zu Statement 6.55**

Zur Begründung siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 6.23.

**Zu Statement 6.56**

Die identifizierten Studien zur Protonentherapie wurden in Patientenkollektiven mit lokal begrenztem Prostatakarzinom durchgeführt (siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 6.24). Da Daten bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom fehlen, sollen diese Patienten, wenn die informierte Entscheidung für eine Protonentherapie gefällt wird, in klinische Studien (bspw. koordiniert im Westdeutschen Protonentherapie-Zentrum Essen, WPE) eingeschlossen werden.



### 6.4.3. HDR-Brachytherapie

6.57	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence <b>1+</b> bis <b>3</b>	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert.  Für eine zusätzliche hormonablative Therapie gelten die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie.	
	Literatur: [548,657,658]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

In den klinischen Studien zur Wirksamkeit der kombinierten HDR-Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie sind auch Patienten mit der klinischen Kategorie cT3 enthalten. Alle recherchierten Studien, die einen Anteil von mindestens 25 % cT3-Patienten rekrutiert haben, wurden in eine Evidenztabelle übertragen (siehe Evidenztabelle zur Leitlinie). Bis auf die Publikation von Rades et al. 2007 [659] mit einer kleinen Fallzahl ausschließlicher cT3-Patienten (n=41) enthalten die Studien nur teilweise Patienten in der Kategorie cT3. Das Statement beruht auf den beobachteten Ergebnissen für das biochemische-progressionsfreie Überleben. Bei Deger et al. 2002 [657] waren unter 230 behandelten Patienten 134 (58 %) in der Kategorie cT3. Eine Subgruppenanalyse dieser Patienten erbrachte ein Fünf-Jahres-PSA-progressionsfreies Überleben von 65 %. Kalkner et al. 2007 [658] behandelten 154 Patienten, darunter 81 (52 %) mit Kategorie cT3. Das Fünf-Jahres-PSA-progressionsfreie Überleben für die cT3-Patienten lag bei 84 %. Für die beiden zur HDR-Brachytherapie vorliegenden randomisiert kontrollierten Studien [552,553] liegen keine spezifischen Daten zu Patienten der Kategorie cT3 vor. In der Hoskin-Studie wurde für 57 Patienten mit Kategorie cT3 keine Subgruppenanalyse durchgeführt, und in der Sathya-Studie waren keine Patienten der Kategorie cT3 eingeschlossen. Die HDR-Brachytherapie wird in Deutschland beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom auch außerhalb von klinischen Studien eingesetzt. Für die Tumorkategorie cT4 fehlen jedoch Daten aus prospektiven oder retrospektiven Studien oder Kohorten. Daher wird diesbezüglich keine Empfehlung ausgesprochen.

Eine verbesserte Wirksamkeit der HDR-Brachytherapie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie ist aus der Studienlage derzeit nicht ableitbar. Die Entscheidung zu einer hormonablativen Therapie bei HDR-Brachytherapie soll deshalb der Einzelfallprüfung vorbehalten bleiben. Auch hier sind weitere randomisierte Studien zur Klärung notwendig.

### 6.4.4. Lymphadenektomie

6.58	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Level of Evidence <b>4</b>	Der prognostische Nutzen einer Lymphadenektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt. Die pelvine Lymphadenektomie liefert relevante Informationen für die Entscheidung über eine adjuvante Therapie.	
	Expertenkonsens	

<b>6.58</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>modifiziert 2018</b>
	Gesamtabstimmung: 95 %	
<b>6.59</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte im Rahmen der radikalen Prostatektomie eine extendierte pelvine Lymphadenektomie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [660,661]	
	Gesamtabstimmung: 84 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Statement 6.58

Obleich das Risiko für einen Lymphknotenbefall bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom höher ist als beim lokal begrenzten Tumor ([662,663], siehe Evidenztabelle des Kapitel 4 „Diagnostik“), existieren keine Studien, die eine gesicherte Wirksamkeit der Lymphadenektomie in Bezug auf eine relevante klinische Verbesserung des Krankheitsverlaufs zeigen. Die Studienlage beschränkt sich fast ausschließlich auf Patienten der klinischen Kategorien T1/2. Der kurative Effekt der Lymphadenektomie bei Lymphknotenmetastasierung wurde bisher nur in wenigen Studien mit jeweils kleiner Fallzahl untersucht [664–666]. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass zumindest bei minimaler Lymphknotenmetastasierung (max. ein positiver Lymphknoten) eine kurative Chance besteht. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht ausreichend, um eine allgemeine Therapieempfehlung zu geben. Daher ist keine allgemein gültige Indikationsstellung für dieses Verfahren auf dem Boden der existierenden Evidenz möglich. Der pathologische Befund der entnommenen Lymphknoten kann jedoch Informationen liefern, welche die Entscheidung über eine adjuvante Therapie mitbegründen.

#### Zu Empfehlung 6.59

Die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen steigt mit der Anzahl der entnommenen Lymphknoten [565,665]. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen wiederum erfordert eine frühzeitige systemische Therapie. Grundsätzlich sollte bei Patienten mit hohem Risiko für einen Lymphknotenbefall haben, eine Lymphadenektomie mit histologischer Sicherung des Lymphknotenstatus erfolgen. Nur, wenn dies nicht möglich ist, sollte das Risiko anhand von prognostischen Parametern/Nomogrammen abgeschätzt werden. Bei gestellter Indikation zur Lymphadenektomie sollte diese extendiert erfolgen, da hierbei der Nachweis von Lymphknotenmetastasen zwei- bis dreifach höher ist als im Vergleich zur Standard-Lymphadenektomie [660,661]. Die extendierte Lymphadenektomie sollte dabei die folgenden drei Lymphknotenstationen umfassen: Vena iliaca externa, Arteria iliaca interna und Fossa obturatoria. Zudem sollten die Lymphknoten medial der A. Iliaca interna (auch als praesakrale Lymphknoten beschrieben) mit entfernt werden [667]. Insgesamt muss bei der extendierten Lymphadenektomie die erhöhte Morbidität berücksichtigt werden.

## 6.4.5. Fokale Therapien

### 6.4.5.1. Stellenwert Fokaler Therapien

6.60	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollen keine fokale Therapie - egal mit welcher Technologie - erhalten.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [583,587]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

#### Hintergrundinformationen

Alle fokalen Therapieformen stellen vergleichsweise neue ablative Therapien zur Behandlung des Prostatakarzinoms dar. Die Datenlage unterscheidet dabei in vielen Serien nicht zwischen lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen.

So gilt für den Hochintensiven Fokussierter Ultraschall (HIFU), dass der Großteil der Evidenz auf Fallserien von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom basiert. Auch die vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten [508,578] differenzieren in ihren Auswertungen nicht nach T-Kategorie; der Anteil von Patienten mit  $\geq T3$ -Stadium in den zugrunde liegenden Primärstudien war jeweils gering. In den ergänzenden großen Fallserien wurden ebenfalls keine oder nur wenige Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen (3,6 % von 918 [584]; 18,7 % von 359 [588]).

Nur in einer älteren Fallserie werden spezifische Ergebnisse für T3-Patienten dargestellt. In der Studie von Uchida et al. 2009 betrug die Rate von cT3-Patienten (n = 32) mit biochemisch definiertem rezidivfreien Überleben (PSA-Nadir plus 2 ng/ml) nach fünf Jahren 33 % [668]. Insgesamt kann auf der Grundlage der identifizierten Studien zum Nutzen und den Nebenwirkungen von HIFU beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom keine belastbare Aussage getroffen werden [668].

Das Gleiche gilt nach Einschätzung der Autoren für die irreversible Elektroporation (IRE) und die Kryotherapie. In Anbetracht der sehr begrenzten Datenlage, der möglichen Nebenwirkungen und dem Vorhandensein etablierter Therapiealternativen kann der hochintensive fokussierte Ultraschall zur Zeit nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms empfohlen werden.

### 6.4.6. Adjuvante perkutane Strahlentherapie

6.61	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence <b>4</b>	Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet. (Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel <a href="#">7.2</a> . Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel <a href="#">7.1</a> .)	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.62	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
	Die Indikation zur Adjuvanten Strahlentherapie beschränkt sich auf folgende Risikogruppen:	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	a. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pN0) mit hohem Risiko und den nachfolgenden Faktoren sollte eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: pT3/pT4+R1 (positiver Schnittrand) + Gleason Score 8-10 (ISUP 4-5).	
Empfehlungsgrad <b>0</b>	b. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pN0) mit erhöhtem Risiko und den nachfolgenden Faktoren kann eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: pT3/pT4+R0 (negativer Schnittrand) + Gleason Score 8-10 (ISUP 4-5).	
Empfehlungsgrad <b>0</b>	c. Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom (pN0) und den nachfolgenden Faktoren kann eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: R1 (multifokal-positiver Schnittrand) + Gleason Score 8-10 + pT2.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Bei jeder der drei Gruppen (a-c) soll bei der Aufklärung über die adjuvante Strahlentherapie die alternative Option der perkutanen Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich genannt werden (siehe Kapitel <a href="#">7.2</a> zur Behandlung des PSA-Rezidivs).	
Level of Evidence a+b: <b>1-</b> c+d: <b>4</b>	Literatur: a. [669-672,633,673,674] b. [669-672,633,673,674] c. Expertenkonsens basierend auf a. und b. d. Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 88 %	

#### Hintergrundinformationen

#### Zusammenfassung der Evidenzlage der adjuvanten perkutanen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie

Die recherchierte Literatur zur adjuvanten perkutanen Strahlentherapie (ART) im Stadium pN0 nach RP erbrachte für die adjuvante Strahlentherapie im Vergleich zur

„wait and see-Strategie“ drei RCT zur Fragestellung des Nutzens der ART [633,673,674]. Zur Frage des Vergleiches der adjuvanten Strahlentherapie mit der frühen Salvage-Strahlentherapie (SRT) liegen Ergebnisse von drei randomisierten Studien sowie eine Metaanalyse vor [669–671].

Die Einschlusskriterien für die adjuvante Strahlentherapie versus „wait and see“ waren in den Studien unterschiedlich, in der Regel handelte es sich um lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome im Stadium pT3/4, jedoch auch teilweise im Stadium des lokal begrenzten PCa (pT2), dann mit positivem Schnittrand. Bei den lokal fortgeschrittenen Karzinomen handelt es sich um Patienten sowohl mit als auch ohne positiven Schnittrand. Aus diesen drei RCT liegen zusätzliche Auswertungen zur Stratifizierung spezifischer Risikofaktoren für eine Tumorprogression vor. Zusätzlich liegen Auswertungen hinsichtlich der möglichen Akut- und Spätfolgen vor.

### **Zu Statement 6.61**

Die Voraussetzung für die Diskussion der randomisierten Studien ist die Festlegung eines definierten „Nullbereichs“ des PSA nach radikaler Prostatektomie. Dieser sogenannte „PSA-Nullbereich“ wird in der Literatur in der großen Mehrzahl der Fälle als ein PSA-Wert  $< 0,1$  ng/ml angesehen, in einigen Leitlinien jedoch auch als  $< 0,2$  ng/ml [675]. Von diesem Erreichen des „PSA-Nullbereichs“ zu unterscheiden sind Patienten, die nach der radikalen Prostatektomie diesen Nullbereich nicht erreichen. Es handelt sich dann um einen „persistierenden“ PSA-Wert. Diese Patienten werden definitionsgemäß nicht adjuvant bestrahlt, sondern einer Salvage-Strahlentherapie zugeführt. Zu dem Zeitpunkt der Konzeption der RCT der adjuvanten Strahlentherapie im Vergleich zu einer „wait and see-Strategie“ waren diese Kriterien noch nicht hinlänglich definiert. Bei diesen drei RCT war nur in der deutschen Studie das Erreichen des Nullbereiches gefordert ( $< 0,1$  ng/ml) [674]. In den beiden anderen RCT wurde ein Cutoff  $< 0,2$  ng/ml angesetzt [633,673]. In der EORTC-Studie [673] erreichten 87 % der Interventionsgruppe diesen Wert, bei der SWOG-Studie [633] lag dieser Anteil nur bei 65 %, wobei PSA-Werte in dieser Studie nur für 85 % der Patienten verfügbar waren.

In den neueren RCT, in denen die adjuvante Strahlentherapie mit der frühen SRT verglichen wurde, war als Eingangsvoraussetzung für den PSA-Nullbereich ein PSA-Wert  $< 0,1$  ng/ml [669,671] oder ein Wert von  $< 0,2$  ng/ml [670] gefordert.

Die perkutane Strahlentherapie wurde in den frühen drei RCT mit älteren Bestrahlungstechniken durchgeführt, nur in der deutschen Studie wurde eine relativ moderne 3D-Bestrahlungstechnik eingesetzt [674]. Dementsprechend finden sich relativ hohe Raten an Spätfolgen der Therapie in der EORTC- und der SWOG-Studie [633,673]. Die Gesamtdosis der Bestrahlung in allen 3 Studien betrug 60 Gy bei einer Einzeldosis von 2 Gy. In den neueren drei RCT war sowohl die 3D-geplante RT Standard als auch mit zunehmender Frequenz die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), da diese Studien in den Jahren 2005 und aufwärts konzipiert wurden. Hier betrug die Einzeldosis aufgrund einer frühen Absprache dieser 3 Studiengruppen (ART versus SRT) 2 Gy pro Fraktion, die Gesamtdosis 64 – 66 Gy jeweils in beiden Therapiearmen.

Während in den frühen RCT eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt wurde, erhielten in den neueren RCT die Patienten der GETUG AFU-17-Studie in beiden Armen (ART und SRT) eine 6-monatige ADT [671]. In der britischen Studie (RADICALS-RT) war im Rahmen einer sekundären Randomisation auch die Teilnahme der Patienten in einem randomisierten Vergleich von zusätzlich einer Kurzzeit-ADT (6 Monate) versus 24 Monate ADT möglich (RADICALS-HD) [670].

### Zu Empfehlung 6.62 a und 6.62 b

#### Zum Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie im Vergleich zur frühen Salvage-Strahlentherapie

Den Empfehlungen liegen die drei frühen RCT zugrunde [633,673,674] sowie die drei neueren RCT und die Metaanalyse dieser RCT [669–672] (s.o.). Bei den frühen RCT lag die mediane Nachbeobachtung bei ca. 10 Jahren, bei den neueren RCT bei ca. 5 Jahren.

In den drei frühen RCT im Vergleich adjuvante RT vs. „wait and see“ konnte grundsätzlich die Wirksamkeit der perkutanen adjuvanten Strahlentherapie nachgewiesen werden. Der primäre Endpunkt zweier dieser Studien [673,674] war die Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit, in der SWOG-Studie war der primäre Endpunkt das metastasenfremde Überleben. In allen drei Studien konnte mit einer medianen Nachbeobachtung von 10 Jahren eine signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit in der Interventionsgruppe gezeigt werden (SWOG: 53 % vs. 30 %) (EORTC 60,6 % vs. 41 %) (ARO 56 vs. 35 %). Eine vierte, finnische Studie ist nicht gut mit den anderen Studien zu vergleichen, da hier eine Vielzahl der Patienten den PSA-Nullbereich nicht erreicht hat und es zu einer Durchmischung einer adjuvanten RT mit einer SRT kam [676]. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich lediglich in der SWOG-Studie nach 10 Jahren ein signifikanter Überlebensvorteil (74 % vs. 66 %) [633]. In Bezug auf die Nebenwirkungsrate war von den drei Studien lediglich die Deutsche Studie mit heutigen Therapien vergleichbar, weil alle Patienten 3D-geplant bestrahlt wurden. Dementsprechend war bei einer Gesamtdosis von 60 Gy die Rate schwerer Nebenwirkungen (RTOG Grad > 3) bei 1-2 %, sie lag in den zwei anderen Studien signifikant höher.

Zusammenfassend haben diese drei randomisierten Studien den Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie gegenüber einer „wait and see“-Strategie bewiesen. Allerdings konnte ein Überlebensvorteil nicht eindeutig nachgewiesen werden, da die Studien hierfür entweder nicht gepowert waren oder einen anderen primären Endpunkt aufwiesen. Bereits aus diesen drei Studien wurde evident, dass die Patienten mit dem höchsten Progressionsrisiko (pT3/4+SR+Gleason 8-10) nach radikaler Prostatektomie (RP) die geeignetsten Kandidaten für eine adjuvante Therapie sein würden, da viele Patienten (nach 5 Jahren noch 50 %) aus diesen drei Studien biochemisch noch nicht progredient waren, möglicherweise also übertherapiert waren. Die wichtige neue Fragestellung zu diesem Zeitpunkt war, ob dieser Vorteil auch bei einem direkten Vergleich der adjuvanten Strahlentherapie mit der frühen Salvage-Therapie, also bei beginnender Progression, bestehen bleiben würde. Diese Fragestellung konnte mit den drei älteren Studien nicht beantwortet werden, da bei Progression keine konkrete SRT in dem Design dieser drei Studien gefordert war. Konsequenterweise waren die neueren drei randomisierten Studien unter Einschluss der Meta-Analyse dieser Fragestellung gewidmet [669–672].

In die sog. „Raves“-Studie sollten 470 Patienten randomisiert werden, die entweder einen positiven Schnittrand oder ein pT3-Stadium sowie Kombinationen davon aufwiesen [669]. Die Rekrutierung wurde jedoch 2015 nach 333 Patienten vorzeitig abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt war klar, dass der primäre Endpunkt (Äquivalenz beider Studienarme) wegen einer zu geringen Zahl von progredienten Patienten nach RP nicht erreicht werden würde.

Randomisiert wurde in eine adjuvante RT innerhalb von 4-6 Monaten nach OP, Einzeldosis (ED) 2 Gy, Gesamtdosis (GD) 64 Gy vs. eine SRT bei den Patienten, bei

denen der PSA-Wert über 0,2 ng/ml angestiegen war. Auch diese Patienten erhielten dann 64 Gy GD. Die biochemische Progression wurde definiert als PSA-Anstieg über 0,4 ng/ml nach SRT. Insgesamt handelte es sich um ein prognostisch günstiges Kollektiv mit nur 15 % der Patienten mit Gleason 8-10-Tumoren. 67 % der Tumoren hatten einen positiven Schnittrand (inkl. pT2-Karzinome) und lediglich 20 % der Tumoren eine Samenblaseninfiltration. Zum Zeitpunkt der Auswertung, drei Jahre nach Ende der Rekrutierung, zeigten 84 Patienten im Beobachtungsarm (50,3 %) eine biochemische Progression, 80 von diesen wurden bisher bestrahlt. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren insgesamt ergab sich für den primären Endpunkt (freedom from biochemical failure) nach 5 Jahren medianer NB kein signifikanter Unterschied (86 vs. 87 %). Aufgrund der viel zu geringen Anzahl von biochemischen Progressionen und der viel zu kleinen Zahl randomisierter Patienten konnte die angenommene nicht-Unterlegenheit der SRT nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate an GU-Toxizität Grad II+ (ART-Arm 70 %, SRT-Arm 54 %) zu Ungunsten der adjuvanten RT. Nur ein Teil der Patienten im Salvage-Arm wurde bisher bestrahlt (50 %). In der „Intent to treat“ Analyse werden die Raten an Spätfolgen auf die Gesamtzahl der randomisierten Patienten bezogen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass im Kontext der drei randomisierten Studien und der Meta-Analyse die frühe SRT gegenüber einer adjuvanten Strahlentherapie grundsätzlich favorisiert werden sollte.

In die zweite randomisierte Studie („GETUG-AFU-17“) [671] sollten 718 Patienten randomisiert werden, die entweder adjuvant oder verzögert salvage-strahlentherapiert werden sollten. Auch hier konnten insgesamt weniger Patienten als geplant eingebracht werden (n=424), so dass die Studie wegen schlechter Rekrutierung geschlossen wurde. Die Patienten hatten ein pT3/4-Karzinom und mussten zusätzlich einen positiven Schnittrand aufweisen. Die Gesamtdosis der RT betrug in beiden Armen 66 Gy, eine RT der pelvinen Lymphabflussgebiete war erlaubt. Der mediane PSA-Wert vor SRT betrug 0,26 ng/ml. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine sechsmonatige LHRH-Analgon-Therapie (was aktuell keinem therapeutischen Standard entspricht). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 75 Monate. Nach fünf Jahren zeigte sich bei dem primären Endpunkt („event-free survival“) kein signifikanter Unterschied (92 % vs. 90 %). Auch hier zeigte sich darüber hinaus ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von ART bei den Spätfolgen Grad II + am GU-Trakt (27 % der Patienten mit ART, 7 % der Patienten mit SRT). Vergleichbare Unterschiede zeigten sich auch bei der erektilen Dysfunktion. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 115 / 212 Patienten (54 %) eine SRT wegen Progress erhalten.

In die dritte randomisierte Studie („RADICALS-RT) [670] wurden zwischen 2007 und 2016 1.396 Patienten randomisiert. Die Patienten hatten zumindest einen Risikofaktor (pT3/4, Gleason Score 7-10, SR+ oder einen prä-RP-PSA > 10 ng/ml). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4,9 Jahre. Der primäre Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben. Bisher haben jedoch nur wenige Patienten diesen Endpunkt erreicht, sodass aktuell nur die biochemische Progressionszeit analysiert wurde. Bisher haben lediglich 33 % der Patienten, von denen allerdings 60 noch nicht bestrahlt worden sind, im Beobachtungsarm die SRT innerhalb von 8 Jahren nach Randomisation gestartet. Nach fünf Jahren betrug die Progressionsfreiheit 85 vs. 88 % zwischen ART und SRT (p > 0,05). Auch hier zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Rate von Spätfolgen (Inkontinenzrate nach 1 Jahr sowie der Rate urethraler Strikturen RTOG Grad 3 / 4) zu Ungunsten von ART. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Nebenwirkungsrate an GU-Spätfolgen durch die adjuvante Strahlentherapie erhöht wird und kein Vorteil in Bezug auf die Tumorprogression zu sehen ist. Aus Sicht der Autoren ist die SRT der zukünftige Standard, eine ART sollte nicht mehr durchgeführt werden.

Eine Meta-Analyse der 3 genannten Studien [672] umfasst insgesamt 2.153 Männer davon 1.075 mit ART und 1.078 mit SRT. Von diesen hatten bisher erst 39,1 % eine SRT benötigt bzw. erhalten (421 / 1.078). Die mediane Nachbeobachtungszeit in den Studien reichte von 60 – 78 Monate. Diese erste Analyse beruhte auf lediglich 270 PSA-Progressionsereignissen. Es zeigte sich kein Hinweis auf einen Vorteil von ART gegenüber SRT; das „event-free survival“ betrug nach 5 Jahren 89 % (ART) vs. 88 % (SRT) ( $p > 0,05$ ). Die Schlussfolgerung der Autoren dieser Meta-Analyse, die allerdings teilweise identisch mit denen der randomisierten Studien sind, ist, dass grundsätzlich nur noch eine frühe SRT eingesetzt werden sollte.

In der Gesamtbeurteilung aller drei RCTs und der Meta-Analyse zeigen sich verschiedene Aspekte, die einer kritischen Diskussion bedürfen. Eine Zusammenfassung dieser Kritikpunkte findet sich in dem Kommentar von Frau Tilki und Herrn d’Amico [677] sowie Herrn Ghadjar et al. [678].

Es handelt sich um sehr frühe Daten für die SRT im Vergleich zu ART, da überhaupt erst knapp 40 % der für die SRT randomisierten Patienten eine Strahlentherapie bekommen haben, und die mediane Nachbeobachtungszeit in diesem Arm wesentlich zu kurz ist. Kritisch anzumerken ist, dass für viele der Patienten, die in den (2005 konzipierten) Studien einer ART zugeführt wurden, heute die ART als nicht mehr indiziert angesehen wird, da die Risikofaktoren und damit die Progressionsraten zu gering sind. Zum Beispiel konnten Patienten in die RADICALS-RT-Studie eingebracht werden, die ein pT2-Karzinom hatten, wenn der PSA-Wert präoperativ  $> 10$  ng/ml war, unabhängig vom Schnittrand. Dementsprechend zeigt sich in der Meta-Analyse, dass mehr als 20 % der Patienten ein pT2-Karzinom hatten, jedoch nur 16 % die echten Risikofaktor für einen Progress (Gleason Score 8-10; pT3b-Stadium – 20 %). Zusätzlich ist zu kritisieren, dass die in der adjuvanten Situation eingesetzten Strahlentherapie-Gesamtdosen von 64-66 Gy denen entsprachen, die bei der SRT eingesetzt wurden. Heutzutage werden bei der SRT jedoch Gesamtdosen von 70 Gy und mehr eingesetzt. Die erhöhte Rate an  $>$  Grad 2-Nebenwirkungen (GU und GI) erklärt sich auch dadurch, dass viele Patienten behandelt wurden, die nach heutigen Kriterien nicht mehr behandelt worden wären. Hinzu kommt der Einsatz der ADT (bei allen Patienten in der GETUG-Studie, zusätzlich bei ca. 20 % der RADICALS-RT-Patienten, die in einer sekundären Randomisation auch zwischen einer antihormonellen Therapie von 6 oder 24 Monaten wählen konnten). Durch eine solche antihormonelle Therapie kann es zu einer erheblichen Verlängerung der Zeit bis zu einer biochemischen Progression des PSA-Wertes kommen, weshalb der analysierte Endpunkt „Biochemische Progression“ bei den bisher relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten in seiner Aussagekraft eingeschränkt wird. Die Metaanalyse wurde durchgeführt, obwohl zwei der drei randomisierten Studien frühzeitig wegen mangelnder Patientenrekrutierung abgebrochen wurden und für RADICALS-RT nicht der primäre Endpunkt berichtet wurde. Diese Punkte können zu erheblichen methodischen Einschränkungen führen.

In diesem Kontext ist die Abstufung der evidenzbasierten Empfehlungen (6.62) dahingehend zu verstehen, dass Patienten mit hohem Risiko und speziellen Faktoren (pT3 / pT4 + R1 + Gleason Score 8-10) einer adjuvanten Therapie zugeführt werden sollten (Empfehlung 6.56 a), da hier die Zahl der Patienten in den drei randomisierten Studien bei deutlich unter 20 % lag. Deshalb werden auch bei einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren kaum statistisch belastbare Daten generiert werden können.

Zusätzlich wurde in einer Abstufung empfohlen, dass Patienten mit erhöhtem Risiko (pT3 / pT4 + R0 + Gleason Score 8-10) weiter einer adjuvanten Strahlentherapie zugeführt werden können (Empfehlung 6.62 b). Gleiches wird auch für Patienten



empfohlen, die bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (pT2) die Risikofaktoren multifokal positiver Schnittrand + Gleason Score 8-10 + pT2 aufweisen (Empfehlung 6.62 c).

Da grundsätzlich der Wert der Salvage-Therapie belegt ist und sichere Aussagen nicht gemacht werden können, sollen deshalb nach der Empfehlung (6.62 d) diese Patienten eine Aufklärung über die alternative Option der perkutanen Salvage-Therapie bei Progress aus dem Nullbereich erhalten.

Diese Empfehlungen tragen der Problematik Rechnung, dass bei den drei neueren randomisierten Studien erst Nachbeobachtungszeiten von 10 und mehr Jahren mit der Analyse des metastasenfremigen Überlebens und des karzinomspezifischen Überlebens herangezogen werden müssen, ehe endgültige Aussagen über die adjuvante Strahlentherapie im Vergleich zur frühen Salvage-Strahlentherapie getroffen werden können.

## 6.5. Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

6.63	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>1-3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokale Behandlungsoptionen für Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen sind die operative Therapie oder die Strahlentherapie. Als systemische Behandlung steht die sofortige oder die verzögerte hormonablativ Therapie zur Verfügung.</li> <li>Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapieverfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich.</li> </ul>	
	Literatur: [679]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
6.64	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie von mindestens zwei, besser drei Jahren Dauer durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [680,635].	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.65	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante hormonablativ Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.66	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Level of Evidence Lymphadenektomie : <b>3</b> adjuvante RT: <b>2-</b>	Der therapeutische Stellenwert der Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht in prospektiven Studien geklärt.  Der therapeutische Stellenwert der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege nach radikaler Prostatektomie mit Lymphknotendisektion beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht in prospektiven Studien geklärt.  (Zur Lymphadenektomie siehe auch Empfehlung 6.52).	
	Literatur : a) Lymphadenektomie: [681]; b) Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege: [682-686]	
	Gesamtabstimmung: 80 %	
6.67	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit lymphknotenpositivem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie und Lymphadenektomie kann eine adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer hormonablativen Therapie von mindestens 24 Monaten, besser 36 Monaten Dauer angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2-</b>	Literatur: [682-686]	
	Gesamtabstimmung: 78 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zusammenfassung der Evidenzlage

Die recherchierte Literatur zur Behandlung des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms stellt sich wie folgt dar:

Es finden sich vorwiegend retrospektive Fallserien mit unzureichender Risikoadjustierung (im Hinblick auf prognostische Faktoren wie T-Kategorie-Verteilung, Gleason-Score und insbesondere in Bezug auf die Anzahl befallener Lymphknoten).

Ab 2000 wurden folgende RCTs zum Thema identifiziert:

- Schröder F.H. et al. 2008 [687]: sofortige versus verzögerte alleinige endokrine Behandlung des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms. Der RCT war laut Studienprotokoll zum Nachweis einer Nichtinferiorität der verzögerten endokrinen Behandlung angelegt. Die Studie hat eine zu geringe Fallzahl bezüglich dieses Nachweises, da die Patienten nicht alle randomisiert wurden. Sie ist auch bezüglich des Nachweises eines Vorteils einer sofortigen endokrinen Behandlung zu klein. Hierfür war sie auch nicht ausgelegt.
- Lawton et al. 2001/2005 [688,689]: retrospektive Subgruppenanalyse des RTOG-85-31 RT zum Vergleich sofortiger endokriner Therapie nach Bestrahlung mit endokriner Therapie erst bei Auftreten eines Rezidivs bei (histologisch gesicherten) lymphknotenpositiven Patienten.

- Kleeberg et al. 2000 [690]: RCT zum Vergleich sofortiger versus verzögerter endokriner Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten. Der RCT hat eine geringe Fallzahl und damit Teststärke (Power).
- Iversen et al 2004 [691]: retrospektive explorative gepoolte Subgruppenanalyse für 150 lymphknotenpositive Patienten aus drei Studien mit insgesamt > 8.000 Patienten (57 % histologisch gesichert, 43 % Diagnose aufgrund bildgebender Verfahren): Bicalutamid versus Placebo. Nur vorläufige Ergebnisse, keine Messung von Überlebensdaten.
- Messing et al. 2006 [692]: RCT zum Vergleich sofortiger versus verzögerter hormonablativer Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten (n=98) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,9 Jahren. Der RCT zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf progressionsfreies und krankheitsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben.

Die vorliegenden Auswertungen aus RCT zeigen demzufolge methodische Schwächen.

Zur Wertigkeit prognostischer Faktoren bei lymphknotenpositivem Karzinom wurde eine populationsbezogene Studie identifiziert [693]. Hier zeigte sich bei der multivariaten Analyse nur der Differenzierungsgrad (Gleason-Score/WHO-Grading) des Tumors als grenzwertig signifikant.

Folgende Therapieoptionen wurden in den vorliegenden Studien (unter Einschluss jeglicher Studienqualität) untersucht:

1. operative Therapie allein;
2. operative Therapie und Androgenablation;
3. operative Therapie und Radiotherapie;
4. Androgenablation allein;
5. Radiotherapie allein;
6. Radiotherapie und Androgenablation;
7. additive Chemotherapie;
8. kombinierte Therapieformen.

Die Lymphknotenmetastasen in den Studien sind nicht immer histologisch gesichert gewesen, dies impliziert eine Unsicherheit in der Beurteilung der erzielten Effekte. Ein valider Vergleich der Therapieoptionen ist anhand der vorliegenden Studien nicht möglich.

Für die Option einer additiven Chemotherapie liegen lediglich eine Phase-II-Studie und zwei Phase-III-RCTs mit kleinen Fallzahlen und marginalen Effekten vor, so dass diese Therapieoption als experimentell bezeichnet werden muss [694,695].

Es scheint bei der Wahl des primären Vorgehens regionale oder nationale Unterschiede zu geben. So führt Aus [693] in seiner populationsbasierten Analyse aus, dass in Schweden ein Konsens erzielt wurde, bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen primär endokrin zu behandeln und auf eine lokale Therapie zu verzichten. Die NICE-Leitlinie [103] geht in ihrer Empfehlung zum Vorgehen bei erhöhtem Risiko von Lymphknotenmetastasen von einer primären lokalen Strahlentherapie aus und empfiehlt die endokrine Therapie additiv. Allerdings wird keine Empfehlung ausgesprochen zu Patienten mit histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen. Die Empfehlung in der EAU-Leitlinie [98] entspricht inhaltlich der Empfehlung der NICE-Leitlinie.

**Zu Statement 6.63**

Die Literaturübersicht (siehe Literaturzitate Swanson et al. 2006 [679]) zeigt eine Überlegenheit der Kombinationstherapie (lokal + hormonell) im Vergleich zu einer Monotherapie. Die eingeschränkte methodische Wertigkeit der Studien muss dabei berücksichtigt werden.

Zur Fragestellung einer sofortigen versus einer verzögerten endokrinen Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten liegen RCTs [688,687,689,690,692] oder (retrospektive) Subgruppenanalysen aus RCTs vor, die einen Vorteil einer sofortigen endokrinen Therapie zeigen (als alleinige Therapie oder als additive Therapie), der jedoch nicht durchgehend statistisch signifikant ist. Darüber hinaus haben die Studien für die Fragestellung oft eine zu geringe Fallzahl. Aufgrund der Studienlage sind Therapieempfehlungen deshalb mit Unsicherheiten behaftet.

Aus den wenigen Studien, die nach Anzahl befallener Lymphknoten oder in Bezug auf Mikro- oder Makrometastasen differenzieren, kann eine negative Korrelation von Anzahl befallener Lymphknoten und Prognose im Hinblick auf krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben abgeleitet werden [694–698].

Briganti et al. 2009 [697] konnten in einer konsekutiven Serie (n=703) mit einer medianen Überlebenszeit von 9,5 Jahren nachweisen, dass das tumorspezifische Überleben bei mehr als zwei befallenen Lymphknoten signifikant schlechter war als bei weniger als zwei befallenen Lymphknoten (62 % versus 84 %, nach Adjustierung absoluter Unterschied 4,9 %, beides  $p < 0,001$ ). Dieser cut-off hatte sich bereits in einer Serie von 2007 (n=507) [698] als prognostischer Faktor für das tumorspezifische Zehn-Jahres-Überleben als signifikant gezeigt. In der Serie von Boorjian et al. waren in der multivariaten Analyse weiterhin ein Gleason-Score von 8-10, positive Schnittträger und die Ploidie des Tumors (diploid versus nichtdiploid) signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Aufgrund fehlender Daten zur Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Lymphknotenbefall, wird ein Verfahren analog dem Vorgehen bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall empfohlen. Grundsätzlich sollte bei erhöhtem Risiko für Lymphknotenbefall immer eine Lymphonodektomie zur histologischen Beurteilung des Lymphknotenstatus erfolgen. Nur wenn diese nicht möglich ist, sollte das Risiko anhand von prognostischen Parametern/Nomogrammen abgeschätzt werden.

**Zu Empfehlung 6.64**

Nach der vorliegenden Literaturübersicht liegt die Zehn-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens bei alleiniger Bestrahlung mit 5-48 % deutlich niedriger als die Angaben bei der Kombination von Bestrahlung und endokriner Therapie (57 % und 80 %). Die hormonablative Therapie allein zeigt ein krankheitsfreies Überleben nach zehn Jahren von 15-45 % [679]. Die randomisiert kontrollierte vierarmige Studie von Lawton [461] sollte bei Patienten mit hohem Risiko für Lymphknotenbefall ( $> 15$  %) und perkutaner Strahlentherapie den Zeitpunkt der hormonablativen Therapie (sechs Monate neoadjuvant/die Strahlentherapie begleitend oder sechs Monate adjuvant) sowie den zusätzlichen Effekt einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege klären. Die Studie zeigte inkonsistente Ergebnisse in Bezug auf die zeitliche Abfolge der hormonablativen Therapie. Die Inkonsistenzen werden auf nicht erwartete

Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der hormonablativer Therapie und der Bestrahlung zurückgeführt [461]).

Für die Bewertung der Dauer der hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie können zwei prospektiv randomisierte Phase-III-Studien herangezogen werden, in denen auch Patienten mit histologisch bestätigter Lymphknotenmetastasierung behandelt wurden: RTOG 92-02 [680] und EORTC 22961 [635].

Für die RTOG-Studie 92-02 (n=1.554) wurden Patienten mit T2c-T4-Tumoren mit PSA-Werten < 150 ng/ml ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen außerhalb des Beckens randomisiert. Der Anteil der Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen war mit ca. 3 % gering, aufgrund der o. g. Einschlusskriterien war der mutmaßliche Anteil von Patienten mit nicht histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen aber relativ hoch. Beide Gruppen erhielten vier Monate hormonablativer Therapie (Goserelin + Flutamid, zwei Monate neoadjuvant, zwei Monate begleitend) plus Strahlentherapie (45 Gy pelvine Lymphabflusswege, 65-70 Gy Prostata). Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich eine 24 Monate dauernde adjuvante Gabe von Goserelin. Nach zehn Jahren Nachbeobachtung zeigte sich ein statistisch signifikant besseres Ergebnis für krankheitsfreies und krankheitsspezifisches Überleben, biochemische Progression, Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen (alle  $p < 0,001$ , HR 0,51-0,65), nicht jedoch für das Gesamtüberleben (51,6 vs. 53,9 %) für die Interventionsgruppe.

Die EORTC-Studie 22961 (n=1.113) untersuchte bei Patienten mit T1c-T2b-Tumoren und histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen und T2c-T4-N0-N2-Tumoren mit einem PSA von max. dem 40-fachem des oberen Normwerts den Effekt einer Strahlentherapie (50 Gy Becken/70 Gy Prostata) in Kombination mit einer maximalen Androgenblockade von sechs Monaten Dauer in einem Arm. Im anderen Arm wurde die hormonablativer Therapie anschließend mit einem LHRH-Analagon für 2,5 Jahre weitergeführt. Etwa 8 % der Patienten hatten histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen, wiederum war wegen der o. g. Einschlusskriterien der mutmaßliche Anteil aller Patienten mit Lymphknotenmetastasen relativ hoch. Die Studie war primär darauf angelegt, den Nachweis zu erbringen, dass eine kurzfristige hormonablativer Therapie einer langfristigen hormonablativen Therapie nicht unterlegen ist. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,4 Jahren betrug die Gesamtmortalität nach fünf Jahren jedoch 19 % in der Gruppe mit kurzfristiger hormonablativer Therapie und 15,2 % in der Gruppe mit langfristiger hormonablativer Therapie (HR = 1,42 und  $p=0,65$  für „Nichtunterlegenheit“), d. h. das Überleben der Gruppe mit länger dauernder hormonablativer Therapie war eindeutig besser.

### **Zu Empfehlung 6.65**

Die krankheitsfreien Zehn-Jahres-Überlebensraten lagen bei alleiniger operativer Therapie bei bis zu 24 %, bei operativer Therapie kombiniert mit endokriner Therapie bei 36-76 % [679]. Die Datenlage zu operativer Therapie plus Bestrahlung ist nicht ausreichend valide, um daraus sichere Schlüsse im Hinblick auf einen zu erwartenden Vorteil zu ziehen. Möglicherweise kann auch eine adjuvante perkutane Strahlentherapie zusätzlich zu einer hormonablativen Therapie das karzinomspezifische Überleben von Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen nach radikaler Prostatektomie verbessern. In einer konsekutiven retrospektiven Kohortenstudie mit 250 Patienten war eine adjuvante Bestrahlung mit 66,6 Gy (bei 26 % des Prostatabetts, bei 74 % des Prostatabetts plus Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege) ein signifikanter Prädiktor für das karzinomspezifische Überleben – neben der Anzahl der befallenen Lymphknoten als stärkstem Prädiktor [682]. Die berechnete Zehn-Jahres-

karzinomspezifische Überlebensrate bei adjuvanter Bestrahlung betrug 80 %, der Anteil an Patienten mit biochemisch-rezidivfreiem Überleben 53 %.

#### **Zu Statement 6.66**

Der Hintergrundtext zu diesem Statement orientiert sich an den bereits verabschiedeten Empfehlungen zum Stellenwert der Lymphadenektomie und der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei lokal fortgeschrittenen Tumoren.

#### **Effekt der Lymphadenektomie**

Der therapeutische Effekt der Lymphadenektomie bei Lymphknotenmetastasierung wurde bisher weit überwiegend in nicht-randomisierten, retrospektiven Studien untersucht [681]. Die Ergebnisse sind laut Übersichtsarbeit nicht ausreichend, um eine allgemeine Therapieempfehlung zu geben. Daher ist keine allgemein gültige Indikationsstellung für dieses Verfahren auf dem Boden der existierenden Evidenz möglich.

#### **Effekt der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege**

Zur Begründung siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 6.67.

#### **Zu Empfehlung 6.67**

Zur adjuvanten Bestrahlung bei lymphknotenpositivem Prostatakarzinom nach Prostatektomie identifizierte die Update-Recherche fünf retrospektive Studien mit mittelgroßen Kohorten, die jeweils einen positiven Effekt der Bestrahlung vermuten lassen. Wegen relevanter methodischer Probleme sind diese Ergebnisse jedoch fraglich: Zwei der Arbeiten [683,684] sind Erweiterungen einer bereits 2009 zitierten Kohorte [682] und teilen daher die Schwächen, teilweise sehr unterschiedliche Patientengruppen intransparent zu analysieren. Insbesondere in der jüngsten und vermeintlich größten Analyse der Kohorte (Abdollah et al.) werden keine Ergebnisse für Gruppen nach matching gezeigt, sondern für relativ kleine und unausgewogene Subgruppen der Gesamtkohorte, in denen der Anteil bestrahlter Patienten unklar ist. Die in nur einigen Gruppen zu manchen Zeitpunkten berechneten Unterschiede hinsichtlich Krebs-spezifischem und Gesamtüberleben überlappen sich teilweise und sind somit fraglich. Zwei weitere retrospektive Studien analysieren Daten der US-amerikanischen Krebsdatenbank [699,686]. In vermutlich überlappenden Kohorten finden beide vergleichbare Effekte durch die zusätzliche Bestrahlung, bei ebenfalls methodischen Unklarheiten (signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen bzw. nicht ausführlich genug berichtete Patientencharakteristika nach matching). Das Ausmaß der Effekte, (verhältnismäßig gering in Anbetracht des Kohortenumfangs,) ist daher ebenfalls mit Vorsicht zu betrachten. Gleichzeitig ist allen genannten Studien gemein, dass die Effekte in Richtung eines zusätzlichen möglichen Nutzens der adjuvanten Bestrahlung weisen. Eine der identifizierten Analysen [685] ist zwar methodisch angemessen, lässt jedoch als Einzelstudie und aufgrund der nicht trennscharfen Ergebnisse (sich überschneidende Konfidenzintervalle) bei nur teilweise berichteten Patientencharakteristika keine verlässlichen Aussagen zu. Der Hinweis auf eine Verlängerung des BCR- und Metastasen-freien Überlebens aus dieser Analyse sollte daher in prospektiven, randomisierten Studien untersucht werden, ebenso der potentielle Schaden (Toxizitätsraten), der von keiner der retrospektiven Studien berichtet wird.

Die Leitlinienautoren sprechen auf Basis der Hinweise aus den retrospektiven Studien eine schwache Empfehlung für die adjuvante Bestrahlung – in Kombination mit einer

hormonablative Therapie – aus, möglichst unter Einschluss des Patienten in prospektive klinische Studien.

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

<b>6.68</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Vor radikaler Prostatektomie soll keine neoadjuvante hormonablative Therapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [700–703]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	
<b>6.69</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach radikaler Prostatektomie soll bei pathohistologisch nachgewiesenem lokal begrenztem Stadium keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [704–706]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	
<b>6.70</b>	<b>Evidenzbasierte/s Empfehlung/Statement</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Statement	a. Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist ein prognostischer Vorteil einer neoadjuvanten hormonablative Therapie nicht belegt.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [700,702] [704–706]	
	Gesamtabstimmung: 88 %	



6.71	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils sollen zusätzlich zur Strahlentherapie keine hormonablative Therapie erhalten.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [707,708]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	
6.72	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils sollten zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine begleitend-adjuvante hormonablative Therapie von 4 bis 6 Monaten erhalten. Diese kann vor der Strahlentherapie beginnen.	
<b>B</b>	Bei der Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Hormontherapie sollten zusätzliche Faktoren (insbesondere Gleason Score, Komorbidität) beachtet und mit dem Patienten diskutiert werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [709,710,638,642,639,707,708,711-717]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	
6.73	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante hormonablative Therapie erhalten. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen.	
<b>A</b>	b. Die hormonablative Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate dauern.	
<b>A</b>	c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell insbesondere in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.	
Level of Evidence a und b: <b>1+</b> c: <b>4</b>	Literatur (a. und b.): [709,710,639,708,711,712,714-717] c: Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

## Hintergrundinformationen

### Zu Empfehlung 6.68

Im nichtmetastasierten Stadium sprechen initial nahezu alle Adenokarzinome der Prostata auf eine hormonablative Therapie an. Auf lange Sicht kommt es, insbesondere bei schlecht differenzierten Tumoren, zu einer Hormonresistenz. Im Falle einer nur Monate dauernden neoadjuvanten Gabe ist dies jedoch nicht relevant.

Unstrittig sind mögliche Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie, vor allem Hitzewallungen. Die postoperative Rate einer wiedererlangten Potenz korreliert mit der präoperativen Potenz und dem Alter des Patienten [718].

Drei Studien mit Analyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ [700–702] ergeben, dass eine neoadjuvante hormonablative Therapie vor Prostatektomie keinen signifikanten Überlebensvorteil bringt. Dies gilt ebenso für das krankheitsfreie Überleben. Die von Klotz et al. publizierte Studie schließt als einzige ausschließlich lokal begrenzte Tumoren der pT-Kategorien 1 und 2 ohne Lymphknotenmetastasen ein. Die Anzahl der pathologisch nachweisbaren lokal begrenzten Tumoren in den anderen beiden Studien ist eher niedrig (Schulman n=155, Aus n=126). Deshalb sind diese Studien zur Bewertung der Frage, ob eine (neo-) adjuvante Therapie im lokal begrenzten Stadium sinnhaft ist, nur eingeschränkt aussagefähig.

Mehrere Studien [701,719] zeigen eine signifikante Verbesserung lokaler pathologischer Parameter wie eine Erhöhung der Rate organbegrenzter Tumoren oder Tumoren ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen. Dieser Effekt wird bei längerer hormonablativer Therapie verstärkt [720–722].

### Zu Empfehlung 6.69

Als adjuvant wird eine Hormonbehandlung bezeichnet, wenn postoperativ ein PSA-Wert im definierten Nullbereich gegeben ist, keine sonstigen PCa-spezifischen Krankheitszeichen bestehen und die Therapie zeitnah nach der Operation begonnen wird.

Eine adjuvante hormonablative Therapie nach radikaler Prostatektomie erfolgt auf der Basis der pathomorphologischen Charakteristika des Tumors. Eine generelle adjuvante hormonablative Therapie nach radikaler Prostatektomie bietet keine Überlebensvorteile bei Patienten mit lokal begrenztem Tumor. Insbesondere bei einem Gleason-Score zwischen 8 und 10 besteht jedoch eine statistisch signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens [704,705].

### Zu Empfehlung 6.70a

In beiden Studien, welche die Frage randomisiert analysieren [700,702], ist das Kollektiv nicht homogen und insbesondere in der Studie von Aus et al. die Zahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren relativ gering (Schulman n=245, Aus n=56). Die Rate der positiven Absetzungsränder sinkt, aber es zeigt sich weder ein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben noch im Gesamtüberleben. Zu bedenken ist, dass die pathohistologische Bestimmung der Tumorausdehnung durch eine Vorbehandlung erheblich erschwert wird, was konsekutiv eine adjuvante Therapiestratifizierung beeinträchtigt.

### **Zu Empfehlung 6.70b**

Die prospektiv randomisierte Studie von Messing [704] zeigte bei kleiner Patientenzahl einen Überlebensvorteil für Patienten mit Lymphknotenmetastasen für die sofortige adjuvante hormonablativ Therapie, die Studie erreichte nicht die statistisch erforderliche Teilnehmerzahl. Die Patienten erhielten im Kontrollarm die hormonablativ Therapie nicht bei PSA-Progression, sondern erst bei klinischer Progression. Randomisierte Studien zur adjuvanten LHRH-Analoga-Therapie beim lokal fortgeschrittenen, lymphknotennegativen Prostatakarzinom liegen nicht vor. Die EPC-Studie untersuchte den Effekt einer adjuvanten Gabe von Bicalutamid (150 mg pro Tag). Für lokal fortgeschrittene Tumoren konnte nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren ein Vorteil im klinischen progressionsfreien Überleben gezeigt werden [706], beim Gesamtüberleben zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Ein ähnliches Ergebnis wies die Studie mit Flutamid 750 mg [705] auf: verbessertes progressionsfreies Überleben (PSA) – aber kein Unterschied im Gesamtüberleben nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,1 Jahren.

Die vorliegenden Daten legen keine generelle Empfehlung für eine adjuvante hormonablativ Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom nahe. Auch beim Lymphknoten-positiven Karzinom erlauben die von Messing publizierten Daten letztlich keinen Vergleich zwischen adjuvanter und früher – aufgrund eines PSA-Wert-Anstiegs – progressionsabhängiger Behandlung. Aufgrund der Daten zum verbesserten klinisch progressionsfreien Überleben mit adjuvanter Therapie mit Bicalutamid [706] ist eine solche Behandlung bei Hochrisikopatienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom zu erwägen.

Es gibt keine vergleichenden Daten zur Frage der Dauer der adjuvanten hormonablativ Therapie. Die Mindestdauer im EPC-Programm betrug zwei Jahre, in der von Messing publizierten Studie hatten die Patienten lebenslang eine hormonablativ Therapie.

### **Zu Empfehlung 6.71 und 6.72**

Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen oder mittleren Risikoprofils steht dem Risiko von Nebenwirkungen im Falle einer hormonablativ Therapie mitunter ein sehr geringer Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber. Deshalb soll bei niedrigem Risikoprofil keine zusätzliche Hormonablation durchgeführt werden. Bei mittlerem Risikoprofil – sofern diese Option gewählt wird – sollte lediglich eine Kurzzeittherapie erfolgen [709]. Als begleitende Therapie ist ein Beginn vor der Bestrahlung ebenso wie eine zur Strahlentherapie zeitlich parallel beginnende Hormonablation möglich. Da die bisherigen Studien zur Frage der neoadjuvanten Androgenablation zumeist mit einer perkutanen Strahlentherapie in einer heute verlassenen Dosishöhe (65-70 Gy) durchgeführt wurden, sind bei mittlerem Risiko die Belege zum Nutzen einer Kombination von kurzzeitiger hormonablativ Therapie und dosisesskalierter Strahlentherapie für eine Standardempfehlung noch nicht ausreichend.

In einem RCT (n=1979, überwiegend Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko) war die Gesamtmortalität nach einer perkutanen Strahlentherapie und zusätzlicher viermonatiger hormonablativ Therapie (neoadjuvant und begleitend) nach zehn Jahren um 5 % niedriger (62 % vs. 57 %) als bei alleiniger Strahlentherapie (66 Gy) [707]. Bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil betrug die prostatakrebspezifische Mortalität 3 % bzw. 1 %. Der mögliche Nutzen der Kombinationstherapie ist daher in dieser Gruppe eher fraglich. Bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil wurde die prostatakrebspezifische Mortalität um 7 % (3 % vs. 10 %) gesenkt, was für einen positiveres Nutzen-Schaden-Verhältnis bei diesen Patienten spricht. Ein neuer RCT

(Update-Recherche 2017), dessen Population (n=819) zu 75% aus Patienten mit mittlerem und zu 25% aus Patienten mit hohem Risikoprofil bestand, liefert weitere Daten zum Effekt einer sechsmonatigen adjuvanten Therapie: das biochemisch krankheitsfreie Überleben war nach 5 Jahren um 12,8% (82,6% vs. 69,8%) niedriger, das klinisch krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren um 7,9% (88,7% vs. 80,8%) gesenkt. Für Angaben zum Gesamtüberleben sind in dieser Publikation [712] die Daten noch nicht vollständig und es werden keine getrennten Analysen für die beiden inkludierten Risikogruppen gezeigt.

Die Autoren der Leitlinie weisen darauf hin, dass keine der vorhandenen Studien und Metaanalysen bezüglich intermediärem Risiko eine Unterscheidung zwischen favorable und non-favorable vornimmt bzw. entsprechende Subgruppen auswertet (NCCN-Leitlinie, Version 3.2016 definiert nach [723] als favorable: Tumoren mit Gleason Score 7a (3+4), weniger als 50% Anteil positiver Biopsiestanzen, sowie das Vorliegen von höchstens einem weiteren Risikofaktor (T2b-c, PSA 10-20 ng/mL); als unfavorable: Tumoren mit Gleason Score 7b (4+3), Anteil positiver Biopsiestanzen mindestens 50%, Vorliegen von mehr als einem weiteren Risikofaktor). Da andererseits die vorhandenen Subgruppenanalysen darauf hinweisen, dass bei Patienten mit hohem Progressionsrisiko der Nutzen einer hormonablativen Therapie deutlicher ausgeprägt ist, wäre bei einer Therapieentscheidung bei intermediärem Risiko möglicherweise auch zu berücksichtigen, ob der Tumor eher eine günstige oder eine ungünstige Biologie aufweist. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass auch bei der Erwägung einer Kurzzeittherapie vorhandene Komorbiditäten berücksichtigt werden sollten.

Offene Fragen bestehen hinsichtlich der Art der hormonablativen Therapie (LH-RH-Analogen allein versus maximale Androgenblockade oder Testosteronrezeptorblockade allein).

### **Zu Empfehlung 6.73**

Die Empfehlung basiert auf RCTs zum Nutzen einer zusätzlichen hormonablativen Therapie zu einer perkutanen Strahlentherapie mit Normaldosis gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie. In zweien dieser Studien hatten entweder alle Patienten oder ein großer Anteil der Studienpopulation ein lokal begrenztes Prostatakarzinom [709,710]. In den Studien wird das Gesamtüberleben der Patienten bei einer sechsmonatigen neoadjuvanten und adjuvanten Therapie statistisch signifikant verbessert [709,710,712]. Die Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie wird in zwei systematischen Übersichtsarbeiten [711] bestätigt.

Die optimale Dauer der adjuvanten hormonablativen Therapie wurde in verschiedenen Studien mit unterschiedlicher Länge untersucht. Aus zwei entsprechenden Übersichtsarbeiten [714,715] geht hervor, dass eine längere Behandlung tendenziell oder signifikant einige onkologische Endpunkte verbessert. Die signifikanten Unterschiede fanden sich in Studien, die wenige Monate mit mindestens zwei Jahren Dauer verglichen ([714,716]; im Gegensatz zu [717]: 6 Monate vs. 18 Monate). Die Reduktionen in den Raten onkologischer Outcomes bei längerer im Vergleich mit Kurzzeit-Hormonablation finden sich auch in den Daten der RTOG 9202-Studie mit knapp 20 Jahren medianem Follow-up [724]. Für den Vergleich zwischen einer Hormonablation von 36 im Vergleich zu 18 Monaten findet eine Studie, deren erster Konferenz-Abstract in einer der Übersichtsarbeiten berücksichtigt wurde, keine signifikanten Unterschiede im 10-Jahres-Überleben, aber Verbesserungen in Aspekten der Lebensqualität bei kürzerer Hormontherapie [725]. Zum Zeitpunkt der Leitlinienaktualisierung werden aufgrund der publizierten Datenlage für die Dauer der begleitenden hormonablativen Therapie 24 bis 36 Monate definiert, die Entscheidung über die Dauer soll jedoch individuell getroffen werden. Hierbei ist zu berücksichtigen,

welcher potentielle Nutzen (z. B. aufgrund der Tumorausdehnung) das höhere Nebenwirkungsprofil einer mehrjährigen hormonablative Therapie gegenüber einer sechsmonatigen Therapie rechtfertigt. Es gibt Hinweise, die darauf hindeuten, dass bei älteren und/oder komorbiden Patienten die Indikation einer mehrjährigen hormonablative Therapie besonders kritisch diskutiert werden muss. Eine post-hoc-Auswertung eines RCTs deutet darauf hin, dass weniger die Dauer der hormonablative Therapie als die Dauer der anhaltenden Testosteronsuppression die Mortalität beeinflusst [726]. Da mit höherem Alter die Dauer der Testosteronsuppression nach dem Ende der hormonablative Therapie zunimmt, kann auch bei einer kürzeren hormonablative Therapie eine ausreichende Wirkung hinsichtlich der Tumorkontrolle erreicht werden. Es liegen außerdem Hinweise vor, dass eine langandauernde hormonablative Therapie bei Patienten mit präexistenter spezifischer Morbidität zu einer höheren kardialen Mortalität führt [727] bzw. der Überlebensvorteil der hormonablative Therapie bei Patienten mit moderaten und schweren Komorbiditäten geringer ist [709,728].

## 6.7. Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting

6.74	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Entscheiden sich Patient und Arzt gegen eine Therapie mit kurativer Intention, soll der Patient über Watchful Waiting mit symptomabhängiger palliativer Intervention und über eine sofortige hormonablative Therapie aufgeklärt werden. Bestandteil der Aufklärung sollen insbesondere folgende Punkte sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• der palliative Charakter beider Optionen;</li> <li>• die mit einer hormonablativen Therapie verbundenen unerwünschten Wirkungen;</li> <li>• die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige hormonablative Therapie, aber die uneinheitliche Datenlage bezüglich des Gesamtüberlebens.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>1+, 4</b>	Literatur: [729–732,191,733,340,734,735,98] Aufklärung: Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.75	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
<b>EK</b>	Entscheidet sich der Patient gegen eine sofortige hormonablative Therapie, soll bei symptomatischer progredienter Erkrankung in Abhängigkeit von Beschwerden und/oder auf Wunsch behandelt werden (Watchful Waiting).	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
6.76	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen, ist eine hormonablative Therapie nach ausführlicher Aufklärung eine Option.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [736]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

<b>6.77</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die eine hormonablative Therapie erhalten sollen, können mit einer Therapie mit dem Effekt einer Kastration (z. B. bilaterale Orchiektomie, LHRH-Analagon, GnRH-Blocker) oder mit einem geeigneten Antiandrogen behandelt werden. Von den Antiandrogenen ist lediglich für Bicalutamid 150 mg täglich die Äqui-Effektivität mit der Orchiektomie nachgewiesen.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [729,730,735]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

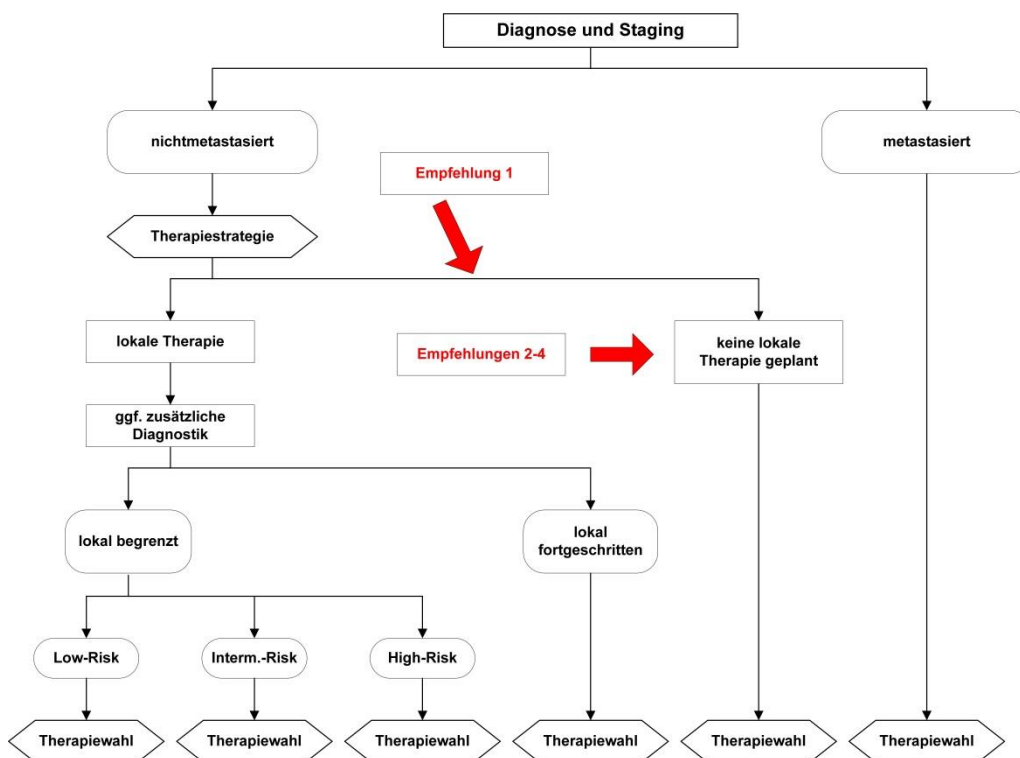


Abbildung 1: Algorithmus I - Diagnose und Staging

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 6.74

Die Empfehlung beinhaltet drei Hauptaspekte zu hormonablativen Therapie (HT) und Watchful Waiting (WW) beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom:

- Das WW ist der radikalen Prostatektomie gemäß der Studie von Bill-Axelsson et al. bei Patienten unter 65 Jahren (Alter bei Diagnose) [340] unterlegen, Vergleichsstudien deuten eine Gleichwertigkeit von perkutaner Strahlentherapie, LDR- und HDR-Brachytherapie an. Das WW stellt keine kurative Option dar. Eine HT ist bisher nicht gegen eine kurative Therapie verglichen worden, so dass keine Aussage zur kurativen Wirksamkeit einer HT getroffen werden kann.
- Eine sofortige HT ist mit Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [735]. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben sind nicht eindeutig:
  - In der Cochrane-Analyse von Wilt 2001 [735] wird ein signifikanter Vorteil im OS nicht nach ein, zwei oder fünf Jahren, sondern erst nach zehn Jahren nachgewiesen – die Signifikanz für Patienten mit einer Lebenserwartung darunter ist fraglich.
  - In der Metaanalyse von Boustead 2007 [734] ist u. a. zusätzlich die Publikation von Studer et al. 2006 [730] eingeschlossen, dadurch wird im Ergebnis der Überlebensvorteil für die sofortige HT statistisch signifikant, die Studie schließt aber im Gegensatz zur Cochrane-Analyse deutlich andere Studien ein und ist von Astra-Zeneca gesponsert.
  - Die Studie des Medical Research Council (MRC) von 1997 [731] ist eine der ausschlaggebenden Publikationen zur Angabe eines Überlebensvorteils bei sofortiger vs. verzögerter HT – die Autoren weisen jedoch selbst darauf hin, dass die Daten unreif sind; eine kontinuierliche PSA-Kontrolle bei Patienten mit verzögerter HT wurde nicht durchgeführt, so dass Patienten erst bei Auftreten von Symptomen und damit im Krankheitsverlauf deutlich später eine HT erhielten. Dieses Vorgehen entspricht nicht dem heutigen Standard, da die Höhe des PSA-Wertes wie auch die PSA-Verdopplungszeit die Einleitung einer HT bedingen sollte [737].
  - Bei Iversen 2006 [729] ergab die Subgruppenanalyse des RCTs für die HAT- vs. WW-Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil für die T3/4-Tumoren, aber nicht für die T1/2-Tumoren; die Studie war einschränkenweise zum überwiegenden Teil entblindet worden und wurde dann „open label“ weiter geführt, woraus sich ein Verzerrungsrisiko ergibt.
  - Bei Parker 1985 [732] zeigt sich bei Analyse einer retrospektiven Kohorte kein Unterschied bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens und des Ansprechens auf die Therapie bei sofortiger vs. verzögerter hormonablativ Therapie im Rahmen einer WW-Strategie – diese Studie ist allerdings nicht randomisiert, die Daten sind nicht Gleason- oder PSA-adjustiert und M0- und M1-Patienten wurden nicht getrennt betrachtet.

Die Datenlage kann damit nicht als eindeutig gelten. Zu dieser Ansicht kommen sowohl die EAU-Leitlinie von 2007 ([98], Seite 58, 67), als auch die von ihr zitierte ASCO-Leitlinie [738]. Die niederländische Leitlinie (EBRO) [191] empfiehlt im Hinblick auf die nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen (s. u.) ausdrücklich ein abwartendes Vorgehen, obwohl sie aufgrund der oben genannten Literatur zu einem der EAU und ASCO entgegenstehenden Schluss bezüglich der Überlebensverlängerung kommt: „RCTs comparing early versus delayed initiation of hormone therapy in patients with locally advanced prostate cancer showed no difference in disease-free survival and a small advantage in overall survival“.



- Für eine WW-Strategie trotz nachgewiesener Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige HT spricht das Argument, dass bei palliativer Therapiesituation und nicht ganz geklärtem Gesamtüberlebensvorteil den Patienten die unerwünschten Wirkungen einer HT erst dann zugemutet werden, wenn sie tatsächlich Symptome durch das PCa haben [733].

#### **Zu Empfehlung 6.75**

Diese Empfehlung erklärt explizit das Konzept des Watchful Waiting und ist eine logische Konsequenz aus Empfehlung 6.70.

Der Frage, wann eine sofortige bzw. eine verzögert einsetzende hormonablative Therapie eingeleitet werden sollte, wurde in der retrospektiven Untersuchung zur EORTC-Studie 30891 von Studer et al. 2008 [737] nachgegangen. In der Auswertung der EORTC-Studie 3.0891 zeigten Patienten mit einer sofortigen Therapie einen kleinen aber signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens [730]. Andererseits hatten nach einer medianen Nachbeobachtung von sieben Jahren 50 % der Patienten mit geplanter verzögerter Therapie diese noch nicht erhalten und 25 % waren bereits an anderen Ursachen als dem PCa verstorben. Um die Patienten zu differenzieren, wurden die Basiswerte und die PSA-Verdopplungszeit bezogen auf das Gesamtüberleben und ein Therapieansprechen untersucht. Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von über 50 ng/ml haben ein hohes Risiko, am PCa zu versterben, und es sollte eine sofortige hormonablative Therapie eingeleitet werden. Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von unter 8 ng/ml haben innerhalb von sieben Jahren ein extrem niedriges Risiko am PCa zu versterben. Bei Patienten mit einem Basis-PSA-Wert zwischen 8 und 50 ng/ml war die PSA-Verdopplungszeit ein Prognosefaktor, am PCa zu versterben. Eine sofortige hormonablative Therapie ist bei einer PSA-Verdopplungszeit von unter zwölf Monaten indiziert. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von unter 50 ng/ml die ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung zur genauen Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit dienen sollte, so dass an Hand der PSA-Verdopplungszeit die Entscheidung zur hormonablativen Therapie fallen kann [737].

Die Daten dieser Auswertung legen folgende Handlungsempfehlung im Sinne einer Stratifizierung nahe: Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von über 50 ng/ml und/oder einer PSA-Verdopplungszeit von unter zwölf Monaten profitieren von einer sofortigen hormonablativen Therapie. Patienten mit einem Basis-PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer PSA-Verdopplungszeit über zwölf Monate haben ein signifikant geringeres Risiko am Prostatakarzinom zu versterben, so dass die hormonablative Therapie verzögert eingeleitet werden kann [737].

#### **Zu Statement 6.76**

Von der Empfehlung ausgenommen sind Patienten mit Niedrig-Risiko-Tumoren, d.h. cT1c-cT2a, N0, M0, Gleason Score 6 und PSA <10 ng/ml. Die EORTC-Studie 30891 [736] hat randomisiert Patienten, die eine kurative Therapie bei lokal begrenztem Prostatakrebs ablehnen, untersucht. Die Gruppe mit einer sofortigen Hormonentzugstherapie zeigte gegenüber der Gruppe mit einer verzögerten Hormonentzugstherapie keinen Überlebensvorteil, weder im krebsspezifischen noch im Gesamtüberleben. In der Gruppe mit verzögerter Behandlung erhielt über die Hälfte der Betroffenen die Therapie im Median nach 2,8 Jahren, allerdings benötigten 44% niemals eine Hormonentzugstherapie. Es bestand für die sofort behandelte Gruppe eine signifikante Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen im Verlauf von 10 Jahren. In einer als Konferenz-Abstract publizierten Subgruppenanalyse der Studie In der EORTC-Studie 30891 zeigte sich ein deutlicher

Vorteil für einen sofortigen Beginn der Hormonentzugstherapie bei Patienten unter 70 Jahren erst bei einem primären PSA von über 20 ng/ml, bei Patienten über 70 Jahren erst bei einem PSA von über 50 ng/ml [739].

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist die Behandlungsdauer bis zum natürlichen oder krebisbedingten Tod potentiell sehr lang. Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen (Hitzewallungen, Osteoporose, Stammfettzunahme, Muskelabnahme usw.) ist hoch (siehe [Tabelle 23](#)). Diese hohe Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen muss gegenüber dem oben geschilderten Nutzen sorgfältig abgewogen werden.

#### **Zu Empfehlung 6.77**

Diese Empfehlung zitiert die Substanzen, die zur hormonablativen Therapie beim lokal fortgeschrittenen PCa eingesetzt worden sind: Die Metaanalyse von Wilt 2001 [735] enthält Studien zu Orchiektomie und zu LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [740] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [729] behandelte mit Bicalutamid, Studer 2006 [730] setzt ebenfalls einen LHRH-Agonisten oder Orchiektomie ein. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aufgrund eines Umkehrschlusses aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie bei LHRH-Agonisten begründet. Die GnRH-Blocker Abarelix und Degarelix sind für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen PCa zugelassen.

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

### 7.1. Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

7.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [191]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>4</b>	Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf > 0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv.	
	Expertenkonsens basierend auf [191,741-743]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.3	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>4</b>	Nach alleiniger Strahlentherapie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg von > 2 ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir ein biochemisches Rezidiv.	
	Expertenkonsens basierend auf [744,98]	
	Gesamtabstimmung:97 %	

7.4	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>4</b>	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPE ist nicht erforderlich.	
	Expertenkonsens basierend auf [103,745,746]	
	Gesamtabstimmung:100 %	

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [103,747,748]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach primärer kurativ intendierter Therapie und lokaler Rezidivtherapieoption soll eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv angestrebt werden.  Zu diesem Zweck sollen	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die PSA-Verdopplungszeit;</li> <li>• die Latenzzeit zur primären kurativ intendierten Therapie und</li> <li>• der Gleason-Score</li> </ul> herangezogen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [664]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv sollte bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml keine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

## Hintergrundinformationen

### Zu Empfehlung 7.1

Die Diagnose eines Rezidivs erfolgt primär durch den Nachweis eines PSA-Anstiegs, d. h. biochemisch. Ein PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie oder kurativ intendierter Radiotherapie kann entweder durch ein Lokalrezidiv oder durch Metastasen bedingt sein. Die Lokalisation des Rezidivs ist nur dann von

entscheidender Bedeutung, wenn eine lokale Rezidivtherapie für den Patienten in Frage kommt. Scheidet diese wegen eines hohen Komplikationsrisikos, gravierender Begleiterkrankungen oder der Ablehnung des Patienten zu dieser Maßnahme aus, ist wegen der fehlenden Konsequenz keine Diagnostik notwendig. Im weiteren Krankheitsverlauf sollten Untersuchungen symptomorientiert erfolgen.

#### **Zu Statement 7.2**

Mehrere Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ab welchem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie eindeutig ein Rezidiv vorliegt. Untersucht wurde, ab welchem PSA-Wert ein weiteres Ansteigen im Verlauf, das Auftreten eines Lokalrezidives oder von Metastasen wahrscheinlich sind. Da PSA-Werte im Bereich der Nachweisgrenze nicht zwingend weiter ansteigen müssen (z. B. bei noch verbliebenen benignen Drüsen) und Messungenauigkeiten im Niedrig-PSA-Bereich auftreten können, wurde als geeignete Definition des relevanten PSA-Rezidivs ein in mindestens zwei Messungen bestätigter ansteigender PSA-Wert von  $> 0,2$  ng/ml, gemessen im Abstand von mindestens zwei Wochen, herausgearbeitet. Diese Empfehlung ist identisch zur aktuellen Version der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie. Allerdings können auch zwei ansteigende Werte  $< 0,2$  ng/ml ein biochemisches Rezidiv bedeuten [741–743].

#### **Zu Statement 7.3**

Die frühere ASTRO-Definition eines PSA-Rezidivs nach Radiotherapie: drei konsekutive Anstiege wurde vielfach kritisiert: weder war sie von ausreichender Prädiktion hinsichtlich weiterer klinischer Progression oder für das Gesamtüberleben, noch war sie bei Patienten unter/nach hormonablativer Therapie von verlässlicher Aussagekraft. Überdies bestand die Möglichkeit einer Verfälschung von nach Kaplan-Meier berechneten krankheitsfreien Überlebensraten durch die Rückdatierung des Zeitpunktes einer PSA-Progression [744]. Unter den alternativ untersuchten Modellen, die retrospektiv in großen Kollektiven evaluiert wurden, zeigte sich die nunmehrige ASTRO-Definition: Nadir plus 2 ng/ml („Phoenix-Definition“) als sensitiver und spezifischer in der Erfassung eines PSA-Rezidives nach primärer Radiotherapie [749]. Die Datierung des Rezidivs wird dabei „at call“, d. h. zum dokumentierten Zeitpunkt des Überschreitens des Grenzwertes festgelegt. (Die zweite Messung ist im Abstand von ca. drei Monaten vorzunehmen). Diese Definition ist nach Tele- und Brachytherapie anwendbar und erwies sich auch als valide im Falle einer zusätzlichen (neo-)adjuvanten kurzfristigen hormonablativen Therapie und/oder kürzerer Nachbeobachtungszeiten [750,751]. Gegenüber der vorherigen Definition ist die „Phönix-Definition“ deutlich weniger empfindlich bezüglich falsch positiver Befunde, die beispielsweise durch den sogenannten „PSA-Bounce“ (= reversibler PSA-Anstieg nach Strahlen-Therapie) hervorgerufen werden können [752].

#### **Zu Statement 7.4**

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Biopsie der vesico-urethralen Anastomose eine ungenaue Methode zum Nachweis eines Lokalrezidivs darstellt [745,746]. Da dies insbesondere für den niedrigen PSA-Bereich ( $< 1$  ng/ml) gilt, in dem z. B. die Indikation zur Salvagebestrahlung gestellt werden kann, ist die diagnostische Ungenauigkeit einer Biopsie als so hoch einzuschätzen, dass sie nicht als Grundlage für die Therapie vorausgesetzt wird. Die Einschätzung eines PSA-Rezidivs als lokal oder systemisch erfolgt derzeit aufgrund der in Empfehlung 7.13 genannten Faktoren (siehe auch Kapitel [7.2](#) „Therapie des PSA-Rezidivs“).

#### **zu Empfehlung 7.5**

Vor lokaler Therapie sollte die Diagnose eines Lokalrezidivs mittels transrektaler oder transperinealer Stanzbiopsie gesichert werden. Das histologische Präparat sollte von einem Pathologen befundet werden, der mit den pathomorphologischen Veränderungen nach Strahlentherapie vertraut ist, um falsch positive Befunde zu vermeiden [748]. Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce-Phänomens (= reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) [753,754] d. h. nur bei Vorliegen eines gesicherten PSA-Rezidivs (siehe Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs“) erfolgen.

#### **Zu Empfehlung 7.6**

Wichtigste Faktoren zur Differenzierung eines Lokalrezidivs von einem systemischen Rezidiv stellen die PSA-Verdopplungszeit, der Gleason-Grad des Prostatektomiepräparates und das Zeitintervall zwischen Operation und Rezidivnachweis dar. Auf eine systemische Progression weist eine kurze PSA-Verdopplungszeit (z. B. < 3 Monate) hin, während eine längere Verdopplungszeit eher mit einem lokalen Rezidiv korreliert. Ein Gleason-Grad > 7 macht im Rezidivfall eine systemische Progression wahrscheinlich. Je kürzer das Zeitintervall zwischen PSA-Rezidiv und nachweisbarem PSA-Wert, desto wahrscheinlicher liegt eine systemische Progression vor [664,755].

#### **Zu Empfehlung 7.7**

Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in Relation zum PSA-Wert bei Rezidiven nach primär kurativ intendierter lokaler Therapie ist nicht genau bekannt. Bei Zustand nach primärer Strahlentherapie und/oder Brachytherapie und nachgewiesenem Rezidiv sollte vor möglicher Salvageoperation deshalb eine Metastasierung mit den bestehenden Möglichkeiten als unwahrscheinlich ausgeschlossen werden. Mangels klarer Daten zu dieser Frage wird ein PSA-Grenzwert von 10 ng/ml für die Durchführung einer Knochenszintigraphie angesehen.

Bei Zustand nach radikaler Prostatektomie und intendierter Salvageradiotherapie wird diese ohnehin bei niedrigen PSA-Werten indiziert werden. Die vorliegenden Daten zeigen, dass eine ossäre Metastasierung bei PSA < 7 ng/ml praktisch nicht vorkommt, bei PSA < 10 ng/ml sehr selten ist und erst bei einem PSA-Wert von 20 ng/ml oder mehr die nuklearmedizinische Untersuchung mit hinreichender Wahrscheinlichkeit positive Befunde ergibt. Die Empfehlung eines Grenzwertes von 10 ng/ml ist deshalb ein realistischer Kompromiss, der vor allem unnötige Untersuchungen vermeiden soll [756].

## 7.2. Therapie des PSA-Rezidivs

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

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

### Zusammenfassung der Evidenzlage zur Strahlentherapie des PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie

Es liegt ein kürzlich publizierter systematischer Review vor [757]. Randomisierte Studien zur Strahlentherapie bei Progression nach radikaler Prostatektomie (sogenannten Salvage-Strahlentherapie, SRT) inkl. des Vergleichs mit einer Kontrollgruppe existieren nicht. Für die SRT liegt eine kontrollierte Studie vor [758], hierbei wurde retrospektiv die SRT mit einer „wait and see“-Strategie verglichen. Es zeigte sich ein karzinomspezifischer Überlebensvorteil für die SRT, jedoch kein Überlebensvorteil [758]. Methodische Mängel mindern jedoch den Wert dieser Untersuchung. Darüber hinaus liegen zwei randomisierte Studien vor, in denen eine alleinige SRT verglichen wurde mit einer SRT+Kurzzeit Hormonenzugstherapie (GETUG-AFU 16) [759] sowie einer SRT verglichen mit einer SRT+Langzeittherapie mit Bicalutamid 150 mg / d (RTOG 96-02) [760]. In diesen beiden randomisierten Studien wurden in der RTOG-Studie ein signifikanter Überlebensvorteil (primärer Endpunkt) für die Kombinationstherapie gezeigt, sowie bei der GETUG-Studie mit der Kurzzeit-ADT über 6 Monate eine Verbesserung des metastasenfren Überlebens [760,759]. Somit kann der Wert der SRT als kurative Therapie als gesichert angesehen werden.

7.8	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2021
Level of Evidence <b>2++</b>	Bei Patienten mit PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit von > 12 Monaten, Gleason Score < 8 (ISUP <4)) ist das abwartende Verhalten eine Option.	
	Literatur: [757,761]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

### Hintergrundinformationen

Der natürliche Verlauf bei PSA-Progression nach radikaler Prostatektomie (RP) kann auch ohne jede Therapieintervention langfristig sein, ohne dass Patienten klinisch relevante Symptome entwickeln. In einer großen retrospektiven Serie wurden ca. 2.000 Patienten nach RP im Median 5,3 Jahre (0,5-15 Jahre) nachbeobachtet [664]. 15 % der Patienten (n=315) entwickelten ein PSA-Rezidiv [664]. Von diesen traten bei 103 (34 %) während der Studienperiode Fernmetastasen auf [664]. Der zeitliche Median zwischen PSA-Rezidiv und der Diagnose von Fernmetastasen betrug 8 Jahre. Bei den Patienten mit Fernmetastasen führten diese median nach 5 Jahren zum Tod [664]. Anhand der erhobenen Daten wurde die voraussichtliche Rate an Patienten mit metastasenfremem Verlauf nach 15 Jahren mit 82 % berechnet [664]. Insgesamt handelt es sich hierbei jedoch um ein günstiges Patientenkollektiv mit einem relativ geringen Anteil von Patienten mit hohem Progressionsrisiko [664]. Nur 6 % hatten einen Lymphknotenbefall, 5 % eine Samenblasen-Infiltration und 93 % der Patienten hatten einen Gleason Score von max. 7 [664]. Es ist daher davon auszugehen, dass in

Kollektiven mit fortgeschrittenen Tumoren deutlich höhere Raten an PSA-Progressionen auftreten.

Die Salvage-Strahlentherapie ist eine Therapieoption mit kurativem Potenzial. Sie ist jedoch als invasive Maßnahme auch mit möglichen unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Hierbei ist zu bedenken, dass die Rate an schweren Spätfolgen  $\geq$  RTOG 2 (Radiation Morbidity Scoring Criteria) mit moderner RT-Technik (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie – IMRT) vergleichsweise niedrig ist [759,675]. In der beschriebenen Serie [664] wiesen Patienten mit günstigen Prognosekriterien (PSA-Verdopplungszeit > 10 Monate, Auftreten des PSA-Rezidivs später als 2 Jahre nach RP, primärer Gleason Score < 8) signifikant weniger PSA-Progressionen auf als diejenigen mit ungünstigen Prognosekriterien.

In dem zitierten systematischen Review zur Salvage-Strahlentherapie [757] hatten Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von < 12 Monaten und einem Gleason Score  $\geq$  8 ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei biochemischer Progression ohne Therapie als solche mit einer Verdopplungszeit von > 12 Monaten und einem Gleason Score < 8 [757]. Dementsprechend wurden zwei Risikogruppen (European Association of Urology biochemical recurrence risk groups) definiert. Diese Klassifizierung wurde an einer retrospektiven Untersuchung von 1.125 Patienten aus der Martini-Klinik in Hamburg extern validiert, die zwischen 1992 und 2006 behandelt wurden [761]. Hierbei zeigte sich, dass sowohl das karzinomspezifische Überleben als auch das metastasenfremde Überleben unabhängige Prädiktoren für den weiteren Verlauf darstellten [761]. Dieser systematische Review und die externe Validierung bilden die Grundlage der Empfehlungen des EAU-Prostate Cancer Guidelines Panel für die Salvage-Strahlentherapie [762].

Diese Arbeiten bilden den Hintergrund des formulierten Statements. Wichtig ist hierbei, dass in diese Entscheidung viele zusätzliche Punkte einbezogen werden müssen wie z.B. das Patientenalter, die Höhe des PSA-Wertes vor einer möglichen Salvage-Strahlentherapie sowie die Begleiterkrankungen und die Lebenserwartung des Patienten. Es muss immer bedacht werden, dass ab einem PSA-Wert von > 0,5 ng/ml vor Einleitung einer SRT das kurative Potenzial deutlich geringer ist bzw. verloren geht.

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

7.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [759,760,763-765]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

#### Hintergrundinformationen

Die Empfehlung zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) beruht auf einer Vielzahl zumeist retrospektiver Untersuchungen, teilweise Vergleichsuntersuchungen mit einem abwartenden Verhalten sowie zwei randomisierten Phase-III-Studien, in



denen allerdings die SRT als Standard verglichen wurde mit einer zusätzlichen antihormonellen Therapie zur SRT [759,760,763–765]. In der RTOG 96-02-Studie wurde ein verbessertes Überleben durch die kombinierte Hormon- und Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Salvage-Therapie nachgewiesen [760]; insofern wird auch von einer Überlegenheit der alleinigen SRT gegenüber einer „wait and see“-Strategie ausgegangen. Die Salvage-Strahlentherapie entweder mit oder ohne antihormonelle Therapie ist in dieser Situation die einzige kurative Therapieoption.

Die optimale Dosierung der SRT ist nicht geklärt. Die Mindestempfehlung von 66 Gy reflektiert die vorhandenen sowohl retrospektiven Studien [763–765] als auch die Dosierung der prospektiv randomisierten Phase III-Studien der RTOG- und der GETUG-Gruppe [759,760]. Dabei ist zu bedenken, dass mit 64,8 Gy die Dosis der RTOG-Studie geringgradig niedriger lag, jedoch anders spezifiziert wurde [760]. Aus diesen Gründen wurde in der Empfehlung die SRT mit einem Empfehlungsgrad A definiert verbunden mit einer minimalen Gesamtdosis von 66 Gy. In einer Meta-Analyse aller größeren Fallserien zur SRT (inkl. Patienten mit persistierendem PSA-Wert) wurde gezeigt, dass bei einer Erhöhung der Gesamtdosis um 1 Gy rechnerisch ein Vorteil der biochemischen Progressionsfreiheit von 2 % zu erwarten ist [766]. Auch ein früher Beginn der SRT (jeweils pro 0,1 ng/ml des PSA-Wertes) ließ eine verbesserte biochemische Progressionsfreiheit von ca. 2 % erwarten [766]. Diese Ergebnisse stützen die Minimaldosisanforderung. Die Fragestellung wird in einer aktuellen Phase III-Studie geprüft, deren Rekrutierung abgeschlossen ist und in der 64 Gy gegenüber 70 Gy randomisiert getestet werden [767,768]. Die abschließenden Ergebnisse stehen noch aus.

7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit hohem Progressionsrisiko (PSA vor SRT > 0,7 ng/ml) soll zusätzlich zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [760]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

### Hintergrundinformationen

Die Empfehlung zu einer Kombinationstherapie der SRT mit einer Androgendeprivation beruht auf zwei bereits vorbeschriebenen randomisierten Studien [759,760]. In der RTOG 96-02-Studie wurden Patienten nach RP mit PSA-Persistenz oder PSA-Anstieg aus dem Nullbereich randomisiert in eine alleinige SRT (GD 64,8 Gy) sowie einen experimentellen Arm, bei dem zusätzlich zur SRT bei gleicher Gesamtdosis eine antihormonelle Therapie mit Bicalutamid 150 mg/d über 2 Jahre appliziert wurde [760]. Es handelte sich insgesamt um 771 Patienten im primären Tumorstadium pT3N0 oder pT2R+. Der mediane PSA-Wert vor SRT betrug 0,6 ng/ml, war also hoch. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der Publikation im Jahre 2017 betrug 13 Jahre. In der Bicalutamid-Gruppe fand sich nach 12 Jahren gegenüber der Vergleichsgruppe eine Halbierung der karzinomspezifischen Sterblichkeit (5,4 % vs. 13,4 %; Hazard Ratio (HR) 0,49 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,32-0,74);  $p < 0,001$ ). Das Gesamtüberleben (OS) nach 12 Jahren war in der Bicalutamid-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe höher (OS: 76,3 % vs. 71,3 %; HR 0,77 (95 % KI 0,59-0,99;  $P = 0,04$ )) [760]. In der präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Patienten mit einem prä-SRT-

PSA-Wert > 0,7 ng/ml einen signifikanten Überlebensvorteil des 12-Jahres-Überlebens gegenüber PSA-Werten < 0,7 ng/ml aufwiesen [760]. In einer ungeplanten Re-Analyse dieser Studie wurde das Gesamtüberleben der Patienten nochmals untersucht [769]. Sekundäre Endpunkte der Untersuchung waren kardiovaskuläre und neurologische Spätfolgen RTOG-Grad 3-4. In der Subgruppe mit einem prä-SRT PSA-Wert von <0.6 ng/ml (n=389) zeigte sich kein Überlebensvorteil durch die zweijährige Gabe von Bicalutamid 150 mg/d über zwei Jahre. Darüber hinaus ergaben sich signifikante Hinweise auf eine gesteigerte Mortalität in dieser Gruppe (HR: 1,94) durch die höhergradigen neurologischen und kardiovaskulären Spätfolgen. Auch bei eingeschränkter Beurteilbarkeit durch das Design dieser Studie gibt sie doch klare Hinweise, die zusätzliche antihormonelle Therapie nur unter strenger Indikationsstellung einzusetzen. Diese potentiellen schweren Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie sind in der Therapie des PCa gut dokumentiert [675].

In der französischen randomisierten Phase III-Studie GETUG-AFU-16 mit insgesamt 742 Patienten war das Risikoprofil gegenüber der RTOG-Studie wesentlich günstiger: der mediane prä-SRT-PSA lag bei 0,3 ng/ml [759]. Nur 27 % der Patienten hatten eine PSA-Verdopplungszeit kürzer als 6 Monate, nur 11 % einen Gleason Score  $\geq$  8. Hier zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von knapp 10 Jahren kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, jedoch ein (geringer) signifikanter Unterschied im metastasenfrem Überleben von 75 % in der Gruppe SRT + 6 Monate LHRH-Analogen vs. 69 % in der Gruppe mit SRT allein (p= 0,034, HR 0,73) [759]. In der Gesamtbewertung der vorliegenden randomisierten Studien stützen die Ergebnisse der RTOG 96-02-Studie und geringer der GETUG-16-Studie auf Level 1-Niveau den Einsatz einer antihormonellen Therapie bei Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko nach RP, in der RTOG-Studie definiert mit einem PSA-Wert > 0,7 ng/ml [759].

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich und ungünstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit < 12 Monate, Gleason 8-10 (ISUP 4-5)) in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [760,759,768,757]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

### Hintergrundinformationen

Diese Empfehlung ist in Ergänzung zur voranstehenden Empfehlung zu sehen. In der randomisierten RTOG-Studie 96-02 war ein prä-SRT-PSA-Wert von >0,7 ng/ml verbunden mit einem verbesserten Überleben der Patienten bei einer kombinierten Hormon- und Strahlentherapie [760]. Die Voraussetzung für eine optimale Salvage-Therapie nach RP besteht also in der Identifizierung der sogenannten Hochrisikopatienten, deren PSA-Wert aus dem Nullbereich ansteigt oder oberhalb des PSA-Nullbereichs persistiert. In einem systematischem Review [757] wurden zwei Risikogruppen klassifiziert (European Association of Urology biochemical recurrence risk groups) von denen die zweite Gruppe ein signifikant höheres Risiko bei einer PSA Verdopplungszeit von < 12 Monaten und einem Gleason Score  $\geq$  8 hatte, früher zu versterben. Diese Patienten bedürfen einer intensivierten Therapie. Es handelt sich hier

um eine Empfehlung für die Patientengruppe, die in dem benannten systematischem Review, der extern validiert wurde, dargestellt sind [757]. Deshalb erfolgt die zitierte Empfehlung mit einem Empfehlungsgrad A. Sie ist jedoch aus randomisierten Studien bisher nicht belegt, so dass der Evidenzlevel bei 2++ liegt. Entsprechend hat dieser Score Eingang in die EAU-Leitlinie gefunden [762]. Unabhängig von dieser Empfehlung besteht eine erhebliche Diskussion, welche antihormonelle Therapie (LH-RH Analogon, LH-RH Antagonist oder einem Androgenrezeptorinhibitor) einzusetzen ist, als auch in Bezug auf die Dauer der ADT [759,760,770].

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei einer zusätzlichen Androgendeprivationstherapie (ADT) zur perkutanen Strahlentherapie (SRT) kann sich die Dauer der ADT an dem Progressionsrisiko orientieren (hohes Progressionsrisiko: 24 Monaten bzw. erhöhtes Progressionsrisiko: 6 Monate).	
Level of Evidence <b>2-</b>	Literatur: [759,760,771,770]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

### Hintergrundinformationen

Von den beiden zitierten randomisierten Phase-III-Studien [759,760] legt die RTOG 96-02 Studie die Wirksamkeit einer 24 Monate andauernden antihormonellen Therapie mit dem Androgenrezeptorinhibitor Bicalutamid an einem ungünstigen Patientenkollektiv (medianer PSA-Wert prä-SRT von 0,6 ng/ml) nahe. Bei der zweiten Studie (GETUG-16) handelte es sich um eine Patientenkohorte mit einem deutlich günstigeren Risikoprofil (prä-SRT PSA im median 0,3 ng/ml, lediglich 11 % der Patienten hatten einen Gleason Score  $\geq 8$  und ebenfalls nur 11 % der Patienten eine Samenblaseninfiltration) [759]. Es bestand hier eine Patientengruppe mit einem zwar erhöhten Progressionsrisiko (gemessen an dem Risikoscore der EAU [757] jedoch mit einem niedrigeren Progressionsrisiko als die Patienten der RTOG-96-02-Studie) [760]. Diese Patienten wurden mit 6 Monaten einer LH-RH-Analogon Therapie, also einer Kurzzeit ADT therapiert [759]. Das Ergebnis ergab keine Überlebensverbesserung, sondern eine (moderate) Verbesserung des metastasenfrenen Überlebens [759]. Um die Schwierigkeit der Frage des optimalen Einsatzes der ADT zu überwinden liegen zwei systematische Reviews [770,771] vor, in denen versucht wurde, evidenzbasierte Lösungsansätze durch die Analyse auch nicht randomisierter Studien zu erarbeiten.

In der Summe resultiert aus dem Review von Spratt et al. der Vorschlag, in Abhängigkeit vom Schnittrand (negativ vs. positiv), vom Gleason Score / ISUP Grad (ISUP 1 vs. ISUP 2,3 vs. ISUP 4,5) sowie vom prä-SRT PSA (0,1-0,5 vs. 0,6 -1,0 vs. > 1,0) drei therapeutische Optionen zu empfehlen. Diese erfassen die alleinige SRT ohne eine zusätzliche antihormonelle Therapie, die SRT in Verbindung mit einer Kurzzeit-ADT sowie die SRT in Verbindung mit einer Langzeit-ADT. Aus Sicht der Autoren ist eine alleinige SRT in einem PSA-Bereich von 0,1 ng/ml bis 0,6 ng/ml jeweils in Abhängigkeit der Risikofaktoren möglich, bei PSA-Werten > 1,0 ng/ml wird die SRT grundsätzlich in Verbindung mit einer Langzeit ADT empfohlen. Einschränkend ist zu bemerken, dass bei diesem systematischen Review die Langzeitergebnisse der GETUG 16-Studie noch nicht inkludiert werden konnten [770]. Analog zu diesen Daten wurde die vorliegende evidenzbasierte Empfehlung formuliert, (erhöhtes Progressionsrisiko: Kurzzeit ADT – 4 bis 6 Monate sowie hohes Progressionsrisiko: 24 Monate). Aufgrund der dargestellten

Evidenzlage wurde eine „kann“ Empfehlung ausgesprochen. Von besonderer Bedeutung ist, dass die individuellen Patientencharakteristika wie das Alter und der Allgemeinzustand sowie das Progressionsrisiko idealerweise in einem interdisziplinären Tumorboard mit einer gemeinschaftlichen Empfehlung festgelegt wird.

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die Salvage-Strahlentherapie soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml).	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.	
Level of Evidence a: <b>2++</b> b: <b>3</b>	Literatur: a: [763,766,764,772] b: [763,764,772]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

### Hintergrundinformationen

Zu der Frage des zeitlichen Beginns der SRT liegt eine Vielzahl retrospektiver Kohortenstudien vor [763,764]. In diesen wird berichtet, dass durch eine frühe SRT (Beginn bei einem PSA-Wert <0.5 ng/ml) ohne zusätzlichen Einsatz einer antihormonellen Therapie die biochemische Progressionsfreiheit nach 5 und 10 Jahren signifikant verbessert wird. Dieser Effekt ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf den zeitlich früheren Beginn gegenüber dem späteren hervorgerufen („lead time bias“), sondern ein Effekt der früheren Tumornichtung [772]. Dieser Effekt betrifft auch (allerdings retrospektiv) das metastasen-freie Überleben und das Gesamtüberleben [763,764]. In einer großen Studie mit 2.460 Patienten [763] und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten zeigte sich dieser Effekt auch bei Patienten, die mit einem PSA-Wert vor SRT < 0,2 ng/ml (n=441) bestrahlt wurden gegenüber einem Wert von 0,2-0,5 ng/ml (n=822). Die 5-jährige biochemische Progressionsfreiheit betrug hier 75 % versus 65 % (p<0,05) [763]. Daher geht der Trend weiter zu einem möglichst frühen Beginn der SRT, idealerweise, wenn der PSA-Wert aus dem Nullbereich heraus ansteigt und durch zwei Kontrollen bestätigt wurde [675].

Aus den oben zitierten Studien [764,772,675] wird die Empfehlung abgeleitet, dass die alleinige SRT der Prostataloge bei initialem pN0-Stadium ohne den pelvinen Lymphabfluss erfolgen sollte und der Behandlungsbeginn frühzeitig bei einem prä-SRT PSA Wert <0,5 ng/m sein soll. Aus den publizierten Daten lässt sich kein signifikanter Vorteil für die Mitbestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete belegen. Randomisierte Studien zu dieser Fragestellung sind nicht publiziert.

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Behandlung des persistierenden PSA-Werts (oberhalb des definierten Nullbereichs) nach radikaler Prostatektomie sollte nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [773,774,769,775,776]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

### Hintergrundinformationen

Prostoperativ nach radikaler Prostatektomie sind zwei klinische Situationen zu unterscheiden: Ein persistierender PSA-Wert nach RP, das bedeutet der PSA-Wert erreicht nach der Operation nicht den definierten Null-Bereich (in der Regel bei einem PSA-Wert > 0,1 ng/ml) [675] oder der PSA-Wert erreicht den definierten Null-Bereich und steigt später aus dem Null-Bereich konsekutiv als Zeichen einer Progression der Grunderkrankung wieder an. Ein persistierender PSA-Wert ist in der Regel verbunden mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium, einem höheren Gleason Grad, einem höheren präoperativen PSA-Wert und / oder positiven Schnitträndern, damit verbunden ist eine ungünstigere Prognose [774]. Grundsätzlich konnte durch eine retrospektive monozentrische Auswertung des Hamburger Kollektivs gezeigt werden, dass Patienten mit einem persistierenden PSA-Wert per se eine schlechtere Prognose aufwiesen. Dieses betraf sowohl das metastasenfrem Überleben, das karzinomspezifische Überleben und das Gesamtüberleben [773]. Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenanalyse von insgesamt 11.604 Männern, von denen 1.025 einen persistierenden PSA-Wert nach RP aufwiesen [773]. Von den Patienten mit persistierendem PSA-Wert erhielten 570 (55,6 %) eine Salvage-Strahlentherapie. Diese Salvage-Strahlentherapie erwies sich als signifikanter Einflussfaktor einer Verbesserung des Gesamtüberlebens [773]. Weitere retrospektive Kohortenstudien zeigten, dass eine analoge Behandlung von Patienten mit persistierendem PSA-Wert und ansteigendem PSA-Wert aus dem Nullbereich vergleichbare biochemische Progressionsraten nach SRT aufweisen, insbesondere im niedrigen prä-SRT PSA-Bereich (<0,5 ng/ml) [775]. Die Leitliniengruppe geht aufgrund der vorliegenden Datenlage davon aus, dass die Salvage-Strahlentherapie sowohl mit als auch ohne zusätzliche ADT eine valide Behandlungsoption bei Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach RP darstellt. Die fehlenden randomisierten Studien erlauben jedoch keine Empfehlung, die über einen Empfehlungsgrad B hinausgeht.

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

7.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>2-3</b>	Die Salvageprostatektomie ist eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie, wenn die PSA-Progression mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch eine Metastasierung bedingt ist.	
	Die funktionellen Ergebnisse in Bezug auf Potenz und Kontinenz sind deutlich schlechter als bei primärer Operation.	
	Literatur: [748,777]	

<b>7.15</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>7.16</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [748]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>7.17</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Die Salvageprostatektomie ist nur von erfahrenen Operateuren durchzuführen.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>7.18</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>spezifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokalrezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden.	
<b>A</b>	b. Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden.	
Level of Evidence a: <b>3</b> b: <b>4</b>	Literatur: a: [778-780] b: Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Statement 7.15

Für die Behandlung des PSA-Rezidivs nach primärer Strahlentherapie gibt es derzeit keine Standardstrategie. Die Therapieplanung ist wesentlich von der Einschätzung abhängig, ob das vorliegende Rezidiv lokal begrenzt ist.

Folgende Faktoren sind in der Literatur positiv mit einem Therapieansprechen auf lokale Interventionen assoziiert d. h. sprechen für das Vorliegen eines Lokalrezidivs [748,777]:

- initial „Low-Risk“-Tumor: klinische T1c- oder T2a-Kategorie, Gleason-Score < 6, PSA-Wert < 10 ng/ml;
- Intervall bis zum PSA-Rezidiv > 3 J;
- PSA-Verdopplungszeit nach Primärtherapie > 12 Mo;
- PSA-Anstieg < 2,0 ng/ml/J;
- Anzahl pos. Biopsien < 50 %;
- Art der vorangegangenen Strahlentherapie (vorangegangene Seeds-Implantation) [765].

Bei Einschätzung des Rezidivs als lokal begrenzt, ist die Salvageprostatektomie die Therapieoption, die international bereits am längsten praktiziert wird (erste Berichte liegen aus den 1960er Jahren vor). 1990-2009 wurden zu diesem Verfahren 15 Fallserien mit insgesamt 563 Patienten publiziert [748,781].

Für die Salvageprostatektomie werden Inkontinenzraten von im Mittel 41 % angegeben (17-67 %), rektale Verletzungen zwischen 0 und 10 % (im Mittel 4,7 %) und Blasenhalstrikturen zwischen 0 und 41 % (im Mittel 24 %). Diese Komplikationsraten sind weit höher als die Nebenwirkungen, die nach radikaler Prostatektomie als Primärtherapie auftreten. Dabei kann aus den Studien eine Verringerung vorwiegend der rektalen Komplikationsraten über die Zeit beobachtet werden [748]. Aktuelle Serien zeigen eine durchschnittliche OP-Zeit von ca. zwei Stunden und einen Blutverlust von etwa 360-500 ml im Mittel [781,777].

Neben der Salvageprostatektomie gibt es seit den späten 1990er Jahren Fallserien zum Einsatz der Kryotherapie (neun Studien mit insgesamt 540 Patienten). Der Einsatz der Kryotherapie wird in dieser Leitlinie grundsätzlich nicht empfohlen (siehe Kapitel [6.3.5](#) und [6.4.5](#)).

Für die Salvagebrachytherapie wies der systematische Review – seit 2003 – kleine Fallserien (fünf Studien mit 124 Patienten) aus, ebenso für die Salvage-HIFU-Therapie (drei Studien mit n=71). Eine weitere Studien zu Salvage-HIFU mit n=167 Patienten wurde 2008 publiziert [782].

Die EAU-Leitlinie von 2011 nennt die Kryotherapie und die Brachytherapie als mögliche Verfahren zur Salvagetherapie, wenn eine Salvageprostatektomie nicht zur Anwendung kommen kann [420]. Laut EAU-Leitlinie kann HIFU ebenfalls als Option angesehen werden, wobei die Patienten auf den experimentellen Charakter dieses Verfahrens hingewiesen werden sollen.

### **Zu Empfehlung 7.16**

Vor Salvageprostatektomie als lokaler Therapie sollte die Diagnose eines Lokalrezidivs mittels transrektaler Stanzbiopsie gesichert werden. Das histologische Präparat sollte von einem Pathologen befundet werden, der mit den pathomorphologischen Veränderungen nach Strahlentherapie vertraut ist, um falsch positive Befunde zu vermeiden [748]. Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce-Phänomens (reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) [753,754] d. h. nur bei Vorliegen eines gesicherten PSA-Rezidivs (siehe Kapitel [7.1](#)) erfolgen. Die Biopsie sollte nach Diagnose des PSA-Rezidivs so früh wie möglich erfolgen, da die Heilungschancen durch eine Salvageprostatektomie eng mit dem PSA-Wert zum Zeitpunkt der Operation korrelieren

[783,747]. Die Komplikationsrate der transrektalen Stanzbiopsie nach Strahlen- oder Brachytherapie ist nicht höher als bei der herkömmlichen Biopsie [784].

Eine bildgebende Technik (Cholin-PET/CT) kann aufgrund der fehlenden Datenlage noch nicht als Alternative zur Biopsie empfohlen werden.

Ist die Biopsie negativ, deuten jedoch der PSA-Verlauf und die klinischen Charakteristika auf ein lokales Rezidiv hin, ist das therapeutische Vorgehen (Abwarten versus radikale Prostatektomie) mit dem Patienten individuell zu besprechen.

#### Zu Statement 7.17

Aufgrund der schwierigeren operativen Bedingungen bei vorbestrahltem Gewebe sollte die Salvageprostatektomie nur von erfahrenen Operateuren vorgenommen werden. Dies entspricht einem auch in anderen Ländern getroffenen Expertenkonsens: in der niederländischen Leitlinie wird eine Zentralisation dieses Operationsverfahrens gefordert. Die publizierten Serien stammen bisher ausschließlich aus Zentren [748,777,781].

#### Zu Empfehlung 7.18

Zur HIFU in der Salvage-Situation wurden eine systematische Übersichtsarbeit [778] sowie zwei ergänzende Primärstudien [780,779] identifiziert. In allen Kohorten wurden Patienten mit Rezidiv nach Strahlentherapie behandelt.

Die Übersichtsarbeit beinhaltet überwiegend kleine Patientenkollektive mit kurzem follow-up und keine gesamt- oder Krebs-spezifischen Überlebensraten. Für beide Endpunkte berichtet die größere der Primärstudien (n=418) Werte nach 7 Jahren von 72% bzw. 82%. Eine weitere Salvage-Behandlung war in dieser Studie bei 63% aller Patienten notwendig, mit Abstufungen zwischen den Risikogruppen (geringes Risiko: 46%, hohes Risiko: 77%). Wenngleich die Wirksamkeit der HIFU-Behandlung in der Salvage-Situation verglichen mit den vorliegenden Daten in der Primärtherapie deutlich schlechter ist, kann das Verfahren nach Abwägung der verfügbaren Therapiealternativen durchgeführt werden. Bis auf weiteres bleibt sein Charakter experimentell.

### 7.2.3. Hormonablative Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression

7.19	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>4</b>	Die hormonablative Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie.	
	Expertenkonsens basierend auf [103]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

#### Hintergrundinformationen

##### Zu Statement 7.19

Zur hormonablativen Therapie bei PSA-Rezidiv bzw. PSA-Progression wurden drei Primärstudien identifiziert. Die einzige randomisierte kontrollierte Studie zum Thema



(endokrine Therapie bei PSA-Rezidiv nach Prostatektomie, [785]) untersuchte Surrogatparameter und hat zudem für die Fragestellung eine geringe Fallzahl (Interventionsgruppe n=47). Des Weiteren liegen zwei retrospektive Fallserien vor. Moul et al. 2004 [786] zeigten einen Effekt in Bezug auf das metastasenfrem Überleben bei PSA-Rezidiv nach Prostatektomie (T1-T2) nur für Patienten mit Tumoren des Hoch-Risiko-Profiles (Gleason-Score > 7 oder PSA-Verdopplungszeit < 12 Monate). Auf der gesamten Kohorte hatte die endokrine Therapie keinen Einfluss in Bezug auf das metastasenfrem Überleben. Die Gruppen waren nicht transparent risikoadjustiert. Tenholz et al. 2007 werteten retrospektiv den Einfluss früher (PSA-Wert < 15 ng/ml bzw. PSA-Verdopplungszeit > 7 Monate) versus später hormonablativer Therapie bei PSA-Progress nach perkutaner Strahlentherapie. Die Gruppe mit früher Therapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das krankheitsspezifische Überleben und die hormonelle Kontrolle.

Für die obenstehende Empfehlung wurde aufgrund der dünnen Studienlage auf die NICE-Leitlinie [103] rekurriert, die für diese Indikationsstellung die indirekte Evidenz aufgrund eines systematischen Reviews von Wilt et al. 2001 [735] zur frühen versus späten Hormonbehandlung bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom angibt.

Eine antiandrogene Therapie sollte demzufolge nur eingesetzt werden bei:

- einer PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate;
- symptomatischer lokaler Progression;
- nachgewiesener Fernmetastasierung.

### 7.3. Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC)

7.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume sowie high- und low-risk erfolgen.	
Level of Evidence <b>1+</b> bis <b>1-</b>	Literatur: [787-789]	
Gesamtabstimmung: 98 %		

7.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bestandteil der Patientenaufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein: · der palliative Charakter der Therapie; · Einfluss auf die Lebensqualität; · die unerwünschten Wirkungen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [731,734,729,730,790]	
Gesamtabstimmung: 98 %		

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid angeboten werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Enzalutamid angeboten werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, high-volume Prostatakarzinom (mHSPC) soll unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.	
Empfehlungsgrad <b>0</b>	e. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, low-volume Prostatakarzinom (mHSPC) kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1+ bis 1-</b>	Literatur: a. [791,792] b. [793] c. [788,789] d. und e. [787,794,795]	
	Gesamtabstimmung: a. 98 %, b. 92 %, c. 86 %, d. 93 %, e. 95 %	
7.23	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
<b>EK</b>	Die Therapieentscheidung soll abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Apalutamid, soll die Apalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 240 mg/Tag gegeben werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Enzalutamid, soll die Enzalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 160 mg/Tag gegeben werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Abirateron, soll die Abiraterongabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 1000 mg/Tag in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5 mg/Tag) gegeben werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Docetaxelgabe innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Es sollen 6 Zyklen alle drei Wochen in einer Dosierung von 75mg/m <sup>2</sup> gegeben werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	e. Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen.	
Level of Evidence a-d <b>1+</b> <b>bis 1-</b> e <b>4</b>	Literatur: a. [791] b. [793] c. [789,788] d. [729,730,790,37] e. Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a. 97 %, b. 90 %, c. 98 %, d. 98 %, e 97 %	

7.25	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.	
<b>O</b>	b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen.	
<b>B</b>	c. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt.	
<b>O</b>	d. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence  a-c: <b>1++</b> d-e: <b>1(+)</b>	Literatur: a. [729-731,734,790] b. [37,729,730,790] c. und d. [796-798]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

### Hintergrundinformationen

Die Therapie des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend geändert. Nachdem die CHAARTED Studie einen Vorteil für die frühe Chemohormontherapie gezeigt hat [787], konnte dies später auch für Kombinationstherapien aus Androgendeprivation (AD) mit Hormonpräparaten der neuen Generation (Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid) gezeigt werden [791-793,789,788]. Entsprechende der Situation bei der einfachen Androgendeprivation legen einzelne Studien, bei denen auch lokal fortgeschrittene Hochrisikotumoren eingeschlossen wurden (z.B. STAMPEDE), nahe, dass Patienten bereits in früheren Tumorstadien in ähnlicher Weise von den Kombinationstherapien profitieren könnten.

### Zu Empfehlung 7.20

In den Studien, die einen Vorteil für eine kombinierte Hormontherapie mit Docetaxel oder Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom nachweisen konnten, wurden die Studienpopulationen anhand des Metastasierungsmusters bzw. des Gleason Scores auf unterschiedliche Art definiert. Bei der kombinierten Chemohormontherapie (AD+Docetaxel) wurden die Patienten in *high* und *low volume* eingeteilt (CHAARTED) [787]. *High volume* umfasst diejenigen Patienten, bei denen

- mindestens vier Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb des Achsenskeletts bzw. Beckens
- und/oder viszerale Metastasen

vorlagen. In die zulassungsrelevante Studie von Abirateron wurden nur Patienten eingeschlossen, die de novo metastasiert waren und folgende *high risk* Kriterien erfüllten (LATITUDE) [788,789]:

mindestens zwei der drei Parameter

- Gleason 8 – 10
- mindestens drei Knochenmetastasen
- viszerale Metastasen.

Untersuchungen, in denen Patienten sowohl nach high und low volume sowie high und low risk eingeteilt wurden, zeigen eine etwas mehr als 80%ige Übereinstimmung zwischen high volume und high risk. Dennoch ist eine Differenzierung bzw. Einteilung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom in beide Gruppen sinnvoll, da sich deutliche Vorteile für die Chemohormontherapie vor allem bei high volume Patienten zeigen, und die Zulassung von Abirateron auf high risk Patienten beschränkt ist.

#### **Zu Empfehlung 7.21**

Die Empfehlung zur Patientenaufklärung steht vor dem Hintergrund der informierten Entscheidung, wie sie guter klinischer Praxis sowie den Anforderungen des Patientenrechte-Gesetzes entspricht. Patienten sollen gemeinsam mit dem aufklärenden Arzt die schwierige Frage der Risikoabwägung entscheiden. Die in [Tabelle 22](#) und [Tabelle 23](#) (siehe Kapitel [7.7](#)) aufgeführten typischen und häufigen Nebenwirkungen von Androgendeprivation und ggf. kombinierter Chemotherapie bzw. neuer Hormontherapie sind Bestandteil des Aufklärungsgesprächs.

#### **Zu Empfehlung 7.22 a-e und 7.24 a-e**

Der nachfolgende Absatz fasst die Datenlage für die Kombinationen aus AD und Docetaxel bzw. den Hormonpräparaten der neuen Generation (Abirateron, Apalutamid und Enzalutamid) beim mHSPC zusammen. Bei den Kombinations-Hormontherapien beruhen die Empfehlungen auf den jeweiligen Zulassungsstudien und den daraus resultierenden Zulassungstexten; diese berücksichtigen die eingeschlossenen Patientenpopulationen, die sich in den Studien teils erheblich unterschieden und deshalb nachfolgend jeweils detailliert dargestellt werden.

Obwohl z.B. die Daten der STAMPEDE-Studie nahelegen, dass Abirateron über die Patientengruppe mit high-risk Kriterien hinaus wirksam ist, wurde von den Leitlinienexperten angesichts der zahlreichen Therapiealternativen keine Notwendigkeit gesehen, eine über die Zulassung hinausgehende Empfehlung auszusprechen. Entsprechend berücksichtigen die Empfehlungen 7.19 und 7.21 die Indikationsstellung und Therapiekonstellation der Zulassungsstudien, für die dementsprechend Daten aus RCTs vorliegen.

Die Empfehlungen 7.24a (Apalutamid) und 7.24b (Enzalutamid) berücksichtigen jeweils eine Zeitdauer von 3 Monaten zwischen Beginn der AD und der Einleitung der Apalutamid- bzw. Enzalutamid-Therapie. In den jeweiligen Studien war aber ein Zeitraum für die Androgentherapie von 6 Monaten erlaubt, sofern die Patienten vor Studientherapiebeginn noch eine Docetaxel-Chemotherapie (bis zu 6 Zyklen) erhielten. Der Anteil der Patienten mit vorheriger Docetaxel-Chemotherapie betrug 11 und 18 %, so dass die Subgruppenanalysen keine Aussage erlauben, ob eine zusätzliche Chemotherapie vor Beginn des neuen Androgenrezeptorblockers sinnvoll ist.

Die Therapiedauer ist für alle Hormon-Kombinationstherapien langfristig angesetzt, jedoch gemäß guter klinischer Praxis bei Krankheitsprogress oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen abubrechen oder zu modifizieren.

### Zu 7.22 a und 7.24 a (Apalutamid)

Die Kombination aus Apalutamid in Ergänzung zu einer AD wurde in TITAN, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Phase 3 Studie mit insgesamt 1.052 Patienten untersucht [791]. Eingeschlossen wurden Patienten mit dokumentiertem mHSPC mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, die eine vorherige AD von bis zu 3 Monaten oder bis zu sechs Zyklen Docetaxel mit AD von bis zu 6 Monaten erhalten haben [791]. In die Studie wurden auch Patienten mit Metastasierung nach kurativ intendierter lokaler Therapie (z.B. Prostatektomie, lokale Strahlenbehandlung) eingeschlossen, sofern diese mindestens ein Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen war [791]. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit schwerer Angina Pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, thromboembolischen Ereignissen oder ventrikulären Arrhythmien [791].

Patienten der Interventionsgruppe erhielten Apalutamid ergänzend zur AD, Patienten der Kontrollgruppe Placebo ergänzend zur AD [791]. Primäre Endpunkte waren radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) sowie Gesamtüberleben (OS); als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zu einer Chemotherapie, die Zeit bis zu einer Verschlechterung von Schmerz, die Zeit bis zur Langzeitanwendung von Opioiden sowie die Zeit bis zu skelettasoziierten Ereignissen benannt [791].

Insgesamt zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Apalutamid + AD in den primären Studienendpunkten rPFS und OS. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Hautausschläge wurden mit Apalutamid deutlich häufiger beobachtet. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse einschließlich Nebenwirkungen findet sich in [Tabelle 19](#) [791,792].

Apalutamid in der Indikation mHSPC wurde auch einer Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch das IQWiG unterzogen. In diesem Verfahren wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) die Chemohormontherapie mit Docetaxel oder für Patienten mit high risk Kriterien Abirateron festgelegt. Da eine direkte vergleichende Studie zwischen zVT und Apalutamid nicht vorliegt, erfolgte ein adjustierter indirekter Vergleich (AD als „Brückenkomparator“), um Apalutamid mit den Docetaxel-Daten aus der STAMPEDE-Studie zu vergleichen. Insgesamt fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, aber es konnte ein positiver Effekt für Apalutamid in Bezug auf die Nebenwirkungen gezeigt werden. Das IQWiG sah insgesamt daher einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen [799,800]. Der G-BA sah dagegen einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da lediglich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein Vorteil für Apalutamid im indirekten Vergleich gesehen wurde und dies nicht mit hinreichender Sicherheit erlaube, einen Zusatznutzen abzuleiten [801].

**Tabelle 19 Ergebnisse der RCT TITAN zur Kombinationstherapie mit Apalutamid, mediane Beobachtungszeit 22,7 Monate [791,792]**

Patientenzahl: n=1052		AD + Apalutamid	AD + Placebo	Hazard Ratio (HR) (Konfidenzintervall), Signifikanz
Nutzen:	rPFS nach 2 Jahren (95 % KI)	68,2 % (62,9 – 72,9)	47,5 % (42,1-52,8)	HR 0,48 (0,39-0,60), p<0,001
	Gesamtüberleben nach 2 Jahren (95 % KI)	82,4 % (78,4-85,8)	73,5 % (68,7-77,8)	HR 0,67 (0,51-0,89), p=0,005
Schaden:	Nebenwirkungen	42,2 %	40,8 %	Grad 3-4 Ereignisse
		27,1 %	8,5 %	Hautausschlag
		22,7 %	16,3 %	Hitzewallungen
		19,7 %	16,7 %	Fatigue
		17,7 %	15,6 %	Bluthochdruck
		17,4 %	19,4 %	Rückenschmerz
		17,4 %	14,8 %	Arthralgie
	Todesfälle im Verlauf der Behandlung	10 (1,9 %)	16 (3,0 %)	

**Zu 7.22 b und 7.24 b (Enzalutamid)**

Die Kombination aus Enzalutamid in Ergänzung zu einer AD gegenüber einer alleinigen AD wurde in ARCHES, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Phase 3 Studie mit insgesamt 1.150 Patienten mit pathologisch bestätigtem mHSPC untersucht [793]. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, die eine vorherige AD von bis zu 3 Monaten oder bis zu sechs Zyklen Docetaxel mit AD von bis zu 6 Monaten in der Vorbehandlung erhalten haben [793]. Ebenso wie in der TITAN-Studie (Apalutamid) war Patienten mit Metastasierung nach kurativ intendierter lokaler Therapie (z.B. Prostatektomie, lokale Strahlenbehandlung) eine Studienteilnahme möglich. Patienten mit klinisch signifikanten, kardialen Erkrankungen (z.B. Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Einschluss) waren ausgeschlossen [793]. Als primärer Endpunkt wurde das radiographische, progressionsfreie Überleben (rPFS) untersucht [793]. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur PSA Progression, die Zeit bis zur Aufnahme einer neuen antineoplastischen Therapie, die PSA-Rate unter der Nachweisgrenze, die objektive Ansprechrates, die Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen bezogen auf den Harntrakt, Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zu Skelett-bezogenen Symptomen, die Zeit bis zur Kastrationsresistenz, die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität sowie die Zeit bis zur Verschlechterung einer Schmerzsymptomatik [793].



Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Enzalutamid + AD für den primären Studienendpunkt rPFS. Ein Vorteil im OS konnte in diesem Datenschnitt (14. Oktober 2018) nicht gezeigt werden (HR 0,81; 95 % KI 0,53-1,25) [793]. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse einschließlich weiterer Nebenwirkungen findet sich in [Tabelle 20](#).

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, einem der sekundären Endpunkte, werden median 11,3 Monate für die Interventionsgruppe sowie median 11,1 Monate für die Kontrollgruppe berichtet (HR 0,96 (0,81-1,14) p=0,6548) [793].

**Tabelle 20 Ergebnisse der RCTs ARCHES zur Kombinationstherapie mit Enzalutamid (mediane Beobachtungszeit 14,4 Monate) [793]**

Patientenzahl: n=1150		AD + Enzalutamid	AD + Placebo	HR (Konfidenzintervall), Signifikanz
Nutzen:	Medianes rPFS (Monate) (95% KI)	NE	19,0 (16,6 - 22,2)	HR 0,39 (0,30-0,50), p<0,001
	Medianes Gesamtüberleben* (Monate) (95 % KI)	NE	NE	HR 0,81 (0,53-1,25), p=0,3361
Schaden:	Nebenwirkungen n	24,3 %	25,6 %	Grad 3-4 Ereignisse
		27,1 %	22,3 %	Hitzewallungen
		19,6 %	15,3 %	Fatigue
		12,2 %	10,6 %	Arthralgie
		7,5 %	10,8%	Rückenschmerz
		8,6 %	6,3 %	Bluthochdruck
		4,5 %	2,1 %	Kognitive Störungen
		6,5 %	4,2 %	Frakturen
	26,4 %	27,7 %	Erkrankungen des Bewegungsapparates	
Todesfälle im Verlauf der Behandlung	14 (2,4 %)	10 (1,7 %)		

\* Sekundärer Studienendpunkt; NE – nicht erreicht

### Zu 7.22 c und 7.24 c (Abirateron)

Zur Kombinationstherapie von Abirateron und AD liegen Daten aus zwei randomisierten klinischen Studien, STAMPEDE und LATITUDE, vor [788,802].

In die STAMPEDE-Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen (dagegen in LATITUDE auch ECOG 2). Ähnlich wie im Docetaxel-Arm von STAMPEDE (s. 7.19 d) so wurde auch im Abirateron-Arm kein Unterschied bezüglich der Metastasenlast in der Gruppe der metastasierten Patienten gemacht. Im Gesamtüberleben (OS) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie mit einer *hazard ratio* (HR) von 0,63 (95% KI 0,52-0,76) [802]. Auch bezüglich des failure-free survivals fand sich ein deutlicher Vorteil zwischen der Therapie- und Placebo-Gruppe (HR 0,29;  $p < 0,001$ ) [802] (siehe [Tabelle 21](#)).

In die zulassungsrelevante LATITUDE-Studie wurden Patienten mit **neu diagnostiziertem**, pathologisch bestätigtem mHSPC (high risk) und ECOG 0-2 eingeschlossen, die mindestens zwei von drei benannten Risikofaktoren aufwiesen (Gleason Score von 8-10, mindestens drei Knochenläsionen, messbare viszerale Metastasen) [788,789].

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zuvor eine Chemotherapie, eine Strahlentherapie oder einen operativen Eingriff zur Behandlung eines metastasierten Prostatakarzinoms erhielten, mit Ausnahme einer AD mit luteinisierendem Hormon Releasing Hormon- (LHRH-) Analoga von weniger als drei Monaten, einer Orchiektomie oder palliativer Strahlentherapie beziehungsweise palliativen operativen Eingriffen zur symptomatischen Behandlung [788,789].

Als primärer Endpunkt wurden das OS sowie radiographisches, progressionsfreies Überleben (rPFS) betrachtet [788,789]. Die Auswertung erfolgte im Rahmen einer ersten Interimanalyse im Oktober 2016, aus deren Ergebnissen eine Entblindung sowie eine Protokollanpassung zu einer offenen Verlängerungsphase der Studie mit der Möglichkeit eines Wechsels der Behandlungsgruppe im Februar 2017 resultierte [788,789]. Bei der Endauswertung ist der Wechsel von Patienten der Kontrollgruppe in die Interventionsgruppe nach der Entblindung (cross-over,  $n=72$ ) zu berücksichtigen [789].

Die Endauswertung erfolgte zum 15. August 2018 mit einer medianen Beobachtungszeit von 51,8 Monaten [789]. Es bestätigte sich der Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,62 bzw. 0,66, s. [Tabelle 21](#)). Die Auswertung des rPFS erfolgte nur zur ersten Interimsanalyse mit einem deutlichen Vorteil für die Kombinationstherapie von 33,0 vs. 14,8 Monaten, HR 0,47 [788,789].

Die Nebenwirkungen in [Tabelle 21](#) stammen exemplarisch aus der STAMPEDE Studie.

Dem Behandlungsschema der Studien [788,802] entsprechend wird Abirateron in der Dosierung von 1000 mg/Tag plus Prednison oder Prednisolon 5 mg/Tag beginnend innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der Androgendeprivation empfohlen.

**Tabelle 21 Ergebnisse der RCT zur Kombinationstherapie mit Abirateron [788,789,802]**

		AD + Abirateron	AD (Studie)	HR (Konfidenzintervall); Signifikanz
Nutzen:	STAMPEDE			
	Gesamtüberleben nach 3 Jahren *	83 %	76 %	0,63; p<0,001
	LATITUDE			
	Gesamtüberleben nach 3 Jahren (Interimanalyse)	66%	49% (LATITUDE**)	0,62; p<0,001
	Medianes Überleben final, Monate (95 % KI)	53,3 (48,8 - NE)	36,5 (33,5-40,0)	0,66 (0,56-0,78), p<0,0001
	STAMPEDE			
Schaden:	failure-free survival, Monate	43,9	30,0 (STAMPEDE)	13,9 Mo.; HR 0,29; p<0,001
	LATITUDE			
	progressionsfreies Überleben, Monate (Interimanalyse)	33,0	14,8 (LATITUDE**)	18,2 Mo.; HR 0,47; p<0,001
Schaden:	Nebenwirkungen (exemplarisch aus STAMPEDE-Studie, da größeres Patienten-Kollektiv und längeres Follow-up)	47%	33%	Grad 3-5 Ereignisse endokrine Erkrankungen kardiovask. Erkrankungen muskuloskeletale Erkrankungen gastrointestinale Erkrankungen hepatische Erkrankungen Allgemeinerkrankungen respiratorische Erkrankungen abnormale Laborwerte
		14%	14%	
		10%	4%	
		7%	5%	
		5%	4%	
		7%	1%	
		5%	3%	
		5%	2%	
		4%	2%	
	Todesfälle im Verlauf der Behandlung	9	3 (STAMPEDE)	
	5	4 (LATITUDE**)		
* jeweils für die gesamte Studienpopulation; LATITUDE und STAMPEDE unterschieden sich in den Einschlusskriterien				
** Daten der Interimanalyse				

**Zu 7.22 d, e und 7.24 d, e (Docetaxel)**

Zur Einschätzung der Effektivität einer Kombinationstherapie von Docetaxel und AD wurden drei randomisierte klinische Studien sowie eine Metaanalyse [803] identifiziert. In zwei von drei Studien, die eine Kombinationstherapie von Docetaxel mit gleichzeitiger AD untersuchten, zeigte sich eine signifikante Verlängerung des

Gesamtüberlebens (OS) um 15 bzw. 13,6 Monate (60 vs. 45 bzw. 57,6 vs. 44 Monate; 2.962 bzw. 790 Patienten) [787,794], die Unterschiede der Ergebnisse einer dritten Studie (OS 62,1 vs. 48,6 Monate; 385 Patienten) waren statistisch nicht signifikant [795]. Das progressionsfreie Überleben (PFS) bzw. das Überleben ohne Therapieversagen war in allen drei Studien durch die Kombinationstherapie signifikant verlängert (Progression: um 10 bzw. 8,5 Monate, Therapieversagen: um 17 Monate). Zwei von drei Studien (CHAARTED und GETUG) führten eine Subgruppenanalyse für Patienten mit hoher Tumorlast durch (in beiden Studien definiert als 'visceral metastases or  $\geq 4$  bone lesions with  $\geq 1$  beyond vertebral bodies and pelvis', bei GETUG nur als post-hoc Analyse) und finden deutlich bessere Ergebnisse für diese Subgruppe. Die Studie mit der größten Population (STAMPEDE) nimmt diese Subgruppenauswertung nicht a priori vor und kommt zu einem signifikanten Ergebnis für die Gesamtgruppe. In einer retrospektiven Analyse der Bildgebung bei Studieneinschluss mit einer nachträglichen Einordnung nach high und low volume Kriterien (entsprechend CHAARTED) erfolgte auch für die STAMPEDE-Studie noch eine Auswertung im Hinblick auf die Metastasenlast. Im Gegensatz zur CHAARTED-Studie bestand keine Heterogenität zwischen den Behandlungsgruppen mit unterschiedlichem Tumolvolumen (Interaktions-p-Wert: 0,827), d.h. der Vorteil der Chemotherapie war nach Einschätzung der Autoren unabhängig von der Tumorlast

In keiner der drei Studien wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich symptomatischen gegenüber asymptomatischen Patienten durchgeführt. Aufgrund der restriktiven Einschlusskriterien der Studien und prognostisch günstigen Faktoren wie einem medianen Alter von 63,5-65 Jahren und den in allen Studien beobachteten vermehrten Grad 3-5 Toxizitäten im jeweiligen Docetaxel-Arm wird die Empfehlung für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit ECOG-Werten von 0 oder 1 ausgesprochen, bei denen das Metastasierungsmuster den *High Volume* Kriterien entspricht.

Widersprüchliche Daten liegen für die *Low Volume* Metastasierung vor. Während in einigen Studien bzw. Metaanalysen kein Einfluss des „Metastasen-Volumens“ auf die Wirksamkeit der frühen Chemohormontherapie gesehen wird, kann in anderen Auswertungen kein Vorteil für Low Volume Patienten nachgewiesen werden [804,805]. Angesichts der mittlerweile zahlreich verfügbaren Therapiealternativen und des Toxizitätsprofils der Chemohormontherapie gegenüber einer kombinierten Hormontherapie wurde die Empfehlung für eine *Low Volume* Metastasierung abgeschwächt („kann“).

Die Dosierungsempfehlung 75 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen über sechs Zyklen für die Docetaxelgabe bei der Chemohormontherapie entspricht der Dosierung und vorrangig eingesetzten Frequenz in den RCTs zu dieser Fragestellung [794,787] und hat so Eingang in die Fachinformation der europäischen Arzneimittelbehörde gefunden. Im Gegensatz zum metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom (Vgl. Empfehlung 7.39) wurde eine Docetaxel-Gabe mit 50 mg/m<sup>2</sup> alle zwei Wochen beim metastasierten hormonsensitiven Stadium in prospektiven Studien nicht untersucht und wird deshalb nicht empfohlen. Dem längsten Zeitraum in den eingeschlossenen Studien entsprechend wird der Beginn der Chemotherapie spätestens 4 Monate nach Beginn der Androgendeprivation empfohlen.

Tabelle 22: Ergebnisse der RCT zur kombinierten Hormon-Chemotherapie

		AD + Docetaxel	AD	(Studie)	Differenz, Signifikanz	
Nutzen:	Gesamtüberleben [Monate]	62,1	48,6	(GETUG)	13,5 M., n.s.	
		57,6	44	(CHAARTED)	13,6 M., p<0,001	
		60	45	(STAMPEDE)	15 M., p=0,005	
	Subgruppe mit hoher Tumorlast	39,8	35,1	(GETUG)	4,7 M., n.s.	
		49,2	32,2	(CHAARTED)	17 M., p<0,001	
	progressionsfreies Überleben/ failure-free survival	22,9	12,9	(GETUG)	10 M., p=0,005	
		20,2	11,7	(CHAARTED)	8,5 M., p<0,001	
		37	20	(STAMPEDE)	17 M., p<0,001	
	Schaden:	Nebenwirkungen (exemplarisch aus STAMPEDE-Studie, da größtes Patienten-Kollektiv und gute Dokumentation)	52%	32%		Grad 3-5 Ereignisse febrile Neutropenie
15%			1%		Neutropenie	
12%			0%		endokrine Erkrankungen	
10%			12%		gastrointestinale Erkrankungen	
8%			3%		Allgemeinerkrankungen	
7%			4%		muskuloskeletale Erkrankungen	
6%			6%		respiratorische Erkrankungen	
5%			2%		renale Erkrankungen	
4%			6%		kardiale Störungen	
3%			3%		Erkrankungen des ZNS	
3%			2%		Nagelveränderungen	
1%			0%			
Behandlungsbedingte Todesfälle			4	0	(GETUG)	
			1	0	(CHAARTED)	
		1	0	(STAMPEDE)		

### Zu Empfehlung 7.23

Mittlerweile gibt es zahlreiche Kombinationstherapien beim mHSPC, für die eine Überlegenheit gegenüber der reinen AD nachgewiesen worden ist. Die verschiedenen Therapien unterscheiden sich u.a. bezüglich Zulassungsstatus bzw. Indikation sowie Nebenwirkungsspektrum. Zu den Vorteilen der einen oder der anderen Variante der Kombinationstherapie für spezifische Patientengruppen kann keine Aussage getroffen werden, da es keine direkt vergleichenden Studien gibt. Lediglich in der mehrarmigen STAMPEDE-Studie gab es einen Docetaxel- und einen Abirateron-Arm, und es wurde ein stärkerer Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen unter Abirateron als unter Docetaxel berichtet, ebenfalls jedoch nicht im direkten Vergleich. Ein Unterschied im Gesamtüberleben oder tumorspezifischen Überleben bestand dagegen nicht. Auch für Apalutamid gibt es einen indirekten Vergleich zum Docetaxel-Arm der

STAMPEDE-Studie (s.o.); in einer IQWiG-Bewertung dieses Vergleichs wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Apalutamid aufgrund von Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen gesehen. Insgesamt scheint bei den Hormonpräparaten der neuen Generation also ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu bestehen, andererseits ist die Therapiedauer länger und für Risikopatienten ist bei Abirateron, die ebenfalls langfristige Gabe von Glucocorticoiden gegenüber der Docetaxel Chemotherapie zu bedenken.

Insgesamt soll daher die Wahl der Therapie bei entsprechender Indikation unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen, möglicher Nebenwirkungen sowie dem bestehenden individuellen Komorbiditätsprofil nach partizipativer Entscheidungsfindung getroffen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch mit einer „einfachen“ AD relativ lange Überlebenszeiten erreicht werden können, so dass z.B. bei mutmaßlich eingeschränkter Lebenserwartung nicht zwingend eine Kombinationsbehandlung verabreicht werden muss. In diesem Sinne ist auch die Einschränkung der Empfehlungen auf Patienten mit gutem Performance-Status (ECOG 0-1) zu verstehen, da bezweifelt werden muss, dass Patienten, die sich unter einer initialen Hormontherapie innerhalb von 3 Monaten nicht im Performance-Status ggf. entsprechend bessern, tatsächlich von einer frühen Kombinationsbehandlung profitieren.

#### **Zu Empfehlung 7.25**

- a) Eine sofortige hormonablativ Therapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [735]. Wie im Kapitel 6.7 „Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting“ beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom ausgeführt, sind die Ergebnisse jedoch im nichtmetastasierten und ebenso im metastasierten Stadium für das Gesamtüberleben nicht eindeutig. Aufgrund der guten Ansprechraten und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im symptomatischen metastasierten Stadium wird jedoch eine starke Empfehlung zur sofortigen hormonablativ Therapie ausgesprochen. Die kausale Therapie ist einer symptomatischen Behandlung eindeutig vorzuziehen. Neben einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gibt es Hinweise darauf, dass eine frühzeitig eingeleitete Androgendeprivation Komplikationen infolge einer Progression der Grunderkrankung (z. B. durch eine pathologische Fraktur) reduziert [738].

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf Basis der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom nicht sicher von der bei Patienten mit metastasiertem PCa differenzieren. Außerdem existiert kein Nachweis dafür, dass sich hormonnaive Patienten in lokalisierten Tumorstadien bezüglich des Ansprechens auf eine AD anders verhalten als solche mit metastasiertem PCa. Demzufolge wurden sowohl in der Metaanalyse von Wilt 2001 [735] als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [738,37] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen herangezogen [805].

- b) Eine ähnliche Empfehlung findet sich im Kapitel Watchful Waiting und alleinige hormonablativ Therapie beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom. Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisierten kontrollierten Studien wirksam zur AD eingesetzt wurden. Der systematische Review von Kunath et al. 2019 [790] beinhaltet Studien zu Orchiektomie und LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [740] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt

worden. Iversen 2006 [729] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [730] ebenfalls LHRH-Agonisten oder Orchiektomie. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie durch LHRH-Agonisten abgeleitet. Von den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Februar 2007 für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen (Jakob et al. 2017/2021) [806]. Eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich zu einer LHRH-Analogtherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden [37].

- c) Grundlage dieser Empfehlung sind zwei Metaanalysen [796,797], die jeweils Primärstudien zum Vergleich von kontinuierlicher und intermittierender AD zusammenfassen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien, inklusive der größten Studie mit mehr als eintausend Patienten [798], hatte als Einschlusskriterium für eine Randomisierung zwischen kontinuierlicher oder intermittierender Therapie das Absinken des PSA-Wertes nach einer mehrmonatigen Induktionsphase (bis zu 7 Monate) unter 4 ng/ml. Für Patienten mit höheren Werten nach der AD-Induktionsphase liegen nach Ansicht der Leitliniengruppe ungenügende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden AD vor, sodass sie für diese Indikation nicht empfohlen wird.
- d) In den vorliegenden, zusammengefassten Studien überwiegend moderater Qualität wurden Patienten unterschiedlicher Stadien eingeschlossen und keine entsprechenden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Metaanalysen, ebenso wie die größte Studie, welche ausschließlich metastasierte Stadien einschloss, können keine eindeutige Unter- oder Überlegenheit einer der Therapieoptionen hinsichtlich Gesamt- oder Krebs-spezifischem Überleben sowie der Zeitdauer bis zum Fortschreiten der Krankheit belegen. Allerdings zeigt die Hussain-Studie einen nicht signifikanten Überlebensvorteil von median 5,8 vs. 5,1 Jahren für die kontinuierliche AD bei deutlichen Limitationen. Auch bezüglich des Schadenspotentials durch Nebenwirkungen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität ist die Datenlage unklar oder nicht ausreichend vorhanden, deshalb sollen die individuellen Voraussetzungen des Patienten besonders berücksichtigt werden.

## 7.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

7.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Heilung kann nicht erreicht werden.</li> <li>• Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
7.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.</p>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
7.28	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatik</li> <li>• Nebenwirkungen der Therapieoptionen</li> <li>• Patientenpräferenz</li> <li>• Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität</li> <li>• Progressionsdynamik</li> <li>• Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	



<b>7.29</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2021</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>7.30</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2021</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
<b>7.31</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2021</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu den Empfehlungen 7.26 - 7.28

Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt.

Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Dieser Tatsache ist bei der Indikationsstellung zur Therapie Rechnung zu tragen. Die Patienten sind entsprechend aufzuklären.

Die therapeutischen Optionen betreffen verschiedene Fachdisziplinen. Zu einer interdisziplinären Tumorkonferenz beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom gehören Urologie, internistische Onkologie, Pathologie, Strahlentherapie und Radiologie, in Abhängigkeit von Symptomatik und zu diskutierender Therapieoption auch Nuklearmedizin, Orthopädie, Neurochirurgie oder andere Fachdisziplinen.

Ziele der Therapie sind die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen. Therapieassoziierte Nebenwirkungen sind kritisch gegen die Resultate der Therapie abzuwägen. Die Entscheidungsfindung bedarf einer umfassenden Aufklärung des Patienten, in die alle für eine Therapieentscheidung abzuwägenden Aspekte einzubeziehen sind.

Die lokalen Behandlungsoptionen symptomatischer oder symptomträchtiger Läsionen sind Aufgabe chirurgischer und/oder radiotherapeutischer Interventionen. Neben ihrem Einsatz in der Behandlung von Knochenmetastasen kommt eine palliative Radiotherapie bei symptomatischen lokoregionären pelvinen Tumorkläsionen (Primärtumor bzw. Lymphome) zum Einsatz, insbesondere bei schmerzenden, obstruierenden und/oder blutenden Tumoren (auch als Re-Bestrahlung), in seltenen Fällen bei pulmonalen Metastasen (bei bestehender oder drohender Dyspnoe) oder als Bestrahlung zerebraler Absiedelungen [807,808].

Die systemischen Behandlungsoptionen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom umfassen Antihormon-, Chemo- und Radionuklidtherapie sowie knochenmodifizierende Substanzen und Maßnahmen der supportiven Therapie.

Die zugrundeliegende Literatur wird in den folgenden, spezifischen Empfehlungen ausgeführt. Die Reihenfolge orientiert sich an den klinischen Indikationen:

- Nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)
- Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)
  - o Asymptomatische oder gering symptomatische Patienten
  - o Symptomatische Patienten
  - o Therapiesequenz nach Vortherapie mit mindestens einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent)
  - o Therapiesequenz nach Docetaxel
  - o Therapiesequenz nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung

#### **Zu Statement 7.29**

Chemotherapie ist eine Therapie mit relativ geringer therapeutischer Breite. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist auch bei standarddosierter Therapie die Regel und nicht die Ausnahme. Die Toxizität systemischer Therapie wird mittels Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) klassifiziert [<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>]. Neben dieser objektiven Toxizität spielt die subjektive Belastung des Patienten eine wesentliche Rolle. Beide sind im Rahmen von Therapieentscheidungen (Fortsetzung der Therapie, Dosismodifikation und Therapieabbruch) strukturiert zu erfassen und zu gewichten. Therapeutische Belastungen werden eher in Kauf genommen, wenn die (vermeintlichen) Vorteile durch eine Therapie groß sind. Der Abbruch einer Therapie, eine hohe Rate an Toxizität und Dosismodifikationen sind daher Hinweise auf geringe Behandlungsfähigkeit.

#### **Zu Statement 7.30**

Da Altern ein sehr heterogen verlaufender Prozess ist und der konventionellen klinischen Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung altersassoziierte Veränderungen häufig entgehen [809,810] und diese Veränderungen mit Outcome-Variablen assoziiert sind [811], wird bei Patienten mit Krebserkrankungen ab einem Alter von 70 Jahren, die Durchführung eines Assessments vor Beginn einer Chemotherapie von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen [812-815]. Spezifische Empfehlungen für Patienten mit Prostatakarzinom sind seitens der Internationalen Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) ausgesprochen worden [419,816].

In der CRASH (Chemotherapy Risk Assessment for High Aged Patients) Studie analysierten Extermann et al. Variablen, die mit dem Auftreten von Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizitäten und Grad 4 hämatologischen Toxizitäten nach CTCAE Kriterien assoziiert waren [817]. Es wurden 518 Patienten im Alter von 70 Jahren und älter eingeschlossen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden [817]. Mit folgenden Variablen ließen sich 4 Risikogruppen (niedrig = 7 %; mittel-niedrig = 23 %; mittel-hoch = 54 % und hoch = 100 %) für das Auftreten von Grad 4 hämatologischen Toxizitäten bilden: Lymphozyten, ASAT, Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), LDH, diastolischer Blutdruck und MAX-2 Wert der Chemotherapie [817]. Für das Auftreten von Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizitäten ließen sich 4 Risikogruppen (niedrig = 33 %; mittel-niedrig = 46 %; mittel-hoch = 67 % und hoch = 93 %) mit den Variablen: Hb, Albumin, Kreatinin-Clearance, ECOG-PS, Mini-Mental-Status-Examination (MMSE), Mini-Nutritional-Assessment (MNA) und MAX-2 Wert der Chemotherapie bilden [817]. Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> KOF 3-wöchentlich ist mit einem Punktwert von 2 im CRASH-Score, Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich mit einem Wert von 0 im CRASH-Score zu veranschlagen [817].

In einer prospektiven Kohortenstudie, die 500 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter einschloss, median 73 Jahre (Spanne 65-91 Jahre) untersuchten Hurria et al. Prädiktoren einer Chemotherapie assoziierten Toxizität Grad 3-5 [818]. Unter anderem waren Variablen des Geriatrischen Assessments (Mobilitätseinschränkung, Stürze, Hilfsbedürftigkeit in den Instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), Einschränkung der sozialen Aktivitäten) waren Prädiktoren für ein niedriges, intermediäres oder hohes Risiko für das Auftreten von Grad 3-5 Toxizitäten [818].

In einer prospektiven Kohortenstudie, die Patienten im Alter von 70 Jahren und älter einschloss, welche eine Erstlinienchemotherapie erhalten sollten, analysierten Soubeyran et al. Variablen des Geriatrischen Assessment auf ihren Stellenwert zur Prädiktion des Sterbens innerhalb der ersten sechs Monate [819]. Eine fortgeschrittene Erkrankung, eine Einschränkung im Mini-Nutritional-Assessment und Einschränkungen der Mobilität waren mit der 6-Monatsmortalitätsrate assoziiert [819].

### **Zu Empfehlung 7.31**

Hintergrund dieser Empfehlung ist die Tatsache, dass nur bei adäquater kastrationsäquivalenter Testosteronsuppression von einer androgenunabhängigen bzw. kastrationsresistenten Erkrankung ausgegangen werden kann. Daher wird ein Serumtestosteronspiegel unter 20-50 ng/dl angestrebt und dokumentiert (Definition der Kastrationsresistenz in Anlehnung an die EAU-Leitlinie: Serumtestosteron <50 ng/dl bei gleichzeitiger biochemischer [drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit einwöchigem Abstand, die zwei Anstiege um 50 % über Nadir ergeben, und ein PSA-Spiegel >2 ng/mL] oder radiologischer Progression [675,820]. Bei progredienter Erkrankung ist der Testosteronspiegel zu kontrollieren. Die Progredienz der Erkrankung kann sich klinisch, biochemisch (s. Definition oben) oder in der Bildgebung zeigen.

### 7.4.1. Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)

7.32	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) und einem hohen Risiko für Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit von $\leq 10$ Monaten) soll zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid (alphabetische Reihenfolge) angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1+ bis 1-</b>	Literatur: [821-829]	
Gesamtabstimmung: 96 %		

7.33	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
<b>EK</b>	Bei der Indikationsstellung einer intensivierten Behandlung nach 7.32 sollten die mutmaßliche Lebenserwartung (u. a. auf Grund des Alters) sowie potentielle unerwünschte Wirkungen und die Lebensqualität berücksichtigt werden.	
Gesamtabstimmung: 97 %		

#### Hintergrundinformationen

##### zu Empfehlung 7.32

Zur Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gehören [820]:

- Therapie mit einem GnRH-Agonisten, einem GnRH-Antagonisten oder Zustand nach bilateraler Orchiektomie und
- PSA-Anstieg in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand und
- PSA-Wert  $> 2$  ng/ml oder
- des radiologischen Progresses (nach Definition der Prostate Cancer Working Group) und
- Testosteronspiegel  $< 50$  ng/dl.

Prostatakarzinom-Patienten mit Anstieg des PSA unter suffizienter Androgendeprivation bilden eine heterogene Gruppe. Das klinische Bild reicht von initialer klinischer Symptomatik (z. B. Schmerzen) mit synchronem Nachweis bildgebender Metastasen über einen verzögerten Nachweis bildgebender Metastasen bis zu lang protrahierten Verläufen mit ausschließlicher „PSA-Krankheit“. Ungünstige prognostische Faktoren sind [664,830]:

- kurzes Intervall zwischen radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress
- Gleason Score >8
- Basis PSA-Wert >2 ng/ml
- PSA-Verdopplungszeit <10 Monate.

Für die systemische Therapie des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von <10 Monaten sind drei Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren zugelassen: Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid. Damit wurde formal eine neue Indikation geschaffen. Basis der Zulassungsstudien war konventionelle Bildgebung. Hierbei waren vergrößerte pelvine Lymphknoten <2cm kein Ausschlusskriterium. Die Ergebnisse der drei Substanzen sind vergleichbar (s.u.). Auch mit den neuen Optionen ist die Therapie nicht kurativ. Die Ergebnisse werden in alphabetischer Reihenfolge der zugelassenen Arzneimittel diskutiert:

Apalutamid wurde im Januar 2019 für die Europäische Union (EU) zugelassen. Grundlage war SPARTAN, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1.207 Patienten [821–824,831]. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Das mediane Alter lag bei 74 Jahren [821]. Nach Erreichen des primären Studienendpunktes wurde die Studie im Juli 2017 entblindet und ein Crossover ermöglicht [821]. 76 Patienten (19 %) wechselten vom Kontroll- in den Interventionsarm [821].

Apalutamid + Androgendeprivation (ADT) führte zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 14 Monate; HR 0,78;  $p=0,016$ ) [824]. Durch Crossover von 19 % der Patienten in den Apalutamid-Arm wird der Einfluss von Apalutamid auf die Überlebenszeit möglicherweise unterschätzt. Diese Annahme wird durch mathematische Korrekturen mittels des Rank Preserving Structure Failure Time Model (RPSFTM) und Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW) unterstützt.

Das radiologisch erfasste, metastasenfrem Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie [821]. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Apalutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfrem Überlebenszeit von 40,5 vs. 16,2 Monaten, Hazard Ratio 0,28 [821]. Nach 12 Wochen war der PSA-Wert bei 89,7 % der Patienten im Apalutamid-Arm um mindestens 50 % gesunken, im Kontrollarm war er zu diesem Zeitpunkt bei 40,2 % der Patienten gestiegen [821]. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression wurde durch Apalutamid signifikant verlängert, Hazard Ratio 0,06 [821].

Die Zeit bis zur symptomatischen Progression war im Apalutamid-Arm signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,45 verlängert [821]. Eine symptomatische Progression war definiert als Zeit bis zum Auftreten eines Knochen-assoziierten Ereignisses, Schmerzprogression oder Verschlechterung krankheitsassoziierten Symptome, die zur Initiierung einer neuen Systemtherapie führten oder die Zeit bis zum Auftreten signifikanter klinischer Symptome aufgrund lokaler oder regionaler Tumorprogression, die zu einer Operation oder Strahlenbehandlung führten [821]. Bei den Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome zeigten sich insgesamt wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, Veränderungen zugunsten von Apalutamid fanden sich in der Schmerzskala.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im ADT/Apalutamid-Arm bei 45,1 %, im ADT/Placebo-Arm bei 34,2 % [821]. Häufiger unter Apalutamid wurden Hypertonie (14,3 %), Hautausschlag (Rash, 5,2 %), Gewichtsverlust (1,1 %), Fallneigung (1,7 %) und Frakturen (2,7 %) beobachtet [821]. Bei den nicht-schweren Nebenwirkungen traten Verwirrtheit, Hypothyreose und mentale Veränderungen gehäuft auf [821]. Die Therapie-assoziierte Mortalität lag unter Apalutamid bei 1,2 %, im Kontrollarm bei 0,3 % [821]. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Apalutamid-Arm bei 10,6 % versus 7,0 % im Placebo-Arm [821].

Darolutamid wurde im März 2020 für die EU zugelassen. Grundlage der Zulassung ist ARAMIS, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1.509 Patienten [825,826,832]. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms [825]. Das mediane Alter lag bei 73,6 Jahren [825]. Nach Abschluss der Behandlungsphase konnte die Behandlung entblindet werden [825]. Patienten im Placebo-Arm wurde ein Wechsel in den Verum-Arm ermöglicht (Crossover, Switching) [825].

Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Darolutamid signifikant verlängert, HR 0,69 ( $p=0,003$ ) [826]. Der Median der Überlebenszeit war zum letzten Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht [826]. Durch Crossover von 170 Patienten (30,6 %) vom Kontroll- in den Interventionsarm wird der Einfluss von Darolutamid auf die Überlebenszeit möglicherweise unterschätzt. Diese Annahme wird durch mathematische Korrekturen mittels des Rank Preserving Structure Failure Time Model (RPSFTM) und Iterative Parameter Estimation unterstützt.

Das radiologisch erfasste, metastasenfrem Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie [825]. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Darolutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfrem Überlebenszeit von 40,4 vs. 18,4 Monaten, Hazard Ratio 0,41 [825]. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression wurde durch Darolutamid von 7,3 auf 33,2 Monate verlängert, Hazard Ratio 0,13 [825].

Die Zeit bis zur Schmerzprogression war im Darolutamid-Arm signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,65 verlängert, ebenso die Zeit bis zur zytotoxischen Therapie (HR 0,43) und die Zeit bis zum symptomatischen ossären Ereignis (HR 0,43) [825]. Bei Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome zeigten sich wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Veränderungen zugunsten von Darolutamid fanden sich in den Skalen zur Verschlechterung der Lebensqualität, zur Schmerzintensität und zu Miktionsbeschwerden.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen war in den beiden Studienarmen vergleichbar [825]. Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im ADT/Darolutamid-Arm bei 24,7 %, im ADT/Placebo-Arm bei 19,5 % [825]. Häufiger unter Darolutamid wurden arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Rhythmusstörungen beobachtet. Allerdings berücksichtigen diese Zahlen nicht die um mehr als das Doppelte verlängerte Expositionszeit im Darolutamid-Arm [825]. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Darolutamid-Arm bei 8,9 % vs. 8,7% im Placebo-Arm [825].

Enzalutamid wurde im Oktober 2018 in dieser Indikation zugelassen. Grundlage war PROSPER, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie [828,827,829,833]. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert [828]. Das mediane Alter lag bei 74 Jahren [828]. Nach Erreichen des primären Studienendpunktes wurde die Studie für alle Patienten entblindet und ging in eine Open-Label-Periode über [828]. Innerhalb dieser Periode erhielten alle

geeigneten Patienten Enzalutamid nach Ermessen des Prüfarztes [828]. Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts waren 87 Patienten aus dem Kontroll- in den Enzalutamid-Arm gewechselt [827].

Enzalutamid führte gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 10,7 Monate (67,0 vs. 56,3 Monate; HR 0,73;  $p=0,001$ ) [827]. Der Switch von 87 Patienten (18,6 %) aus dem Kontroll- in den Enzalutamid-Arm kann zu einer Unterschätzung des Einflusses von Enzalutamid auf die Gesamtüberlebenszeit führen. Die Analyse des Einflusses von Crossover wurde mittels des Rank Preserving Structure Failure Time Model (RPSFTM) durchgeführt, und bestätigt den signifikanten Einfluss von Enzalutamid auf die Gesamtüberlebenszeit.

Das radiologisch erfasste, metastasenfremie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie [828]. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Enzalutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfremien Überlebenszeit von 36,6 vs. 14,7 Monaten, Hazard Ratio 0,29 [828]. Die PSA Ansprechrate (Abnahme  $>50$  %) lag im Enzalutamid-Arm bei 76,3 % versus 2,4 % im Placebo-Arm,  $p<0,0001$  [828]. Bei einer höheren Schwelle (Abnahme  $>90$  %) lag die PSA-Ansprechrate im Enzalutamid-Arm bei 55,9 % versus 0,4 % im Placebo-Arm,  $p<0,0001$  [828].

Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden mittels der krankheitsbezogenen Fragebögen EORTC QLQ-PR25 und FACT-P erhoben [828]. Es zeigten sich wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Veränderungen zugunsten von Enzalutamid fanden sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Miktionsbeschwerden, zuungunsten von Enzalutamid bei den Nebenwirkungen der Antihormontherapie. Ein positiver Einfluss von Enzalutamid auf Metastasen-assoziierte Symptome wie Schmerzen, Fatigue, o.ä. fand sich nicht.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im ADT/Enzalutamid-Arm bei 48 %, im ADT/Placebo-Arm bei 27 % [828]. Bei Korrektur auf die Expositionszeit waren die Unterschiede nicht signifikant (17 % versus 20 %). Häufiger unter Enzalutamid als im Kontrollarm traten auf (alle Schweregrade): Fatigue (46 %), muskuloskelettale Ereignisse (34 %), Hypertonie (18 %), Stürze (18 %), Beeinträchtigung von Kognition und Gedächtnis (8 %), kardiovaskuläre Ereignisse (6 %), ischämische Herzerkrankung (6 %) und Zweitneoplasien (5 %) [828]. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Enzalutamid-Arm bei 17 % versus 9 % im Placebo-Arm [828].

Da es keine Daten aus direkten Vergleichen der drei zugelassenen Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren gibt, wird auf die Empfehlung für ein spezifisches Präparat verzichtet.

### zu Empfehlung 7.33

Die intensivierte Behandlung mit Kombination eines Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitors mit Androgendeprivation steigert das Risiko für Nebenwirkungen, u. a. für arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Ereignisse. Patienten mit schwerer kardialer Vorbelastung waren von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Sowohl bei der Indikationsstellung aber auch bei Fortsetzung einer solchen Therapie ist die Lebensqualität des Patienten zu beachten. Nebenwirkungen wie die Beeinträchtigung von Kognition und Gedächtnis können auch die Autonomie der Patienten beeinträchtigen. Hier sind ggf. auch Angehörige in die Erfassung von Nebenwirkungen und deren Bewertung mit einzubeziehen. Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren ist eine engmaschige Kontrolle sinnvoll. Bei den drei Androgen-Rezeptor-Pathway-

Inhibitoren ist auf Medikamenteninteraktionen sowohl im Sinne einer Abschwächung als auch im Sinne einer Verstärkung der Wirkung zu achten [834].

## 7.4.2. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

### 7.4.2.1. Asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

7.34	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.35	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden:  (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Docetaxel</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.36 und 7.37.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [835-838]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	



7.36	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [836,838]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.37	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [835,837]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 7.34 und 7.35

Die Gruppe der Patienten ohne vorherige Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) wird in den kommenden Jahren kleiner werden. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Da diese Patienten derzeit weiterhin eine relevante Population bilden, werden die Empfehlungen aus den vorherigen Fassungen dieser Leitlinie übernommen und ggf. mit aktualisierten Daten ergänzt.

Das Fortschreiten einer metastasierten Erkrankung beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom wird als Kontinuum gesehen. Ein Schwellenwert zur Umstellung der Therapie ist durch Studien nicht definiert. Die Entscheidung über den Zeitpunkt der Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen ist individuell zu treffen. Für Patienten, die sich für ein abwartendes Vorgehen entscheiden, stehen verschiedene Formen der Androgendeprivation zur Verfügung.

Basis der Empfehlungen 7.34 und 7.35 beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom sind Studien, die vor Einsatz der erweiterten Therapie beim hormonsensitiven Prostatakarzinom (siehe Kapitel [7.3](#)) bzw. beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (siehe Kapitel [7.4.1](#)) durchgeführt wurden.

Der vorherige Einsatz von Abirateron, Docetaxel oder Androgen-Pathway-Inhibitoren ist bei der Wahl der Folgetherapien im metastasierten Stadium zu berücksichtigen.

Zur Therapie von Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung liegen Daten randomisierter Studien zu Formen der Antihormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid, sowie der Chemotherapie mit Docetaxel vor. Die in der Leitlinie ab 2014 gelistete Immuntherapie mit Sipuleucel-T ist seit Mitte 2015 nicht mehr in Europa verfügbar. Abirateron und Enzalutamid wurden gegen Placebo, Docetaxel gegen Mitoxantron getestet. Abirateron wird standardmäßig in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegeben. Die Empfehlungen für diese Patientenpopulation beruhen auf den Einschlusskriterien für Therapie mit Docetaxel [835,837], Abirateron [836] und Enzalutamid [838] bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium. Progrediente Erkrankung wurde in der Studie zu Abirateron als PSA-Progression gemäß der Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trial Working Group (PCWG2) [839] oder bildgebenden Progress definiert, in der Enzalutamid-Studie als PSA- und/oder bildgebenden Progress und in der Docetaxel-Studie als PSA-Progression (steigende Werte in drei aufeinanderfolgenden Messungen) oder bildgebenden Progress. In die Abirateron- ebenso wie in die Enzalutamid-Studie wurden nur Patienten mit einem Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)-Score von 0-3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden eingeschlossen. Ob eine Chemotherapie mit Docetaxel schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression zu beginnen ist, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. In der Subgruppenanalyse von TAX-327 [837,840] wurde auch bei Patienten ohne Schmerzsymptomatik, bei Patienten ohne viszerale Metastasierung und bei Patienten mit minimal symptomatischer Erkrankung eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Mitoxantron erzielt. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie bei asymptomatischen Patienten versus späterer Therapie bei symptomatischen Patienten gibt es bisher nicht.

#### **queZu Empfehlung 7.36**

Der selektive 7 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17)-Hemmer Abirateron bewirkt eine extragonadale Hormonsuppression. Die COU-AA-302 Studie (n = 1088) zeigte einen Überlebensvorteil für Abirateron in Kombination mit Prednison im Vergleich zu Placebo mit Prednison (medianes Gesamtüberleben: 34,7 vs. 30,3 Monate, HR: 0,81, 95 % KI: 0,70-0,93, p = 0,0033) [841]. Das vordefinierte Signifikanzniveau (0,001) wurde in dieser Studie nicht erreicht. Da bei Progredienz der Erkrankung ein Crossover vom Placebo- zum Abirateron-Arm erlaubt war, ist die Aussagefähigkeit des Endpunktes Überlebenszeit eingeschränkt. Darüber hinaus war die weiterführende Therapie bei Progredienz nach Abirateron nicht definiert. In der Zulassungsstudie [836] wird zum Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa acht Monaten berichtet. Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) in der Interimanalyse einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission, Symptomatik und Lebensqualität). In der finalen Analyse werden dagegen keine Angaben zum progressionsfreien Überleben und den weiteren o.g. Endpunkten gemacht. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1). Patienten mit viszeralen Metastasen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. In der Zulassungsstudie [836] hatten 33 % (n = 178) der Patienten mit Abirateron plus Prednison und 26 % (n = 142) der Patienten mit Placebo plus Prednison mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung. In der finalen Publikation [841] werden als häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen Herzerkrankungen (8 vs. 4 %), erhöhte ALT-Werte (6 vs. <1 %) und Bluthochdruck (5 vs.

3 %) genannt [841]. Sehr häufige Nebenwirkungen (> 10 %) unter Abirateron sind laut EMA-Dokument Harnwegsinfektionen, Hypokaliämie, Hypertonie und periphere Ödeme; Herzerkrankungen, Hepatotoxizität und Frakturen sind weitere wichtige Nebenwirkungen [842]. Abirateron ist in Kombination mit Prednison/Prednisolon zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist [842].

Enzalutamid hemmt den Androgenrezeptor-Signalweg auf unterschiedlichen Ebenen. Neben der Hemmung des Androgenrezeptors verhindert Enzalutamid dessen Translokation in den Zellkern, die DNA-Bindung sowie die Aktivierung von Kofaktoren. Die Zulassungsstudie PREVAIL umfasste 1.717 Chemotherapie-naive Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Es wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen. Im Gegensatz zur COU-AA302-Studie mit Abirateron war der Einschluss von Patienten mit einer viszeralen Metastasierung in der PREVAIL-Studie erlaubt. Bei Studienbeginn wiesen 11,2 % der Patienten im Enzalutamid- und 12,5% der Patienten im Placebo-Arm eine viszerale Metastasierung mit pulmonalen und/oder hepatischen Metastasen auf [843]. Sowohl in der Interimanalyse [838] als auch in der Langzeitanalyse zeigte sich ein Überlebensvorteil für Enzalutamid gegenüber Placebo [844] (medianes Gesamtüberleben: 35,3 vs. 31,3 Monate, HR: 0,77, 95 % KI: 0,67-0,87,  $p=0,0002$ ). Das als koprimärer Endpunkt definierte radiologisch progressionsfreie Überleben wurde lag unter Enzalutamid bei 20 Monaten vs. 5,4 Monaten im Kontrollarm (HR 0,32;  $p<0,00001$ ) [844]. Unter den sekundären Endpunkten wurden patientenrelevante signifikante Unterschiede zwischen Enzalutamid- und Placebo-Arm gefunden (Zeit bis zum ersten SRE, Dauer bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität oder Beginn einer Opiat-Therapie als Surrogat-Parameter für Schmerz). Sehr häufige Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind Hitzewallungen (HR = 2,29) und Kopfschmerzen [844]. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Neutropenie, visuelle Halluzinationen, Angst, kognitive Störung, Gedächtnisstörung, Hypertonie, trockene Haut, Juckreiz, Frakturen, Stürze. In der Arzneimittel-Information [845] wird außerdem auf Interaktionen mit CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren hingewiesen. Ein möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel wird für 14 Arzneimittelgruppen gelistet. Enzalutamid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist [846].

Unsicherheit herrscht derzeit noch zur Sequenztherapie [847,848]. Überlegungen und Empfehlungen sind in Kapitel [7.4.2.3](#) zusammengefasst.

### **Zu Empfehlung 7.37**

Die TAX-327 Studie ( $n=1.006$ , Karnofsky-performance status  $\geq 60$  %) zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten (Spanne null bis sieben Monate) bei dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron; Randomisierung 1:1:1) für die Gesamtgruppe [835,837]. 45 % der Patienten waren zu Beginn der Studie symptomatisch (Schmerzen definiert als ein Wert  $\geq 2$  auf der Present Pain Intensity (PPI) Skala oder ein Wert  $\geq 10$  auf dem Analgesic Score). 13 % der Patienten hatten einen Karnofsky performance status  $\leq 70$  %. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 20 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten,

waren: Alopezie (65 %), Fatigue (53 %), Übelkeit/Erbrechen (42 %), Neutropenie (32 %), Diarrhoe (32 %), sensorische Neuropathie (30 %), Onychodystrophie (30 %). Der Anteil Therapie-assoziiertes Todesfälle lag bei 0,3 %. Signifikant mehr Patienten, die Docetaxel erhalten haben, berichteten von einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Mitoxantron, die medianen Veränderungen waren aber gering [835]. In der TAX-327 Studie war neben der dreiwöchigen Gabe auch die wöchentliche Gabe mit einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens (0,9 Monate, n. s.) im Vergleich zu Mitoxantron verbunden [835]. Eine weitere Studie zeigte einen Überlebensvorteil einer zweiwöchigen im Vergleich zu einer dreiwöchigen Gabe von Docetaxel und eine niedrigere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen, insbesondere von Neutropenien [849]. Da die Studie im Vergleich zu anderen Studien mit Docetaxel eine relativ kurze Überlebenszeit für die dreiwöchentliche Gabe von Docetaxel gezeigt hat und zudem methodische Schwächen hat (z. B. Per Protocol Analyse), werden zweiwöchige und dreiwöchige Gabe gleichermaßen empfohlen. Docetaxel ist in Kombination mit Prednison / Prednisolon zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen [850].

Die zurückhaltende Empfehlung für den Einsatz von Docetaxel berücksichtigt die höhere Rate schwerer Nebenwirkungen unter Docetaxel.

#### 7.4.2.2. Symptomatische Patienten

7.38	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.39, 7.40, 7.41.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [837,836,835,851].	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.39	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [837,835]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

7.40	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> angeboten werden.	
<b>A</b>	Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [836,838]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
7.41	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
7.42	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2, Karnofsky-Index < 70) kann zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>• Enzalutamid</li> <li>• Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [835,837,836,838]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

## Hintergrundinformationen

### Zu Empfehlung 7.38

Auch bei symptomatischen Patienten wird die Gruppe der Erkrankten ohne vorherige Therapie mit einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) in den kommenden Jahren kleiner werden. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Da diese Patienten derzeit weiterhin eine relevante Population bilden, werden die Empfehlungen aus den vorherigen Fassungen dieser Leitlinie übernommen und mit aktualisierten Daten ergänzt.

Die Therapieoptionen für Patienten mit symptomatischer Erkrankung und gutem Allgemeinzustand werden in den Empfehlungen 7.38 – 7.39 behandelt. Ein guter Allgemeinzustand wird von der Leitliniengruppe definiert als ECOG < 2 oder Karnofsky-Index  $\geq$  70 %. Die Beschreibung der lokalen Therapieverfahren bei Knochenmetastasen finden sich im Kapitel [7.6](#) „Therapie von Knochenmetastasen“. In den Studien, die die weiteren Therapieoptionen untersuchen, wurden unterschiedliche Einschlusskriterien verwendet, daher sind die Ergebnisse nur schwer vergleichbar. Vergleichende Studien oder Studien zu Kombinationen der Therapieoptionen liegen bisher nicht vor.

Patienten mit Z. n. initialer Hormon-Chemotherapie oder intensivierter Hormontherapie mit Abirateron (+ Prednison oder Prednisolon) oder Apalutamid (ggf. noch Enza in Abhängigkeit des Zulassungsstatus) stellen in diesem Zusammenhang eine Gruppe dar, für die formal keine Datenlage im Rahmen von Studien existiert, da dieser Therapieansatz zum Zeitpunkt der Rekrutierung dieser Studien noch nicht existierte. Dennoch wird hier ein Analogieschluss von der Leitliniengruppe favorisiert.

### Zu Empfehlung 7.39

Die Studienlage zu Docetaxel bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

### Zu Empfehlung 7.40

Die Studienlage zu Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) und Enzalutamid bei Patienten ohne Vortherapie in diesem Krankheitsstadium ist im Hintergrundtext zur Empfehlung 7.36 dargestellt. Beide Wirkstoffe sind nur für die Anwendung bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten zugelassen [842,846]. Mild symptomatisch bzw. asymptomatisch wurde in den Zulassungsstudien definiert als ein BPI-SF von < 3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden.

### Zu Empfehlung 7.41 und 7.42

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG  $\geq$  2, Karnofsky-Index < 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG  $\geq$  2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Docetaxel (Karnofsky-Index  $\geq$  60 %), Enzalutamid (ECOG: 0-1) waren keine oder nur wenige Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. Des Weiteren können zusätzlich verschiedene Therapieoptionen angeboten werden. Hinweise bzw. Einschränkungen bei den Therapieoptionen werden in den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen 7.38-7.40.

Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden. Die Studienlage zu Docetaxel als Erstlinientherapie ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 7.37 dargestellt.

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

7.43	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [852]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

7.44	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [853,854]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Nachweis einer <i>BRCA1/2</i> Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [853,854]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

#### Hintergrundinformationen

##### Zu Empfehlung 7.43

Der Nachweis der Wirksamkeit neuer hormoneller Substanzen beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom sowie beim hoch Risiko nmCRPC (M0CRPC) beeinflusst - ebenso wie der Einsatz von Docetaxel beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom - die gesamte Sequenz der Folgetherapien. Unter

dem Begriff einer neuen hormonellen Substanz werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst.

Die Wahl der jeweiligen Therapieoption richtet sich nach dem patientenindividuellen Therapieziel auf der Basis des Shared-Decision-Making von Patient und Arzt unter Berücksichtigung der Vortherapie und sorgfältiger Abwägung von Nutzen und potenziellem Schaden.

Hierbei sind insbesondere auch die Ergebnisse der Studien zum Wechsel des Wirkprinzips (Mode of Action) mit Einsatz von Cabazitaxel [852] oder von Olaparib [853,854] nach Vortherapie mit einem der neueren Androgenrezeptor-gerichteten Therapien zu berücksichtigen. Ein Wechsel des Therapieprinzips wird auch durch molekularbiologische Untersuchungen zu Resistenzmechanismen gegen eine gegen den Androgen-Rezeptor gerichtete Therapie gestützt [855,856], so dass Empfehlung 7.45 allgemein als Expertenkonsens formuliert wurde. Weitere Ausführungen zur Sequenztherapie finden sich in Empfehlung 7.52.

Die Empfehlungen beruhen auf den Einschlusskriterien der jeweiligen Zulassungsstudien sowie ggf. nachfolgender Daten.

#### **Zu Empfehlung 7.44**

Bisher richtet sich die Indikation zur systemischen antineoplastischen Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom nach laborchemischen, radiologischen und klinischen Kriterien. Das ändert sich aktuell. In bis zu 30 % der Patienten mit Prostatakarzinom werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen [857]. Am häufigsten sind dabei Alterationen im BRCA2- (Breast Cancer 2) Gen, aber auch das BRCA1-Gen ist betroffen. Dabei können die Genveränderungen sowohl hereditär bei Trägern von Keimbahnmutationen sein als auch einen somatischen Ursprung aufweisen mit einer erworbenen auf das Tumorgewebe beschränkten Alteration. Patienten mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen weisen ein erhöhtes Risiko für eine Prostatakarzinom-Erkrankung auf; die Prognose der Patienten wird als ungünstiger eingestuft [858,859]. Gleichzeitig bietet die Biologie der BRCA-mutierten Tumorzelle einen Ansatz für gezielte Therapie mit der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP) Inhibitoren. PARP-Inhibitoren wurden zuerst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, dann auch beim fortgeschrittenen Mamma- oder Pankreaskarzinom mit Nachweis von BRCA1/2-Mutationen zugelassen.

Grundlage für die Empfehlung einer Testung auf BRCA1/2-Mutationen ist PROfound, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Olaparib versus Placebo bei Patienten mit Nachweis eines DNA-Reparaturmechanismusdefekts in den homologen Rekombinations-Reparaturgenen [853,853]. Da eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Olaparib in der PROFOUND-Studie nur bei Patienten mit BRCA1/2 Mutationen nachgewiesen wurde, wurde eine Testung auf die anderen genetischen Alterationen nicht in diese Empfehlung aufgenommen. Dies gilt auch für die ATM-Mutationen der Kohorte A.

Die Empfehlung zur BRCA1/2-Testung richtet sich an Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen bereits eine Therapie mit neuen hormonellen Substanzen (new hormonal agents) durchgeführt wurde. Unter dem Begriff einer neuen hormonellen Therapie werden Abirateron, Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zusammengefasst. Falls eine solche Therapie zuvor nicht eingesetzt wurde, ist diese aufgrund der Einschlusskriterien der PROFOUND-Studie und dem



darauf beruhenden Zulassungstext vor einem möglichen Einsatz von Olaparib und damit auch vor einer BRCA1/2-Testung indiziert [860].

#### **Zu Empfehlung 7.45**

Olaparib ist ein PARP-Inhibitor. Es wurde im November 2020 in der EU als Monotherapie für Patienten mit einem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/ oder somatisch) zugelassen, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. Olaparib wird oral eingenommen.

Basis der Zulassung war die PROfound-Studie. In PROfound wurden 387 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, nach Progress unter Abirateron oder Enzalutamid, und mit Nachweis von Mutationen in BRCA1, BRCA2 oder ATM (Kohorte A) oder in 12 selteneren HRR-Mutationen (Kohorte B) eingeschlossen [853,854]. Dabei hatten ca. 60 % der Patienten bei Studieneinschluss bereits eine Taxan-haltige Chemotherapie erhalten, ca. 20 % der Patienten waren mit beiden Androgen-Rezeptor gerichteten Medikamenten vorbehandelt. Randomisiert wurde zwischen Olaparib oder Abirateron/Enzalutamid im Verhältnis 2:1 zugunsten des Olaparib-Arms [854,853]. Die Wahl zwischen Abirateron oder Enzalutamid erfolgte durch den behandelnden Arzt. Olaparib führte gegenüber Abirateron/Enzalutamid in der Kohorte A (BRCA1/2; ATM) zur Steigerung der Ansprechrate (33 vs. 2 %; Odds Ratio (OR) 20,86;  $p < 0,001$ ), zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,4 vs. 3,6 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,34;  $p < 0,001$ ) und zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (19,1 vs. 14,7 Monate; HR 0,69;  $p = 0,02$ ) [853,854]. Ebenfalls verlängert wurde die Zeit bis zum Progress von Schmerzen (HR 0,44;  $p = 0,02$ ). Eine Subgruppenanalyse zu den einzelnen Genalterationen zeigte einen Vorteil von Olaparib v.a. für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen. Entsprechend beschränkt sich die Zulassung von Olaparib auf diese Gruppe.

Nebenwirkungen im Schweregrad CTCAE 3/4 traten unter Olaparib bei 51 vs. 38 % im Kontrollarm auf [853,854]. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade mit stärkerer Ausprägung als im Kontrollarm waren Anämie (46 %), Übelkeit (41 %), Fatigue (41 %), Appetitverlust (30 %), Diarrhoe (21 %), Erbrechen (18 %), Obstipation (18 %), Husten (11 %) und Dyspnoe (10 %) [853,854]. Bei 22 % der Patienten wurde die Dosierung von Olaparib aufgrund von Nebenwirkungen reduziert, bei 18 % der Patienten wurde die Therapie abgebrochen [853,854].

**7.4.2.4. Therapiesequenzen nach Docetaxel**

<b>7.46</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Cabazitaxel</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul> <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49.</p>	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [861-868]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>7.47</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> <p>angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: Abirateron: [861,862] Enzalutamid [864]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>7.48</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [865]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.49	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: a. [851,869,870] b. [871]	
	Gesamtabstimmung: a. 100 %, b. 100 %	

7.50	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG $\geq$ 2, Karnofsky < 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:  (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>• Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>• Enzalutamid</li> <li>• Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf Referenzen zu 7.49 und [103,191,872].	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.46) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [873]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 7.46

Die Empfehlung beruht auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zu Abirateron, Cabazitaxel und Enzalutamid und Radium-223. Die Zulassungsstudien werden in den Empfehlungen 7.47 und 7.49 diskutiert. Ein guter Allgemeinzustand wurde von der Leitliniengruppe definiert als ECOG 0-1 oder Karnofsky  $\geq$  70.

Zur Abwägung einer Chemotherapie mit Cabazitaxel versus Abirateron/Enzalutamid verweisen wir auf die Daten der CARD-Studie, siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 7.48 [852]. Eine Docetaxel-Retherapie ist möglich bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung gut und mit wenigen Nebenwirkungen angesprochen haben. Eine Docetaxel-Retherapie erfolgt individualisiert. Daten randomisierter Studien mit Festlegung von Selektionskriterien liegen nicht vor.

#### Empfehlung 7.47

Unter Therapie mit Abirateron wurde nach einem medianen Follow-up von ca. zwölf Monaten in einer Interimsanalyse eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um im Median 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo gezeigt [861]. In die randomisierte kontrollierte Studie (1.195 Patienten, 2:1-Randomisierung) waren asymptotische und symptomatische Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand einbezogen (90 % ECOG 0-1), die vorher mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Raten an Nebenwirkungen sind im Vergleich zu einer Chemotherapie geringer. Die Nebenwirkungen gründen vor allem auf der mineralokortikoiden Wirkung des Medikaments, zu nennen sind insbesondere Hypokaliämie, Hypertonie und Flüssigkeitsretention/Ödeme. In der Folgeauswertung [862] verstärkte sich der Vorteil bei einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von im Median 4,8 Monaten (15,8 Monate versus 11,2 Monate; HR: 0,74, 95 % KI: 0,64–0,86;  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission und Symptomatik) [863]. Bei Patienten mit niedrigen Lebensqualitätswerten zu Beginn der Studie verbesserte sich die Lebensqualität bei mehr Patienten, die Abirateron erhielten im Vergleich zu Placebo (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Abirateron ist in Kombination mit Prednison / Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen [842].

Zur erneuten Therapie mit Abirateron, falls dieses bereits vor der Therapie mit Docetaxel eingesetzt wurde, sind derzeit keine Daten verfügbar.

Der Androgenrezeptorblocker Enzalutamid zeigte in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 1.199 Patienten (2:1 Randomisierung) in gutem Allgemeinzustand (EGOG 0-2) mit progredienter Erkrankung nach Therapie mit Docetaxel einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von im Median 4,8 Monaten (18,4 Monaten versus 13,6 Monaten unter Placebo; HR: 0,63, 95 % KI: 0,53-0,75;  $P < 0,001$ ) [864]. Unter anderem waren Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Krampfanfall von der Studie ausgeschlossen. Im Vergleich zu Placebo verlängerte Enzalutamid das progressionsfreie Überleben (8,3 Monate vs. 2,9 Monate; HR: 0,40, 95 % KI: 0,35-0,47,  $p < 0,001$ ) und die Zeit bis zur PSA-Progression (8,3 Monate vs. 3,0 Monate; HR: 0,25, 95 % KI: 0,20-0,30,  $p < 0,001$ ) und verbesserte die Lebensqualität (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Sehr häufige Nebenwirkungen in der klinischen Phase III Studie waren Kopfschmerzen und Hitzewallungen. Krampfanfälle traten nur bei Patienten im Enzalutamid-Arm ( $n = 6$ , 0,8 %) auf. Enzalutamid ist seit Juni 2013 zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet [846].

#### **Zu Empfehlung 7.48**

Zum Einsatz von Cabazitaxel liegen Daten von drei randomisierten Studien vor. In der Zulassungsstudie wurde Cabazitaxel im Unterschied zu Abirateron und Enzalutamid (jeweils gegen Placebo) versus Mitoxantron (jeweils in Kombination mit Prednison) getestet. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67,5 Jahren und es wurden überwiegend (ca. 92 %) Patienten mit ECOG 0-1 eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle eine ausgeprägte Metastasierung auf. Im Vergleich zu Mitoxantron wurde unter Cabazitaxel eine mittlere Lebensverlängerung um 2,4 Monate (15,1 Monate vs. 12,7 Monate, HR: 0,70; 95 % KI: 0,59-0,83,  $p < 0,0001$ ) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,4 Monate (2,8 Monate vs. 1,4 Monate, HR: 0,74; 95 % KI: 0,64-0,86,  $p < 0,0001$ ) erreicht [865]. Signifikante Effekte auf weitere Endpunkte (Tumor Response und PSA-Response) konnten gezeigt werden, wohingegen die Unterschiede in der Symptomatik nicht signifikant waren. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Die Leitliniengruppe will besonders auf die potentiellen Nebenwirkungen des Medikaments hinweisen, v. a. febrile Neutropenie. Dies schließt auch behandlungsbedingte Todesfälle ein. In der deutschen Behandlungsrealität ist die Therapie-assoziierte Mortalität niedriger als in der Zulassungsstudie [874].

In der PROSELICA-Studie mit 1.200 Patienten wurde eine niedrigere Dosierung von 20mg/m<sup>2</sup> mit der bislang empfohlenen Cabazitaxel-Dosierung von 25mg/m<sup>2</sup> randomisiert verglichen. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und konnte zeigen, dass die niedrigere Dosierung weder bezüglich des Gesamtüberlebens noch bezüglich des progressionsfreien Überlebens unterlegen ist. Gleichzeitig wies die reduzierte Dosierung von 20mg/m<sup>2</sup> ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die bislang eingesetzte Standarddosierung auf. So konnte insbesondere die Rate febriler Neutropenien deutlich gesenkt werden (2,1 % vs. 9,2 %). Ebenso wurden deutlich weniger Hämaturie, Diarrhoe und Fatigue beobachtet [875]. Beim Einsatz von Cabazitaxel ist ein sorgfältiges Monitoring und Erfahrung im Umgang mit Chemotherapien unerlässlich. Eine Verabreichung von Cabazitaxel erfolgt nur durch erfahrene Ärzte, wobei ein sorgfältiges Monitoring unerlässlich ist. Cabazitaxel ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind [876].

In der CARD-Studie wurden insgesamt 255 Patienten randomisiert mit Cabazitaxel 25mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen oder Abirateron (+ Prednison/ Prednisolon) bzw. Enzalutamid

behandelt [852]. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine Vortherapie mit Docetaxel und dem jeweils anderen AR-gerichteten Medikament mit einer Ansprechdauer von weniger als 12 Monaten [852]. Die Cabazitaxel-Therapie führte zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit mit 13,6 Monaten versus 11 Monaten unter dem zweiten AR-gerichteten Medikament (HR 0,64;  $p=0,008$ ) [852]. Auch die mediane Zeit bis zum radiologischen Progress (8,8 vs. 4,4 Monate; HR 0,54;  $p<0,001$ ) und das progressionsfreie Überleben (4,4 vs. 2,7 Monate; HR 0,52;  $p<0,001$ ) wurde durch Cabazitaxel signifikant verlängert [852]. In einer zusätzlich durchgeführten posthoc Analyse wurde der Einfluss des jeweils eingesetzten AR-Medikaments auf die Studienergebnisse untersucht. Der Vorteil von Cabazitaxel blieb jedoch unabhängig davon bestehen, ob die Patienten als zweites orales Therapeutikum Abirateron (HR 0,44) oder Enzalutamid (HR 0,57) erhielten.

#### **Zu Empfehlung 7.49**

Das radioaktive Nuklid Radium-223 ist ein Alpha-Strahler mit einer sehr kurzen Reichweite. Radium-223 war in der europäischen Union im November 2013 für die Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem, ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne Hinweis auf bekannte viszerale Metastasierung zugelassen worden. Aufgrund von Sicherheitsbedenken wurde die Zulassung im Juli 2018 begrenzt auf Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (Metastasen im Knochen ohne bekannte viszerale Metastasen), die bereits zwei andere vorherige Therapieoptionen erhielten sowie Patienten, die keine anderen systemischen Therapieoptionen erhalten können. Aufgrund von Hinweisen auf ein erhöhtes Frakturrisiko in der Kombinationstherapie wurde empfohlen, Radium-223 nicht in Kombination mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon einzusetzen [877,878].

Diese Einschränkung der Zulassung ist aufgrund der Sicherheitsbedenken nachvollziehbar. Sie definiert jetzt aber Indikationen für den Einsatz, für die es keine explizite Zulassungsstudie gibt. Basis der Zulassung von 2013 war ALSYMPCA, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 921 Patienten [851]. Die Patienten waren 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert worden. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Studienpunkt von ALSYMPCA. Radium-223 führte zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 14,9 vs. 11,3 Monaten (HR 0,70;  $p<0,001$ ) [851]. Bei Gabe von Radium-223 ab der Drittlinientherapie war der Median der Überlebenszeit in Registeranalysen sehr ähnlich und lag zwischen 10,9 – 11,1 Monaten [879].

Radium-223 führte in ALSYMPCA auch zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Komplikationen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag unter Radium-223 bei 58 % vs. 65 % im Placebo-Arm. Nur Thrombozytopenien traten mit 7% häufiger unter Radium-223 als in der Kontrolle auf [870].

Einer der Gründe der Zulassungseinschränkung durch die EMA waren Daten von ERA-223, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 806 Chemotherapie-naiven Patienten mit progredientem, kastrationsresistentem, asymptomatischem oder gering symptomatischem Prostatakarzinom. Verglichen wurde Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) + Radium-223 versus Abirateron (plus Prednison/Prednisolon). Primärer Endpunkt war „symptomatic skeletal event-free survival“, definiert als ossäre Ereignisse oder Tod. Das Studienziel wurde nicht erreicht. Frakturen traten bei 29% der Patienten im Radium-223- und bei 11 % im Kontrollarm auf [877,878].

Radium-223 ist weiterhin eine Therapieoption bei Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen ohne Nachweis viszeraler Metastasen. Ausdrücklich wird auf die

weiteren Optionen der supportiven Therapie bei ossären Metastasen einschließlich lokaler Maßnahmen wie der Strahlentherapie und der systemischen Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab hingewiesen [866-868]. Die Publikation weiterer Daten zur Kombination von Radium-223 mit neuen Formen der Hormontherapie stehen aus [880].

#### **Zu Empfehlung 7.50**

Zur Behandlung von Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG  $\geq$  2, Karnofsky  $<$  70) liegen kaum Daten vor. In den Zulassungsstudien (siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49) wurden jeweils Patienten mit ECOG 0-2 eingeschlossen, allerdings lag die Anzahl eingeschlossener Patienten mit ECOG = 2 nur bei etwa 10 %. Für Patienten mit ECOG  $>$  2 liegen keine Daten vor.

Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Sie sind oft von Symptomen und psychosozialen Belastungen betroffen, die durch eine niedrigschwellige palliativmedizinische Mitbetreuung positiv beeinflusst werden können [881] (siehe auch Empfehlung 7.71 sowie <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

#### **Zu Empfehlung 7.51**

Mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Liganden findet sich ein neuer Ansatz zur Radionuklid-Therapie in der klinischen Erprobung [882]. In einer Übersichtsarbeit von 2019 wurden Ergebnisse von 671 Patienten aus 16 Studien zusammengefasst. Dabei zeigte sich bei 75 % der Patienten unter  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ein Rückgang des PSA-Wertes [873]. Diese wurde auch in der offenen, randomisierten Phase-II-Studie TheraP zum Vergleich von  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA versus Cabazitaxel bestätigt. In die Studie eingeschlossen werden konnten dabei nur Patienten mit einem PSA-Wert  $>$  20ng/ml und einer PSMA-positiven Erkrankung im PSMA-PET-CT. Nicht eingeschlossen werden konnten dagegen Patienten, die in einem zusätzlich durchgeführten FDG-PET-CT FDG-positive Metastasen ohne PSMA-Positivität aufwiesen. In dieser selektionierten Patientengruppe war die Rate von Patienten mit einem Rückgang des PSA-Wertes um  $>$ 50 % signifikant höher unter  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA mit 65 vs. 37 % signifikant höher als unter Cabazitaxel. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten stehen aus [883].

Nebenwirkungen von  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Liganden sind hämatologisch (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie), renal und betreffen die Speicheldrüsen.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ist bisher nicht als Arzneimittel zugelassen.

Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Insbesondere Patienten mit reduziertem ECOG-Status aufgrund der Grundkrankheit, aber auch aufgrund von Komorbidität leiden oft unter Symptomen und psychosozialen Belastungen, die durch eine niedrigschwellige palliativmedizinische Mitbetreuung positiv beeinflusst werden können [881] (siehe auch Empfehlung 7.71 sowie <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

**7.4.2.5. Therapiesequenz nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung**

7.52	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Androgenrezeptor-gerichteter Therapie kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (siehe Empfehlung 7.46) angeboten werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

**Hintergrundinformationen****Zu Empfehlung 7.52**

Die Sequenztherapie nach Androgenrezeptor-gerichteter Behandlung ist in kurzer Zeit zur täglichen Praxis geworden. Inzwischen liegen erste Daten zum Einfluss des sequenziellen Einsatzes von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und u. a. vor [853,854,852]. Derzeit kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine zweite Androgenrezeptor-gerichtete Behandlung nach Progress unter der Erstlinienbehandlung mit dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie in der Zweitlinie. Festzuhalten ist allerdings, dass in den bislang vorliegenden retrospektiven Studien mit Enzalutamid nach Abirateron ein geringeres PSA-Ansprechen erzielt wird als in einer früheren Therapielinie [884]. Ähnliches scheint für Abirateron nach Enzalutamid zu gelten. Ursachen für diese mögliche Kreuzresistenz sind Gegenstand aktueller Untersuchungen (Vgl. Empfehlung 7.43).

In einer Crossover-Studie mit Abirateron gefolgt von Enzalutamid versus vice versa zeigte die Sequenz Abirateron gefolgt von Enzalutamid eine signifikant bessere Wirksamkeit in Bezug auf den PSA Progress (HR 0,66), während Enzalutamid gefolgt von Abirateron wenig Aktivität zeigte [848]. Auch eine Kombination von Enzalutamid plus Abirateron nach Enzalutamid ist nicht wirksam [847]. Diese Daten könnten laut EAU Leitlinie darauf hindeuten, dass eine Sequenz Abiraterone gefolgt von Enzalutamid zu bevorzugen wäre, sofern ausschließlich eine Therapie mit gegen den Androgenrezeptor gerichteten Substanzen möglich ist.

Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für Prednisolon nicht nur ein Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise der klinischen Progression, sondern auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind [885]. Deshalb wurde Prednisolon bei symptomatischen Patienten im Rahmen dieser Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt. Dies deckt sich mit der Einschätzung der niederländischen Leitlinie. Auch für die niedrig dosierte Gabe von Dexamethason (0,5 mg/Tag) wurde ein Absinken des PSA-Wertes bei ca. 50 % (49/102) der untersuchten Patienten beschrieben [886]. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.



## 7.5. Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

### 7.5.1. Präambel

7.53	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence <b>1-</b>	Unter einem oligometastasierten Prostatakarzinom wird ein Tumor mit maximal 4 in konventioneller Bildgebung (Skelettszintigraphie und CT oder MRT) nachweisbaren Knochenmetastasen ohne extraossäre viszerale Metastasen verstanden.	
	Literatur: [887,888]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

#### Hintergrundinformationen

Die Definition der oligometastasierten Erkrankung ist in der Literatur nicht einheitlich. Auch wurde zumeist eine konventionelle Bildgebung genutzt. Klassifikationen, die in neuerer Zeit unter Einsatz der PSMA-PET-Hybridbildgebung erhoben werden, sind daher nicht direkt vergleichbar. Die Zahl bis einschließlich 4 als Grenze zur Definition des oligometastasierten Prostatakarzinoms in dieser Empfehlung wurde aus pragmatischen Gründen festgelegt. Die Grenzen lagen in den verschiedenen Studien bei bis zu 2 (LATITUDE-Studie) [889], bis zu 3 (CHAARTED- und STAMPEDE-Studie) [887] oder bis zu 4 Knochenmetastasen (HORRAD-Studie) [890], daneben wurden weitere heterogene Kriterien zur Definition genutzt [887,890,889]. Unter extraossären viszerale Metastasen werden im Kontext dieser Empfehlung hämatogene Metastasen in Leber, Lunge, Hirn und anderen Organen verstanden, nicht jedoch lymphogene Fernmetastasen. Ob letztere in eine mögliche lokal ablative Therapie von Oligometastasen mit einbezogen werden, ist individuell zu entscheiden.

### 7.5.2. Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie

7.54	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	a. Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom sollten zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata erhalten.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 72 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [888,887]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

Durch eine zusätzlich zur Androgendeprivation (+/- Docetaxel) durchgeführte perkutane Strahlentherapie der Prostata wird bei Patienten mit einem neudiagnostizierten oligometastasierten Prostatakarzinom die mediane Zeit bis zur PSA-Progression signifikant verlängert. Patienten mit einer „low-volume“-Erkrankung nach CHAARTED-Kriterien (oder bis zu 3 Knochenmetastasen [887]) können darüber hinaus hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren [887,888]. Die Empfehlung stützt sich auf eine Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien, die einen Überlebensvorteil für dieses Vorgehen zeigte [888]. Allerdings wurde nur in einer Studie allein das Signifikanzniveau für die oligometastasierte Subgruppe erreicht [887]. Unklar bleibt, ob Patienten durch eine Radiotherapie des Primärtumors auch bei einer geringfügig höheren Anzahl an Knochenmetastasen, die durch PSMA-Hybridbildgebung detektiert werden, gleichermaßen profitieren. Die Art und Dosis der Strahlentherapie wird in dieser Empfehlung analog zum Vorgehen in der STAMPEDE-Studie empfohlen [887]. In dieser Studie wurde entweder in einem wöchentlichen Schema mit 36 Gy in 6 Fraktionen über 6 Wochen oder einem täglichen Schema mit 55 Gy in 20 Fraktionen über 4 Wochen bestrahlt [887]. Neben den zumeist benutzten hypofraktionierten Schemata gab es in der HORRAD-Studie auch Patienten mit Normalfraktionierung [890]. In Summe wurde jedoch die bisherige Evidenz im überwiegenden Ausmaß mittels moderat oder stark hypofraktionierter EBRT erarbeitet. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad („sollte“) trägt allerdings dem Umstand Rechnung, dass auch normal fraktionierte Bestrahlungsschemata möglich sind.

7.55	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die perkutane Strahlentherapie der Prostata kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom mit einer erweiterten systemischen Therapie kombiniert werden (Androgendeprivation (ADT) simultan, Docetaxel sequentiell).	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [887]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

### Hintergrundinformationen

In der STAMPEDE-Studie wurde eine Minderheit (18 % der Patienten) frühzeitig zusätzlich zur Strahlentherapie des Primärtumors auch systemisch mit Docetaxel behandelt [887]. Wenn eine Docetaxel-Behandlung erfolgt, so wird eine sequentielle Therapie empfohlen; die Androgendeprivation erfolgte dagegen in STAMPEDE „lifelong“, also auch simultan zur Strahlenbehandlung [887].

Neben der Chemohormontherapie sind momentan Abirateron (nur high risk) und Apalutamid, in Zukunft möglicherweise auch Enzalutamid, für das hormonsensitive metastasierte Prostatakarzinom zugelassen. Möglicherweise werden daher in Zukunft auch die genannten neuen Hormonpräparate zusätzlich zur Strahlentherapie der Prostata (oder radikalen Prostatektomie, s.u.) beziehungsweise zusätzlich zur metastasengerichteten Therapie in dieser Indikation eine Rolle spielen (Vgl. [7.3](#)).

7.56	Evidenzbasierte Empfehlung / Statement	neu 2021
	a. Die radikale Prostatektomie ist als Therapieoption beim oligometastasierten Prostatakarzinom nicht hinreichend durch Evidenz belegt.	
Empfehlungsgrad <b>0</b>	b. Die radikale Prostatektomie kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Rahmen einer multimodalen Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2++</b>	a. Expertenkonsens b. Literatur: [891]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

### Hintergrundinformationen

Zum Einsatz der radikalen Prostatektomie beim oligometastasierten Prostatakarzinom gibt es bisher keine abgeschlossenen randomisierten Studien [892]. Retrospektive Vergleiche sind hier aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos nur beschränkt aussagefähig. Es kann daher nicht sicher abgeschätzt werden, ob beim oligometastasierten Prostatakarzinom die radikale Prostatektomie hinsichtlich der Mortalitätsreduktion ähnlich wirksam ist wie die perkutane Strahlentherapie. Dennoch wurde durch die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung für die radikale Prostatektomie ausgesprochen, diese aber unter den Vorbehalt einer Beratung in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt. Zusätzlich wird der multimodale Charakter (Kombination mit Androgendeprivation, Strahlentherapie, erweiterter Systemtherapie) dieser Therapiestrategie betont. Nicht für eine radikale Prostatektomie beim oligometastasierten Prostatakarzinom geeignet sind Patienten, bei denen eine ausgedehnte lokale Tumordinfiltration dies nicht sinnvoll erscheinen lässt oder Patienten, welche die mit der Operation möglicherweise verbundene Morbidität (z. B. Inkontinenz bei Kombination mit adjuvanter Strahlentherapie) nicht zu tolerieren bereit sind. Die radikale Prostatektomie beim oligometastasierten Prostatakarzinom wird erwogen, um lokalenprogressionsbedingten Komplikationen im Bereich des unteren Harntraktes vorzubeugen [891,893].

7.57	Evidenzbasierte Empfehlung / Statement	neu 2021
<b>Statement</b>	a. Die metastasengerichtete lokal ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom ist nicht hinreichend durch Evidenz belegt, insbesondere in Bezug auf onkologische Endpunkte.	
Empfehlungsgrad <b>0</b>	b. Die metastasengerichtete lokal ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom kann zur Verzögerung einer Androgendeprivation und/oder Tumorprogression eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	c. Eine externe Strahlentherapie (EBRT) als ablative Behandlung sollte hypofraktioniert erfolgen, vorzugsweise als stereotaktische Bestrahlung (SBRT).	
Level of Evidence <b>2++</b>	a. Expertenkonsens b. und c. Literatur: [894,231,891]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

### Hintergrundinformationen

Die onkologische Wirksamkeit der metastasengerichteten Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom ist bisher nicht hinreichend belegt. Dies gilt insbesondere für die Überlebensendpunkte. Eine Verzögerung der Androgendeprivation oder der Tumorprogression ist durch eine metastasengerichtete Therapie möglich [891,894]. Weitere, insbesondere randomisierte Studien sind erforderlich, um zu prüfen, ob diese Effekte den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen oder das Überleben verlängern [894]. In der ORIOLE Studie wurde in einem randomisiert prospektiven Phase II Setting der Einfluss einer metastasengerichteten ablativen Bestrahlung bei Patienten mit (metachron) oligometastasiertem hormonsensitiven PCA untersucht. Die Eingangsdiagnostik verlangte dabei noch keine PSMA-Bildgebung, sodass protokollgemäß Läsionen, die nur in fakultativ durchgeführten PSMA-PETs darstellbar waren, nicht zwingend mitbehandelt wurden. Durch die metastasengerichtete Therapie wurde in der gesamten Interventionsgruppe der PSA Progress signifikant verlängert, höhergradige Nebenwirkungen ( $\geq$  G3) wurden nicht beobachtet. In einer Subgruppenanalyse einer Kohorte, in der alle PSMA positiven Läsionen einer ablativen Bestrahlung zugeführt wurden, zeigte sich darüber hinaus auch ein längeres metastasenfreies Überleben [231].

Im Falle einer metastasengerichteten Therapie bei oligometastasierter Erkrankung erscheint es aber sinnvoll, die Patienten zusätzlich über die Möglichkeit einer intensivierten systemischen Therapie aufgeklärt werden. Bis zum Beweis des Gegenteils ist davon auszugehen, dass die metastasengerichtete Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom eine intensivierte systemische Therapie (d. h. mit Abirateron, Apalutamid, Docetaxel oder Enzalutamid) nicht dauerhaft ersetzen kann.

## 7.6. Therapie von Knochenmetastasen

<b>7.58</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Therapie symptomatischer ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlungen 7.42, 7.46, 7.49, 7.50). Patienten mit ossären Metastasen soll zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• medikamentöse Schmerztherapie</li> <li>• lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 7.59</li> <li>• operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung).</li> </ul>	
Level of Evidence bei den jeweiligen Empfehlungen	Literatur: [851,895,896]	
	Gesamtabstimmung: 86 %	
<b>7.59</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• persistierende lokalisierte Knochenschmerzen</li> <li>• drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention)</li> <li>• nach operativer Stabilisierung</li> <li>• erhöhtes Frakturrisiko</li> </ul>	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [895]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>7.60</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2021</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Für die Indikation zu Radium-223 wird auf die Empfehlung 7.49 verwiesen.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [896]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

<b>7.61</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im Hormon-naiven Stadium sollten Bisphosphonate nicht eingesetzt werden.	
<b>Statement</b>	Die Wirkung von Denosumab in diesem Stadium kann derzeit nicht beurteilt werden.	
Level of Evidence Zoledronsäure <b>1+</b> andere Bisphosphonate, Denosumab <b>4</b>	Literatur: Zoledronsäure: [794,897-899] Literatur andere Bisphosphonate, Denosumab: [866,868,900]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>7.62</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll der monoklonale Antikörper Denosumab oder als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von Nutzen und Schaden angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [866,868]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>7.63</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie</li> <li>• eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>3+</b>	Expertenkonsens basierend auf [901,866]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

## Hintergrundinformationen

### Zu Empfehlung 7.58

Bei über 80 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom liegen Knochenmetastasen vor [902,903]. Typische Prädilektionsstellen sind die Wirbelsäule, das Becken und der Brustkorb [904]. Beim Prostatakarzinom treten überwiegend osteoblastische Metastasen auf. Die mediane Überlebenszeit bei bekannten Knochenmetastasen beträgt ca. drei Jahre [905]. Symptomatische Komplikationen sind vorwiegend Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologische Frakturen und Rückenmarkskompression bei Wirbelkörperfrakturen.

Für die genannten Behandlungsverfahren (perkutane Bestrahlung, systemische Applikation von Radionukliden) liegen randomisierte kontrollierte Studien zur Prävention skelettaler Ereignisse bei Knochenmetastasen vor [895,896,868]. Die Indikationsstellungen werden in den folgenden Empfehlungen ausgeführt. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind zu beachten. Aufgrund der vorliegenden Daten muss derzeit geschlossen werden, dass eine Lebensverlängerung bei der spezifischen Therapie von Knochenmetastasen auch bei Therapie singulärer Metastasen in der Regel nicht erreicht wird. Einzelnen Studien zum Nutzen der perkutanen Bestrahlung oder zur Gabe von Radionukliden, in denen positive Überlebenszeiteffekte erzielt wurden, stehen andere Studien gegenüber, in denen solche Effekte nicht nachweisbar waren [896].

Standard der medikamentösen Schmerztherapie von Tumorpatienten ist das WHO-Stufenschema. Zusammengefasst sieht dieses Schema in Stufe I ein Nicht-Opioid-Analgetikum und/oder Adjuvantien, in Stufe II ein schwach wirkendes Opioid (nicht unter BtMVV) kombiniert mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien und in Stufe III ein stark wirkendes Opioid (BtMVV) kombiniert mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien vor [906].

### Zu Empfehlung 7.59

Die lokale perkutane Bestrahlung von schmerzhaften singulären Knochenmetastasen ist eine palliative Maßnahme. Die vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien zeigen eine partielle oder komplette Schmerzlinderung nach ca. drei bis acht Tagen bei mehr als 80 % der Patienten. Bei mindestens 50 % der Patienten hält diese Schmerzlinderung sechs Monate oder länger an. Eine Einmal-Applikation von mind. 6 Gy (in der Regel 8 Gy) vorausgesetzt, korrelieren der Grad und die Dauer der Schmerzlinderung in den Studien nicht signifikant mit dem eingesetzten Bestrahlungsschema (Einzeldosis versus fraktionierte Gabe) [895,907,908]. Die Daten zeigen jedoch nach Einmal-Bestrahlung eine signifikant erhöhte Rate an späterer erneuter Behandlung im Vergleich zu einem fraktionierten Schema [895,909].

Akute unerwünschte Wirkungen der Bestrahlung sind Übelkeit und Erbrechen in ca. einem Viertel der Fälle [896]. Die Häufigkeit des Auftretens von Kompressionen des Rückenmarks oder pathologischen Frakturen im Bereich des Zielvolumens sind im weiteren Verlauf niedrig. Die Inzidenz liegt in randomisierten kontrollierten Studien bei 1-2 % für Spinalkanalstenosen und bei 1-4 % für pathologische Frakturen [895]. Für die Einmal-Bestrahlung wird eine zwei- bis dreifach erhöhte Inzidenz von pathologischen Frakturen im Vergleich zu einer fraktionierten Bestrahlung bei Auswertung der Studien bis 2001 berichtet [909]. Eine neuere Metaanalyse mit sieben zusätzlichen Studien bis Juli 2006 fand keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf pathologische Frakturen [910]. Die Remineralisierung nach sechs Monaten ist bei fraktioniert

bestrahlten Patienten signifikant besser im Vergleich zu Patienten mit Einmal-Bestrahlung (Daten aus einer Studie, [911]).

Zum Effekt einer Bestrahlung bei tumorbedingter Spinalkanalstenose bzw. bei Rückenmarkskompression liegen Daten aus einer retrospektiven und vier prospektiven Fallserien (mit insgesamt 545 Patienten) vor [895]. Wegweisend für einen möglichen Erfolg der Therapie sind die frühe Diagnose und die Strahlensensibilität des Tumors. Die Studien zeigen eine Besserung der vorliegenden neurologischen Symptomatik bei etwa 25-64 % der Patienten ([895], die Definitionen hierfür sind jedoch heterogen.

Zum Vergleich einer primären kombinierten Therapie mit operativer Dekompression und perkutaner Strahlentherapie (10 x 3 Gy) vs. alleiniger Strahlentherapie liegt ein RCT von 2005 vor [912]. Ein Cochrane Review zum Thema identifizierte bis 2008 keine weiteren Studien zur operativen Dekompression kombiniert mit Strahlentherapie vs. Strahlentherapie allein [913]. Auch die Recherche bis 3/2011 erbrachte keinen neuen RCT zum Thema. Der RCT zeigte bei Patienten (n = 103) mit einer nachgewiesenen Spinalkanalkompression und neurologischen Symptomen < 48 Stunden signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Erhaltung oder Wiedererlangung der Gehfähigkeit bei kombinierter Therapie (84 % vs. 57 % und 62 % vs. 19 %). Die Interventionen wurden jeweils innerhalb von 24 h durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Symptomatik durch eine unilokuläre komprimierende Metastase eines primär nicht hochstrahlensensiblen Tumors bedingt war. Der chirurgische Eingriff nach erfolgloser Strahlentherapie zeigte in diesem RCT weit schlechtere Ergebnisse als die primäre kombinierte Behandlung. Aufgrund des signifikanten Ergebnisses zugunsten der Kombinationstherapie wurde der RCT nach der Zwischenauswertung nicht weitergeführt. Unter den eingeschlossenen Patienten waren 19 Patienten mit Prostatakarzinom. Es wird nicht differenziert, ob dieses hormonnaiv oder kastrationsresistent war.

Bei hormonnaiven Patienten mit Symptomen einer spinalen Kompression ohne pathologische Fraktur besteht auch die Möglichkeit einer (notfallmäßigen) Hormonentzugstherapie.

Die Entscheidung zu einer operativen Intervention soll individuell getroffen werden. Eine operative Stabilisierung ist in der Regel bei drohender Frakturgefährdung oder nach pathologischer Fraktur, je nach Lokalisation, in Betracht zu ziehen. Die Indikation ist interdisziplinär unter Einbeziehung eines Facharztes für radiologische Diagnostik, eines Strahlentherapeuten und eines Vertreters eines operativen Fachs (Neurochirurg, Orthopäde oder Unfallchirurg) festzulegen. Häufig handelt es sich um eine Notfallsituation, die zumeist eine sofortige Steroidmedikation erfordert.

Eine postoperative lokale Strahlentherapie (10 x 3 Gy) verringert die Rate von Reoperationen aufgrund von Prothesenlockerungen signifikant [896].

### **Zu Empfehlung 7.60**

Radionuklide haben sich in randomisierten kontrollierten Studien als wirksam zur Schmerzreduktion bei multiplen diffusen Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium erwiesen.

Für die Indikation zugelassene Radionuklide sind die genannten Substanzen Strontium-89 (St-89), Samarium-153 (Sm-153) und Rhenium-186 (Re-186). Die Radionuklide Sr-89 in einer Dosierung von 150-200 MBq und Sm-153 in einer Dosierung von 1,0 mCi/kg sind für die Intervention am besten untersucht (jeweils Vorliegen mehrerer Phase-III-RCTs). Bei der Applikation von Sr-89 setzt die Schmerzentlastung mit zwei bis drei



Wochen nach Therapiebeginn etwas später ein als bei der Applikation von Sm-153 [895] mit ein bis zwei Wochen. Für Sr-89 ist das Auftreten weniger neuer Schmerzherde im Vergleich zu Sm-153 beschrieben. Für die Wirksamkeit der Substanz Re-186 liegt ein Phase-III-RCT vor.

Für die Radionuklide Re-188 und Sn-117 liegen bisher nur Phase-II-Studien, jedoch keine Phase-III-Studien vor.

Die in 60-80 % erzielte Schmerzlinderung hält bei dem überwiegenden Teil der Patienten im Median zwei bis vier Monate an. Darüber hinaus werden im Vergleich zu Placebo weniger neue schmerzhaft Herde angegeben [896,895]. Bei der Indikationsstellung sind die zu erwartenden Nebenwirkungen zu beachten. Übelkeit und/oder Erbrechen tritt nur bei wenigen Patienten (bis zu 10 %) auf [896]. Die Behandlung führt jedoch regelhaft zu einer milden bis moderaten Myelosuppression ([896,895]). Eine Erholung der Leukozytenzahl auf Ausgangswerte wird bei Sm-153 nach ca. acht Wochen beobachtet [914]. Dieser Zeitraum ist auch bei Applikation von Re-186 zu erwarten, während die Leukozyten nach Applikation von Sr-89 erst nach ca. zwölf Wochen wieder den Ausgangswert erreichen. Die Patienten sind darüber hinaus über eine möglicherweise auftretende vorübergehende Zunahme der Beschwerden (Flare-Phänomen) vor definitiver Schmerzlinderung aufzuklären.

Die Datenlage zu Radium-223 wird bei der Empfehlung 7.49 diskutiert [851].

#### **Zu Empfehlung 7.61, Empfehlung 7.62 und Empfehlung 7.63**

Die Leitliniengruppe entschloss sich im Hinblick auf die Behandlung von Knochenmetastasen zur Verhinderung bzw. Verzögerung symptomatischer skelettaler Ereignisse, sowohl den RANKL Antikörper Denosumab als auch das Bisphosphonat Zoledronsäure zu empfehlen. Diese Empfehlung bezieht sich nur auf Patienten im kastrationsresistenten Stadium. Bei Hormon-naiven Patienten mit Knochenmetastasen wird dagegen von der Gabe osteoprotektiver Substanzen abgeraten: Die identifizierten Studien zeigen mehrheitlich keinen Vorteil des Einsatzes von Zoledronsäure bei hormonnaiven Patienten hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse (SRE) und Überleben, zu anderen Bisphosphonaten und Denosumab konnten keine Studien für diese Patientengruppe identifiziert werden. Bei unsicherem bzw. nicht belegtem Nutzen gehen die Wirkstoffe mit potenziellen Risiken einher: Nierenfunktionsstörungen (Zoledronsäure [915] bzw. Kieferosteonekrosen und Hypokalzämie (Denosumab [916,917] (siehe auch Empfehlung 7.63), Auf dieser Grundlage raten die Autoren der Leitlinie vom Einsatz osteoprotektiver Substanzen bei Hormon-naiven Patienten mit Knochenmetastasen ab. Sofern eine Behandlung aufgrund von Osteoporose indiziert ist, bleibt diese von der negativ-Empfehlung ausgeschlossen. Wie in der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) [918] generell empfohlen, sollen zu beiden Wirkstoffen tgl. oral mind. 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D gegeben werden. Die Evidenz für die Bisphosphonate bzw. für den RANKL Antikörper bei Knochenmetastasen-Komplikationen ist im Folgenden dargestellt. Zu einem „Switch“ einer laufenden Therapie mit Zoledronsäure auf eine Therapie mit Denosumab liegen keine Daten vor.

#### **Evidenz zu Bisphosphonaten**

Die vorliegenden Studien zeigen in der gemeinsamen Auswertung einen grenzwertig signifikanten Effekt bei Einsatz verschiedener Bisphosphonate im Hinblick auf das Auftreten von skelettalen Ereignissen bei Knochenmetastasen kastrationsrefraktärer Prostatakarzinome (Odds-Ratio: 0,79; 95 % KI: 0,62-1,0; p = 0,05). In den vorhandenen

Studien zur Auswertung für diese Fragestellung wurden die Substanzen Clodronat, Pamidronat und Zoledronat eingesetzt [868]. Die meisten Bisphosphonate wirken nur bei Knochenmetastasen mit osteolytischen Anteilen, dies erklärt die teilweise fehlende Wirksamkeit beim osteoblastisch metastasierenden Prostatakarzinom. Zu den Risiken siehe Empfehlung 7.63 zu Kieferosteonekrosen.

In der Einzelanalyse zeigte Zoledronsäure in der Kombination mit Vitamin D und Kalzium als einzige untersuchte Substanz für das Auftreten skelettaler Ereignisse eine signifikante Senkung im Vergleich zu einer Placebogabe (+ Vitamin D und Calcium), insbesondere für pathologische Frakturen [905,919,867]. Daher wurde die Empfehlung zu Zoledronsäure als Bisphosphonat in der zweiten Leitlinien-Aktualisierung 2014 in eine starke Empfehlung geändert. Dabei ist zu beachten, dass der Nachweis des Effekts von Zoledronsäure auf einer einzigen Studie beruht (n = 634). Der absolute Unterschied im Vergleich zu Placebo für das Auftreten von skelettalen Ereignissen beträgt 11 % (44,2 % in der Placebogruppe, 33,2 % in der Gruppe mit Zoledronsäure). Der Zeitraum bis zum Auftreten der skelettalen Ereignisse war mehrere Monate länger, dies war statistisch signifikant (Placebo im Median 321 Tage, Zoledronsäure nach 15 Monaten Median noch nicht erreicht; p = 0,01). Eine update-Recherche zur dritten Aktualisierung identifizierte vier weitere RCT (drei open label, eine verblindete Studie) [794,897–899]. Drei Studien finden keine signifikanten Effekte im Vergleich zu Placebo in Bezug auf das Zeitintervall bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse (SRE). Die kleinste Studie (n=188) [897] berichtet eine signifikante Verlängerung des SRE-freien Intervalls um 2,4 Monate (von 11,2 auf 13,6 Monate, die eingeschlossenen Patienten in dieser Studie waren jedoch bereits kastrationsresistent. Weitere Endpunkte einschließlich progressionsfreies und Gesamtüberleben unterschieden sich auch hier nicht zwischen Zoledronsäure- und Placebo-Gruppen. Bisphosphonate einschließlich Zoledronsäure sind für die Indikation der Schmerztherapie nicht zugelassen, die Anwendung stellt einen Off-Label-Use dar.

#### **Evidenz zu Denosumab**

Der humane monoklonale Antikörper Denosumab richtet sich gegen RANKL und hemmt dadurch die osteoklastenvermittelte Knochendestruktion.

Fizazi et al. publizierten im Frühjahr 2011 [866] die Ergebnisse eines multizentrischen Nicht-Unterlegenheits RCT (n = 1.904). Primärer Endpunkt dieser Studie war der Vergleich von Denosumab mit Zoledronsäure hinsichtlich der Dauer bis zum Auftreten des ersten skelettalen Ereignisses (definiert als pathologische Fraktur, perkutane ossäre Strahlentherapie, chirurgische ossäre Intervention oder Rückenmarkskompression) bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Patienten mit einer Kreatininclearance von < 0,5mL/s wurden nicht eingeschlossen, da Zoledronsäure dann nicht appliziert werden kann. Denosumab wird im Unterschied zu Zoledronsäure (i. v.) subkutan appliziert und kann auch bei eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden. Unter Denosumab trat das erste skelettale Ereignis im Median 3,6 Monate später auf als unter Zoledronsäure (20,7 Monate versus 17,1 Monate) bei einer Gesamtüberlebenszeit beider Gruppen von im Mittel 22 Monaten. Die Auswertung erfolgte nach Intention to treat. Der Unterschied war in Bezug auf die Hazard Ratio statistisch signifikant zugunsten von Denosumab – im Sinne der Nichtunterlegenheit, aber auch bei Prüfung auf Überlegenheit. Allerdings überlappen die Konfidenzintervalle der absoluten Ergebnisse in Monaten. Bei Denosumab (Median 17,1 Monate) liegt die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalle bei 18,8 Monaten (obere Grenze 24,9 Monate), bei Zoledronsäure liegt die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls bei 19,4 Monaten (untere Grenze 15 Monate). Das bedeutet, dass anhand der in den Konfidenzintervallen angegebenen Unter- und

Obergrenzen für den „wahren Wert“ eine Unsicherheit hinsichtlich einer Überlegenheit von Denosumab besteht. Aus diesem Grund wird das Ergebnis so eingeschätzt, dass aus den Studienergebnissen die Gleichwertigkeit von Denosumab mit Zoledronsäure hinsichtlich der Zeitdauer bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse abgeleitet werden kann, nicht jedoch die Überlegenheit.

Der Unterschied der absoluten Ereignisse im gesamten Beobachtungszeitraum liegt bei 5 % (36 % Denosumab, 41 % Zoledronsäure). Die mit der update-Recherche identifizierte weitere Studie[900] mit gleichem Studiendesign berichtet ebenfalls eine absolute Risikoreduktion für skeletale Ereignisse von 4,7% (35,9% Denosumab, 40,6% Zoledronsäure). Bei dieser Studie ist zu beachten, dass sie erhebliche methodische Mängel hat (Patientencharakteristika nicht angegeben, Statistik intransparent) und vom Hersteller des monoklonalen Antikörpers bei der Manuskript-Erstellung „unterstützt“ wurde.

Im Hinblick auf einzelne unerwünschte Wirkungen zeigten sich unter Denosumab statistisch signifikant mehr Hypokalzämien (13 % Denosumab, 6 % Zoledronsäure). Signifikant höher sind v. a. dadurch Grad 3+4 adverse Ereignisse insgesamt (72 % vs. 66 %) bei Verwendung der Einteilung nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0). In einem Rote-Hand-Brief der Herstellerfirma [906] wurde bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, über schwere symptomatische Hypokalzämien, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet. Zur Minimierung des Risikos wurde von der Herstellerfirma bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten eine Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen. Die S3-Leitlinie zur supportiven Therapie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) [918] empfiehlt präventiv die gleichzeitige Gabe von tgl. oral mind. 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D.

Unter Denosumab traten 2 % und unter Zoledronsäure 1 % Kieferosteonekrosen und jeweils genau so häufig sekundäre Malignome auf. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. Zu bedenken ist die relative kurze Nachbeobachtungszeit. Das Risiko für Kieferosteonekrosen steigt bei längerer Behandlungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer (siehe Empfehlung 7.62). Zur Prävention von Kieferosteonekrosen wird auf die entsprechende S3-Leitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-091.html>) verwiesen.

## 7.7. Supportiv- und Palliativtherapie

Palliativmedizin ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Palliativmedizin kommt frühzeitig im Krankheitsverlauf zur Anwendung, auch in Verbindung mit anderen Therapien, die eine Lebensverlängerung zum Ziel haben, wie z.B. Chemotherapie oder Bestrahlung, und schließt Untersuchungen ein, die notwendig sind um belastende Komplikationen besser zu verstehen und zu behandeln [920]. Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> .

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

#### 7.7.1.1. Operation

7.64	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 8 „Rehabilitation“;</li> <li>• Inkontinenz: siehe Empfehlungen im Kapitel 8 „Rehabilitation“;</li> <li>• Urethrastriktur: konservative oder operative Behandlung möglich.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	

7.65	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Nach Lymphadenektomie soll eine Ultraschalluntersuchung – ggf. plus Dopplerflowmessung – zur Diagnostik von Lymphozelen erfolgen. b. Lymphozelen nach Lymphadenektomie sollen behandelt werden, wenn sie symptomatisch oder gefäßkomprimierend sind.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

**7.7.1.2. Strahlentherapie**

<b>7.66</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>geprüft 2018</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Eine medikamentöse Prävention strahlentherapeutischer Nebenwirkungen ist derzeit nicht möglich.	
	Expertenkonsens basierend auf [103]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

<b>7.67</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Die akute Proktitis kann mit Sucralfat, Butyrat oder Hydrocortison topisch behandelt werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die Behandlung der Diarrhoe soll symptomatisch erfolgen.	
Level of Evidence a: <b>1+</b> b: <b>4</b>	Literatur: [921,922] Expertenkonsens basierend auf [103],	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

**7.7.1.3. Androgenablative Therapie**

<b>7.68</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie aufgeklärt werden.	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

**7.7.1.4. Chemotherapie**

<b>7.69</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Die supportive Behandlung unerwünschter Wirkungen der Chemotherapie soll nach den aktuell vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen durchgeführt werden.	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

**Hintergrundinformationen**

Die Empfehlungen zur Supportivtherapie wurden konsensbasiert erstellt. Zusätzlich zu den Quell-Leitlinien wurden v. a. weitere aktuelle Leitlinien zu spezifischen Aspekten hinzugezogen. Zusätzlich wurde von den Autoren Primärliteratur eingebracht.

**Zu Empfehlung 7.64**

Die häufigsten nicht erwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sind die erektile Dysfunktion, die Inkontinenz und Urethrastrikturen. Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und Inkontinenz wird im Kapitel 8 „Rehabilitation“ der Leitlinie ausführlich Stellung genommen. Das Auftreten von Urethrastrikturen wird in der Literatur mit 0,5 bis 9 % angegeben [191], im deutschen Raum wird die Häufigkeit derzeit mit ca. 3 % angegeben. Für die Behandlung von Urethrastrikturen gibt es derzeit keine Standardtherapie. Therapieoptionen sind konservativ durch Bougierung der Urethra oder operativ, hier stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen wie erhöhte Stuhlfrequenz oder passagere Stuhlinkontinenz sollen symptomatisch behandelt werden.

Um Rückschlüsse zur Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen nach radikaler Prostatektomie ziehen zu können, ist es sinnvoll auftretende Nebenwirkungen einheitlich zu dokumentieren. Zur Dokumentation von Nebenwirkungen steht die Clavien-Klassifikation [923] zur Verfügung.

**Zu Empfehlung 7.65**

Lymphozelen nach Lymphadenektomie werden in der neueren Literatur mit einer Rate von ca. 10 bis 18 % angegeben, dabei korreliert das Auftreten hochsignifikant positiv mit dem Durchführen einer erweiterten Lymphadenektomie (ePLND) und der Anzahl der entfernten Lymphknoten [924,925]. Darüber hinaus wurde in einer Studie eine positive Korrelation des Auftretens von Lymphozelen und dem jeweiligen Operateur gefunden [924]. Da Lymphozelen hämodynamisch relevant sein können, stellen sie einen nachgewiesenen Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse dar (OR 2,8; [926]). Sie sollen deshalb postoperativ diagnostiziert werden und ggf. per Dopplerflowmessung auf ihre hämodynamische Bedeutung untersucht werden. Bei hämodynamischer Relevanz oder Auftreten anderer Symptome soll die Lymphozele entlastet werden, hierzu steht als erstes Verfahren die sonografisch gestützte Drainierung zur Verfügung [926]. Infizierte Lymphozelen sind lokal antibiotisch zu behandeln.

**Zu Statement 7.66**

Die Autoren der NICE-Leitlinie [103] führten eine systematische Suche nach randomisiert kontrollierten Studien zur Prävention strahlentherapeutisch bedingter Nebenwirkungen durch radioprotektive Substanzen durch. In den 15 identifizierten Studien konnten keine signifikanten Effekte einzelner radioprotektiver Substanzen

nachgewiesen werden [103]. Radioprotektive Substanzen können derzeit deshalb nicht empfohlen werden.

Um Rückschlüsse zur Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen nach Strahlentherapie ziehen zu können, ist es sinnvoll auftretende Nebenwirkungen einheitlich zu dokumentieren. Zur Dokumentation von Nebenwirkungen steht die CTCAE-Klassifikation [927] zur Verfügung.

#### **Zu Empfehlung 7.67**

Die strahlenbedingte Proktitis kann mit den genannten Substanzen topisch behandelt werden, hierzu liegen zwei randomisierte Studien mit allerdings kleinen Patientenzahlen von 20 [921] bzw. 134 Patienten [922] vor. Das Risiko einer strahlenbedingten Diarrhoe hängt von der Größe des Zielvolumens ab. Klinisch steht die Behandlung der Folgen einer strahlenbedingten Enteropathie mit Ausgleich von Elektrolyten und Flüssigkeit im Vordergrund. Zur weiteren Behandlung der akuten strahlenbedingten Diarrhoe liegen RCTs vor, die eine klinische Wirksamkeit mehrerer Substanzen zeigen [103]. Die akute strahlenbedingte Diarrhoe kann demnach sowohl mit Loperamid [928] als auch mit Octreotid [929] behandelt werden.

Zur Behandlung der Formen später Proktopathie nach Strahlentherapie kann aus der Studienlage keine Standardtherapie abgeleitet werden. Ein systematischer Review [930] schloss sechs RCTs zu nicht-operativen Interventionen bei später strahlenbedingter Proktopathie ein. In jedem dieser RCTs wurde eine andere Behandlung untersucht. Obwohl einzelne Studien positive Effekte zeigen, waren sie nicht genügend gepowert, um Empfehlungen für ein Standardvorgehen zur Behandlung der strahlenbedingten Proktopathie abzuleiten.

Aus einem weiteren systematischen Review [931] geht hervor, dass es wenig Evidenz gibt, um spezielle Ernährungskonzepte bei chronischen gastrointestinalen Symptomen zu empfehlen. Dies gilt auch für die akute strahlenbedingte Toxizität. Die Behandlung der späten strahlenbedingten Proktopathie ist aufgrund dessen individuell symptomorientiert vorzunehmen.

#### **Zu Empfehlung 7.68**

Die hormonelle Therapie erfolgt im Wesentlichen durch Kastration (operativ oder medikamentös) oder über die Gabe von Antiandrogenen. Gegebenenfalls erfolgt auch die Kombination beider Konzepte im Sinne einer kompletten oder maximalen Androgenblockade (siehe [6.6](#) und [7.3](#)). Die unerwünschten Wirkungen und ihre Behandlungsmöglichkeiten sind in [Tabelle 23](#) zusammengefasst und werden im Folgenden erläutert.

- **Hitzewallungen**

Hitzewallungen sind die häufigste Nebenwirkung der Kastration, können den Patienten z. T. extrem belasten und die Lebensqualität entsprechend mindern. Zur Behandlung von Hitzewallungen gibt es mehrere Optionen. Cyproteronacetat soll in einer Dosierung von 50 mg 2 x 1 Tbl. oder 300 mg i.m. alle zwei Wochen verabreicht werden. Weitere hormonelle Therapieoptionen sind die Gabe von Östrogenen und Progesteron. Darüber hinaus können Clonidin oder Antidepressiva eingesetzt werden. Bei der

Indikationsstellung sind jeweils die vom Hersteller angegebenen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen zu beachten [932,933].

- **Osteoporose**

Die Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der Osteoporose ist ausführlich in der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ beschrieben

(<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>).

Bereits bei „hormon-naiven“ Patienten mit Prostatakarzinom kann die Knochendichte erniedrigt sein [934]. Insbesondere bei Langzeitanwendung von LHRH-Analoga besteht ein hohes Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln. Das Frakturrisiko (Ermüdungsbruch, Low-Trauma-Fracture) steigt nach mehr als einjähriger Behandlung deutlich an [934-936]. Bei der Diskussion einer medikamentösen Behandlung sollten Risiken und mögliche Vorteile für den Patienten abgewogen werden. Bei der Auswahl der Medikamente ist die Zulassung zur Behandlung zu berücksichtigen [937,938].

- **Gewichtszunahme, metabolische Veränderungen, kardiovaskuläre Erkrankungen**

Über den durch Kastration verursachten Hypogonadismus kommt es zu Veränderungen des Metabolismus, einer Reduktion der Muskelmasse, Gewichtszunahme, Lipidstoffwechselstörungen, Insulinresistenz, Hyperglykämie und auf dieser Grundlage möglicherweise zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen [939,940] (Arbeiten, die gegen diese These sprechen: [941,942]). Die Auswirkungen dieser Veränderungen auf die Lebensqualität oder Lebenserwartung sind bislang nicht ausreichend untersucht. Als Konsequenz dieser Veränderungen sollten Patienten unter Androgendeprivation jedoch als Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes behandelt werden.

- **Anämie**

Eine Anämie führt zu Leistungsverlust und Schwächezuständen (Fatigue-Syndrom). Sie belastet damit die Lebensqualität des Patienten erheblich. Die Anämie als eine Nebenwirkung der androgenablativen Behandlung korreliert mit der Dauer der Behandlung sowie mit der Lebenserwartung der Patienten [943]. Die Behandlung besteht symptomabhängig in der Transfusion und der Gabe von Erythropoietinen. Erythropoietine haben in prospektiv randomisierten Studien einen Effekt auf die Anämie gehabt [944,945]. In jüngerer Zeit haben Studien Hinweise auf eine Stimulation des Tumorwachstums durch Erythropoietine gezeigt. Obwohl sich für das Prostatakarzinom kein Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Erythropoietin-Gabe und Tumorprogression ergeben hat [946], sollte die Indikation zur Gabe von Erythropoietinen mit Zurückhaltung erfolgen. Weiterführend sind Diagnostik und Therapie der Tumorthherapie induzierten Anämie in der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ beschrieben (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>).

- **Gynäkomastie/Brustschmerzen**

Brustschmerzen und/oder Gynäkomastie treten ohne Prophylaxe bei etwa jedem zweiten Patienten unter Antiandrogenmonotherapie (Bicalutamid 150 mg) auf [947]. Sie führen bei einem Teil der Patienten zum Therapieabbruch. Dementsprechend sollten supportive Maßnahmen ergriffen werden. Die



prophylaktische Bestrahlung vor Einleitung einer antiandrogenen Therapie gilt als wirksame Therapie [948,949].

In einem prospektiv randomisierten Vergleich war die Behandlung mit Tamoxifen der Strahlentherapie überlegen [950]. Tamoxifen ist jedoch für diese Indikation nicht zugelassen.

Hitzewallungen, Libidoabnahme und Erektionsstörungen treten gelegentlich (< 10 % im Vergleich zu Placebo) unter Androgengabe auf [947].

**Tabelle 23: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an [98])**

Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	Prophylaxe/Behandlung
Kastration	
Libidoverlust	keine
Erektile Dysfunktion	Phosphodiesterasehemmer (PDE5-Hemmer), intrakavernöse Injektionen (ICI, SKAT), MUSE Vakuumpumpen, Penisimplantate,
Hitzewallungen (55-80 % aller Patienten während der hormonablativen Therapie)	Cyproteronacetat (CPA), Antidepressiva (Venlafaxin), Clonidin
Gynäkomastie und Brustschmerz (50 % bei kompletter Androgenblockade (CAB), 10-20 % nach Kastration)	Prophylaktische Bestrahlung, Mastektomie, Tamoxifen (die Verordnung von Tamoxifen entspricht einem off-label-use)
Zunahme des Körperfetts	körperliche Aktivität/Sport, Ernährungsberatung
Muskelabbau	körperliche Aktivität/Sport
Anämie (schwere Form in 13 % der CAB-Patienten)	Transfusion bei symptomatischer Anämie, Erythropoese-stimulierende Substanzen (Erythropoietin u. a.) unter sorgfältiger Abwägung der Risiken
Reduktion der Knochendichte	körperliche Aktivität/Sport, Kalzium + Vitamin D, Bisphosphonate bei Osteoporosenachweis (siehe [951])
Abnahme der kognitiven Fähigkeiten	Gehirntraining
Östrogene	
Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Ereignisse, Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)	parenterale Gabe, ggf. Antikoagulation

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

#### Zu Empfehlung 7.69

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie sind in [Tabelle 24](#) zusammengefasst. Zur supportiven Behandlung unerwünschter Wirkungen der Chemotherapie wird auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ verwiesen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>).

**Tabelle 24: Prophylaxe und Behandlung häufiger Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom**

Hauptnebenwirkungen	Prophylaxe und/oder Behandlung
Übelkeit/Erbrechen	prophylaktische Gabe von Dexamethason, alternativ oder bei Kontraindikationen Gabe von Metoclopramid, bei Therapieversagen dieser Medikamente: prophylaktische Gabe von 5HT3-Rezeptor-Antagonisten, ggf. auch NK1-Rezeptorantagonisten
Allergie	prophylaktische Gabe von Dexamethason
Neutropenie/Infektionen	prophylaktische und interventionelle Gabe von Antibiotika
Thrombozytopenie	bei schwerer symptomatischer Thrombozytopenie: Thrombozytenkonzentrate
Anämie	siehe Tabelle 23 zur Therapie der Nebenwirkungen der AD
Diarrhoe	symptomatische Therapie, Gabe von Loperamid, Ausgleich von Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten
Mukositis	Mundhygiene, Analgetika
Ödeme	prophylaktische Gabe von Dexamethason

Hauptnebenwirkungen	Prophylaxe und/oder Behandlung
Neuropathie	symptomorientierte medikamentöse und physikalische Therapie bei Auftreten sensorischer oder motorischer Polyneuropathie
Paravasat	Infusion sofort abbrechen, lokale Therapie
Onychodystrophie und Onycholyse	prophylaktische Behandlung für Docetaxel möglich (lokale Kälteapplikation)
Alopezie	Keine prophylaktische Behandlung möglich

- Übelkeit und Erbrechen**  
 Docetaxel und Cabazitaxel gehören in die Gruppe der Chemotherapeutika mit niedrigem emetogenen Potential (Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen ohne Prophylaxe in 10 bis 30 %). Internationale Leitlinien [952–954] empfehlen für diese Chemotherapeutika übereinstimmend die prophylaktische Gabe von Dexamethason (8 mg/24 h) zur Vermeidung sofort auftretender Übelkeit und Erbrechen. Alternativ oder bei Kontraindikationen gegen Dexamethason ist die Gabe von Metoclopramid indiziert [952]. Bei Therapieversagen von Dexamethason ist bei der nächstfolgenden Chemotherapie die prophylaktische Gabe von 5HT3-Rezeptor-Antagonisten indiziert, bei weiterem Therapieversagen die Kombination mit NK1-Rezeptorantagonisten. Eine Prophylaxe von verzögerter Übelkeit bzw. Erbrechen (Auftreten >24h nach Applikation der Chemotherapie) wird in den drei Leitlinien übereinstimmend als nicht erforderlich erachtet [955].
- Allergie**  
 Bei Docetaxel können schwere Hypersensitivitätsreaktionen auftreten. Das Risiko kann durch die prophylaktische Gabe von Dexamethason stark reduziert werden.
- Neutropenie/Infektionen/Thrombozytopenie**  
 Docetaxel, Mitoxantron und Estramustin können zu einer reversiblen Neutropenie mit dem Risiko des Auftretens infektiöser Komplikationen bis zur Sepsis führen. Das Risiko ist deutlich erhöht bei Cabazitaxel. Dort trat eine Neutropenie Grad 3/4 nach CTCAE bei 82 % der Patienten in der Zulassungsstudie auf [865]. Nach der Therapie sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich. Beim Auftreten von Infektzeichen müssen unverzüglich Diagnostik und eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika oder von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren ist im ersten Chemotherapiekurs nicht erforderlich [956,957]. Beim Auftreten einer schweren symptomatischen Neutropenie ist im darauffolgenden Therapiezyklus eine Dosisreduktion oder der Einsatz prophylaktischer Maßnahmen indiziert. Die Chemotherapie beim Prostatakarzinom kann zu einer reversiblen Thrombozytopenie führen. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist in der Regel nicht erforderlich [958].
- Anämie**  
 Bei Patienten mit symptomatischer Anämie ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten indiziert. In einer aktuellen Metaanalyse wurde gezeigt, dass der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen (Epoetin alpha, Epoetin beta, Darbepoetin alpha) bei Krebspatienten zu einer

gesteigerten Mortalität während der Behandlung und zu einer Verkürzung der Überlebenszeit [959] führt. Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert  $>11\text{ g/dl}$  ist der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen nicht indiziert. Der Nutzen einer Behandlung muss sorgfältig gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden [957,960].

- **Diarrhoe**  
Die chemotherapieinduzierte Diarrhoe kann nach den gleichen Prinzipien wie die strahlentherapeutisch induzierte Diarrhoe behandelt werden (siehe Empfehlung 7.67).
- **Mucositis**  
ad 7. Die allgemeinen Empfehlungen zur Chemotherapie-induzierten Mukositis betonen den prophylaktischen Wert einer sorgfältigen Mundhygiene [961]. Beim Auftreten einer schweren Mukositis ist die Gabe von Analgetika einschl. Morphinen indiziert. Eine spezifische, evidenzbasierte Prophylaxe der Docetaxel-induzierten Mukositis gibt es nicht. Analog zu Daten der 5FU-induzierten Mukositis kann das Lutschen von Eiswürfeln empfohlen werden.
- **Neuropathie**  
Eine Polyneuropathie ist eine der Nebenwirkungen von Docetaxel. Die Toxizität ist kumulativ. Eine spezifische Prophylaxe der Docetaxel-induzierten Polyneuropathie gibt es nicht. Die Therapie ist symptomatisch.
- **Onychodystrophie/Onycholyse**  
Onychodystrophie und Onycholyse ist eine der Nebenwirkungen von Docetaxel. Diese Nebenwirkung tritt häufiger bei der wöchentlichen als bei der dreiwöchentlichen Gabe auf. In zwei kontrollierten Studien – allerdings kleiner Fallzahl – konnte für Docetaxel gezeigt werden, dass durch lokale Kälteapplikation (Hände und Füße) sowohl die Anzahl der mit Nagelveränderungen einhergehenden Ereignisse gesenkt werden kann, als auch die Zahl der Patienten mit Onycholyse vermindert werden kann [962–964].

### 7.7.2. Palliativversorgung

7.70	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>4</b>	<p>Das Ziel der Palliativtherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von belastenden Symptomen, psychosoziale Begleitung und Unterstützung bei spirituellen Fragen.</p> <p>Häufige Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom sind Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression und organbezogene Symptome (z. B. Lähmungserscheinungen und Harnverhalt).</p>	
	Expertenkonsens basierend auf [906,747]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.71	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend und frühzeitig besprochen werden.</p> <p>Hierzu gehören:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Informationen über alle verfügbaren Betreuungsangebote (Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, ambulante Hospizdienste, stationäre Hospize, spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV), Palliativdienste im Krankenhaus, Palliativstationen).</li> <li>Informationen über alle Behandlungsmethoden.</li> <li>Erstellung eines umfassenden Behandlungsplans unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen des Patienten.</li> </ol>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [937,965,966]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.72	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär und multiprofessionell erfolgen.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Dem Patienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungsteam zur Verfügung stehen (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal).	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [937,103]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.73	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen soll auf der Basis des Stufenschemas der WHO erfolgen. b. Im Rahmen der palliativen Schmerztherapie sollen auch nichtmedikamentöse physikalische (u. a. Lagerung, Lymphdrainage, aktivierende Pflege) und psychosoziale (psychologischer, ggf. seelsorgerischer Beistand) Maßnahmen erwogen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [906,965]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.74	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Körperliche und psychische Beschwerden wie Angst, Unruhe, Depression, Dyspnoe, Schwäche und Fatigue sollen regelmäßig erhoben werden und es soll eine angemessene Betreuung bzw. Behandlung erfolgen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [965,937]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zum Statement 7.70

Unter Palliativtherapie im engeren Sinne wird in der vorliegenden Leitlinie die Betreuung und Behandlung des Patienten mit symptomatischer metastasierter Erkrankung verstanden.

Das primäre Behandlungsziel bei der Palliativtherapie besteht nicht in der Verlängerung der Überlebenszeit, sondern in der Verbesserung der Lebensqualität, dies wird auch in der europäischen Leitlinie [747] betont. Die individuellen Bedürfnisse der Patienten stehen im Vordergrund. Vorrangig ist eine effektive symptomorientierte Behandlung, insbesondere auch eine effiziente Schmerzreduktion. Die Kerndokumentation für Palliativstationen 2004 zeigt, dass über 70 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bei Aufnahme an mittleren oder starken Schmerzen litten.

#### Erläuterungen zur Behandlung der tumorbedingten Harnstauung

Eine akute symptomatische Harnstauung kann zu Fieber, Sepsis, Niereninsuffizienz bis zum Nierenversagen führen. Nach Oefelein et al. [967] ist die Prognose solcher Patienten schlechter als die von Patienten ohne Harntransportstörung (mittleres Überleben 42 vs. 59 Monate). Eine Harnableitung ist aus ethischen Gründen nicht vergleichend mit einer abwartenden Strategie geprüft worden. Eine instrumentelle Harnableitung hat das Ziel, die Obstruktion zu beseitigen, um das Leben bei guter Lebensqualität zu verlängern. Die Art der Harnableitung wird in der Literatur

kontrovers diskutiert. Bei einem Vergleich zwischen innerer und äußerer Harnableitung zeigten sich bezüglich entzündlicher Komplikationen keine statistisch signifikanten Unterschiede [968]. Es existieren spezifische Kriterien für die Indikation zur perkutanen Nephrostomie bzw. zur retrograden und antegraden Stenteinlage [969]. Ursachen für eine schlechte Stentfunktion sind ein reduzierter Harnfluss, die Ureterperistaltik und Inkrustationen der seitlichen Löcher [970]. Zeichen der Fehlfunktion des Stents sind Harnstauung, Flankenschmerzen, Pyelonephritis und Kreatininerhöhung [971]. Die perkutane Nephrostomie wird als sichere und effektive Methode der Harnableitung für die Mehrzahl der Patienten mit bestehender Harnleiterobstruktion bei Prostatakarzinom genannt [972,971].

Im Hinblick auf die palliative Situation der Patienten und bei der hohen Versagerquote einer retrograden Sondierung, wegen der häufigen vom unteren Harntrakt ausgehenden Irritationen, wegen der nicht optimalen Drainage und der Migrationsgefahr des Stents wurde im Expertenkonsens entschieden, vorzugsweise eine perkutane Drainage zu empfehlen. Die zu erwartende Belästigung durch die äußere Harndrainage soll jedoch vorher jedem Patienten verdeutlicht werden [973]. Wie bei jeder therapeutischen Maßnahme und insbesondere bei invasiven Eingriffen ist für die eine oder andere Therapieoption bzw. ein abwartendes oder allein supportives Vorgehen „eine Entscheidung gemeinsam mit dem Patienten zu treffen“ (Prinzipien der Good-Clinical-Practice). Trotz der Präferenz zur perkutanen Ableitung soll auch über Alternativen aufgeklärt werden. Eine ähnliche Empfehlung findet sich bei Ganatra et Loughin [974].

Im Falle eines kastrationsresistenten Tumors müssen sich die Beteiligten klar darüber sein, dass es sich um eine terminale Situation handelt. Deshalb sollte zumindest bei bilateraler Obstruktion die Indikation zur Harnableitung nur dann gestellt werden, wenn sich der Patient in gutem Allgemeinzustand befindet und der Überlebenszeit eine höhere Bedeutung zuzuschieben ist als der Lebensqualität [975].

#### **Zu Empfehlung 7.71**

Die Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf einem Expertenkonsens. Der Patient und die Angehörigen sollen die Zeit der Palliativtherapie nach ihren Präferenzen gestalten können und dazu entsprechend ihren Wünschen umfassend beraten und aufgeklärt werden, das entspricht den Empfehlungen der NICE-Leitlinie [103] und der ACP-Leitlinie [937]. Dabei sollen bestimmte mögliche Ereignisse und der Umgang damit antizipiert und besprochen werden. Dies betrifft zum Beispiel die Beendigung von medikamentösen Therapien bei Verschlechterung des Allgemeinzustands, die Durchführung von Reanimationsmaßnahmen, die mögliche Überweisung in eine Klinik oder ein Hospiz oder die Entscheidung für eine ambulante Pflege. Dabei sollte die Möglichkeit gegeben sein, bei veränderter klinischer Situation die getroffenen Absprachen zu revidieren. Auch alternative Behandlungskonzepte sind nach Möglichkeit zu thematisieren, diese Empfehlung wurde aus der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [966] übernommen.

#### **Zu Empfehlung 7.72**

In der NICE-Leitlinie [103] wird ausgeführt, dass für die Evaluierung von Vorgaben zur Palliativtherapie keine vergleichenden Studien existieren. Die Notwendigkeit eines interdisziplinären Vorgehens wird in den vorliegenden Fallserien jedoch thematisiert. Auch in der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom [966] wird eine interdisziplinäre Behandlungsstrategie gefordert. Dies schließt eine gute Kommunikation zwischen ambulantem und stationärem Team mit ein. Den Patienten sollten spezifische

Ansprechpartner für die Schmerztherapie und für die psychosoziale Unterstützung zur Verfügung stehen.

### Zu Empfehlung 7.73

Sowohl in den Therapieempfehlungen zum Tumorschmerz [906] als auch in der hausärztlichen Leitlinie der Leitliniengruppe Hessen zur Palliativversorgung [965] wird empfohlen, die Schmerztherapie mit Analgetika nach dem Stufenschema der WHO auszurichten.

Grundlage der Therapie ist eine sorgfältige Diagnostik, dabei sind immer auch nicht tumorbedingte Schmerzursachen mit zu bedenken. Das Ausmaß einer bildgebenden Diagnostik sollte sich nach dem Krankheitsstadium und dem Allgemeinzustand des Patienten richten. Die Schmerzanamnese umfasst neben körperlichen auch soziale und psychische Aspekte. Reversible Schmerzursachen sollten behoben werden, siehe auch Erläuterungen zur Therapie der tumorbedingten Harnstauung unter Statement 7.70 und Kapitel [7.6 Therapie von Knochenmetastasen](#).

**Tabelle 25: WHO-Schema zur Schmerztherapie**

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

Zusätzlich zu diesem Stufenschema empfiehlt die WHO eine nichtinvasive, wenn möglich orale Therapie. Diese Therapie soll individuell auf den Patienten abgestimmt und nach einem festen Zeitplan gegeben werden [906].

Bezüglich weiterer Informationen wird auf die beiden Therapieempfehlungen zum Tumorschmerz und die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen [906,965].

Es ist in jedem Fall zu prüfen, welche weiteren nichtmedikamentösen Maßnahmen zu einer zusätzlichen Schmerzlinderung führen können.

### Zu Empfehlung 7.74

Die fortschreitende Tumorerkrankung bringt körperliche und ggf. psychische Schwäche sowie möglicherweise auch ein Erschöpfungssyndrom (Fatigue) mit sich. Zum Umgang mit diesen Einschränkungen infolge des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums sollen Gespräche mit den Patienten und deren Angehörigen geführt werden, die Möglichkeiten und Grenzen therapeutischer Interventionen aufzeigen und darüber hinaus auf die angemessene Alltagsgestaltung fokussieren. Reversible Ursachen körperlicher oder psychischer Beschwerden sollen diagnostiziert und angemessen behandelt werden [965].

Weitere Symptome der fortschreitenden Tumorerkrankung können ebenfalls körperlicher oder psychischer Natur sein. Art und Umfang der Beschwerden sind regelmäßig zu untersuchen und zu erfragen. Für die, der jeweiligen Situation



angemessene, Therapie wird auf die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen [965].

## 8. Rehabilitation

### 8.1. Rehabilitation nach kurativ intendierter Therapie

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten nach lokaler Therapie sollen über eine fachspezifische Rehabilitation insbesondere in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) informiert werden.	
Level of Evidence <b>1+</b> bis <b>1-</b>	Expertenkonsens basierend auf Empfehlungen 8.4, 8.5, 8.7	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

8.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>4</b>	a. Die Zielsetzung der Rehabilitation nach radikaler Prostatektomie besteht: <ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Therapie der postoperativen Funktionsstörungen, insbesondere der Harninkontinenz und erektilen Dysfunktion;</li> <li>• in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit;</li> <li>• in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und,</li> <li>• soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	b. Die Zielsetzung der Rehabilitation nach Strahlentherapie besteht: <ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Therapie der postradiogenen Funktionsstörungen, insbesondere von Funktionsstörungen von Blase und Darm und erektiler Dysfunktion;</li> <li>• in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit;</li> <li>• in der der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und,</li> <li>• soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.</li> </ul>	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Rehabilitation sollte fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	
8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die postoperative Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie soll mit Hilfe multimodaler Konzepte therapiert werden. Im Mittelpunkt des Kontinenztrainings bei Belastungsinkontinenz soll die Physiotherapie stehen. Andere Formen der Inkontinenz sollen evaluiert und ggf. entsprechend behandelt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [976–980]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	
8.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können PDE-5-Inhibitoren, Vakuumerektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) in Kombination mit physiotherapeutischem ED-Training eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Zur Therapie der erektilen Dysfunktion sollte zunächst ein PDE-5-Inhibitor eingesetzt werden. Bei Ineffektivität der PDE-5-Inhibitor-Therapie sollten intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) oder Vakuumerektionshilfesysteme unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz in Kombination mit physiotherapeutischem ED-Training erwogen werden.	
Level of Evidence ED-Training: <b>1-</b>	Physiotherapeutisches ED-Training: [981,982] Medikamentöse und Hilfsmittel-Therapie: Expertenkonsens basierend auf [983]	
	Gesamtabstimmung: a) 100 % b) 93 %	

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der Bedarf einer psychoonkologischen Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung soll geprüft und entsprechende Maßnahmen sollen ggf. angeboten werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens; siehe auch S3-Leitlinie Psychoonkologie	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 8.1 und Statement 8.2

Im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) wird das Recht auf Rehabilitationsleistungen gesetzlich geregelt. Es besteht ein gesetzlicher Anspruch auf Leistungen zur Teilhabe (§ 4) mit dem Ziel, bestehende oder drohende Behinderung, Einschränkung der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, Verschlimmerung zu verhüten, Folgen zu mildern, andere Sozialleistungen zu vermeiden/zu mindern, die Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft zu sichern oder zu erleichtern, die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern und eine möglichst selbstständige und selbstbestimmte Lebensführung zu ermöglichen.

Die Effektivität eines differenzierten multimodalen Therapiekonzepts ist für die stationäre fachspezifische uroonkologische Rehabilitation durch eine prospektive Studie belegt. Insgesamt werden sämtliche Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit, sämtliche psychosozialen Skalen des Lebensqualitätsmessinstruments QLQ-C30 der EORTC, sämtliche Inkontinenzparameter und die Beeinträchtigung durch die erektile Dysfunktion durch eine stationäre Anschlussheilbehandlung signifikant gebessert [984]. Mit ambulanten Konzepten wurde diese Wirksamkeit bislang nicht nachgewiesen. Ein randomisierter Vergleich stationärer und ambulanten Rehabilitation steht aus.

#### Zu Empfehlung 8.3

Der Arbeitskreis Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen der Akademie der Deutschen Urologen hat notwendige strukturelle Voraussetzungen (personelle, räumliche und technische Ausstattung) und Merkmale der Prozessqualität zur Durchführung urologischer Rehabilitationsmaßnahmen formuliert, um die Ergebnisqualität zu sichern [985]. Urologische Fachkompetenz ist erforderlich hinsichtlich therapeutischer Optionen und Nachbehandlungskonzepte, da postinterventionelle Funktionsstörungen und behandlungsspezifische Komplikationen einer unmittelbaren fachärztlichen Behandlung bedürfen. Da die Primärinformationen zur Krebserkrankung und den therapeutischen Optionen häufig noch im Stadium des „akuten Schocks“ erfolgen, werden sie oft nur partiell aufgenommen. In der stationären Rehabilitation haben Vorträge, Gesprächskreise, Einzelgespräche mit Ärzten, Psychologen und Sozialarbeitern auch die Aufgabe einer Nacharbeitung und Verarbeitung der Informationen im Sinne einer Konsolidierung, Einordnung, Bewertung, Erlebnisverarbeitung und Perspektivengewinnung. Gesundheitserzieherische und psychoedukative Gesichtspunkte werden nicht mit dem „erhobenen Zeigefinger“, sondern als attraktive Option, wieder selbst handelndes

Subjekt zu werden, integriert. Im Rahmen der Ermutigung zur Partizipation können auch Kontakte zu Selbsthilfegruppen vermittelt werden, mit denen vielfach eine gute Zusammenarbeit besteht. Der Informationsbedarf der Rehabilitanden im AHB-Verfahren nach radikaler Prostatektomie wird auf einer Goal Attainment Scale (von 0 = kein Informationsbedarf bis 6 = sehr starker Informationsbedarf) durch die konzertierten Maßnahmen innerhalb von drei bis vier Wochen von 3,03 auf 0,10 signifikant gesenkt [984].

#### **Zu Empfehlung 8.4**

Die postoperative Harninkontinenz mindert zunächst entscheidend die Lebensqualität der Patienten. Grundlage des Rehabilitationsprozesses ist eine funktionale und psychosoziale Diagnostik, um eine zuverlässige reproduzierbare Quantifizierung der Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen der Partizipation subjektiv und objektiv zu erreichen. Rehabilitationsspezifische Fragestellungen müssen dabei berücksichtigt werden: Inwieweit resultieren Fähigkeitsstörungen im Alltagsleben und im Beruf, welche Auswirkungen auf das Leistungsvermögen ergeben sich [986]? Ein sinnvolles Therapiekonzept zur Beseitigung der postoperativen Harninkontinenz integriert den aktuellen Wissensstand zu Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des unteren Harntrakts des Mannes [987,988]. Das spezielle physiotherapeutische Kontinenztraining sollte in Gruppen- und Einzelübungen erfolgen und dabei Komorbiditäten und Schmerzzustände berücksichtigen. Ein Cochrane Review identifiziert Evidenz moderater Qualität für den Nutzen des postoperativen Beckenbodentrainings im Vergleich zu einer Kontrollintervention ohne dasselbe nach einem Jahr (Inkontinenzraten 10% vs. 32%, RR 0.32, 95%CI 0.20 – 0.51) [978]. Eine weitere Metaanalyse (Update-Recherche 2017) poolte Studien, in denen auch primär für Frauen entwickeltes Beckenbodentraining zum Einsatz kommt, das nicht auf die männliche Anatomie übertragbar ist und findet keine Wirksamkeit eines präoperativen Beckenbodentrainings als Ergänzung zum postoperativen Training [979]. Bei höhergradiger postoperativer Inkontinenz zeigt eine blasenfunktionsstabilisierende Medikation zusätzlich zum Kontinenztraining signifikante Vorteile [989]. Bevorzugt bei drittgradiger Harninkontinenz erfolgt zusätzlich eine Elektrostimulationstherapie [990]. Eine Metaanalyse (Update-Recherche 2017) konnte keinen Vorteil einer Elektrostimulation zusätzlich zum Beckenbodentraining finden [980]. Ein Cochrane-Review analysierte verschiedene konservative Interventionen, einschließlich der oben genannten, und konnte ebenfalls keinen Vorteil hinsichtlich der Inkontinenzraten finden – unabhängig von der Therapie besserten sich die Symptome. im Zeitverlauf. Der Review identifizierte Daten aus kleinen Studien, die darauf hindeuten, dass Elektrostimulation oder externe Magnetinnervation oder Kombinationen möglicherweise effektiv sind [978]. Bei unzureichender Besserung der Harninkontinenz kommt das endoskopische Video-Biofeedback-Sphinktertraining zum Einsatz, um ein optimales Training zu gewährleisten [991]. In einer randomisierten dreiarmligen prospektiven Studie bei drittgradig inkontinenten Patienten konnte die signifikante Wirksamkeit der Elektrostimulation in Ergänzung zum Kontinenztraining in Abhängigkeit von der tatsächlichen Gerätenutzung beeindruckend bestätigt werden, wobei eine perineale Stimulation mit Oberflächenelektroden signifikante Vorteile gegenüber einer rektal applizierten Sonde aufwies [992]. Die Effektivität eines differenzierten multimodalen Therapiekonzepts ist für die stationäre fachspezifische uroonkologische Rehabilitation belegt. Insgesamt werden durch das multimodale Kontinenztraining im Rahmen einer stationären Rehabilitation sämtliche Inkontinenzparameter signifikant gebessert [984].

### Zu Empfehlung 8.5

Ein Jahr postoperativ, nach zunehmender Wiederherstellung der Kontinenz und Lebensqualität, stellt die erektile Dysfunktion das primäre die Lebensqualität mindernde Problem dar, vor allem im Hinblick auf das eigene Selbstverständnis und die partnerschaftliche Beziehung. Dabei besteht eine Diskrepanz in der Einschätzung der Versorgung von Patienten mit erektiler Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie in Deutschland durch den Urologen versus Patientenbefragung. Die Patienten sehen hier mehr Aufklärungs- und Therapiebedarf [993,994]. Während einer stationären fachspezifischen urologischen Rehabilitation besteht ein hoher Beratungs- und Behandlungsbedarf bei erektiler Dysfunktion, unabhängig von Alter und verschiedenen Morbiditätsfaktoren. In einer Studie von Otto und Dombo nahmen nahezu alle Patienten (95 %) eine Erstberatung in Form eines Fachvortrags in Anspruch. Eine individuelle sexualmedizinische Beratung erfolgte bei 68 % der Patienten, wobei davon 71 % ein Hilfsmittel testeten. Wiederum 69 % dieser Patienten erzielten eine erfolgreiche Rehabilitation bezüglich ihrer erektilen Dysfunktion [984]. Untersuchungen von Otto und Mitarbeitern zeigten bei 53 % der Patienten einen Therapiewunsch. Bei der Therapie bevorzugten 11 % die Vakuumerektionshilfe, 21 % die Schwellkörperautoinjektionstherapie und 74 % die Therapie mit einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor. Ein unzureichender Effekt wurde bei 36 % der Patienten dokumentiert, ein guter Effekt bei 54 % des eigenen Patientengutes [984].

Seit Einführung der anatomischen radikalen nervschonenden Prostatektomie konnte ein entscheidender Umbruch in der heutigen radikalen Operationstechnik eingeleitet werden. Mit diesem Operationsverfahren konnte die Inzidenz einer therapiebedingten Impotenz in spezialisierten Zentren von zuvor nahezu 100 % auf ca. 19 bis 40 % gesenkt werden. Durch die Einführung der selektiven PDE-5-Inhibitoren konnte ein Paradigmenwechsel in der Behandlung der erektilen Dysfunktion verzeichnet werden. Bei beidseitigem Erhalt der kavernösen Nervenbündel konnten 56 % der präoperativ potenten Männer ohne Hilfsmittel Geschlechtsverkehr durchführen. Addiert man die Männer, die positiv auf Phosphodiesterase-5-Inhibitoren ansprechen, werden in bis zu 90 % Erfolge erzielt [718,995-999].

Ergebnisse aus zwei kleinen randomisierten Studien (n=33 und n=52) lassen auf eine Besserung in verschiedenen Endpunkten einschließlich Wiedererlangung der Potenz durch spezielles physiotherapeutisches Training plus Elektrostimulation bzw. Biofeedback schließen [981,982]. Auf Basis dieser Hinweise spricht die Autorengruppe auch für diese oder andere Kombinationen eine schwache Empfehlung aus. Die Entscheidung darüber, welches Hilfsmittel eingesetzt wird, ist individuell und auch von internistischen Begleiterkrankungen (KHK, Hypertonie und KHK) und deren medikamentöser Therapie abhängig, was eine enge Interdisziplinarität in der Rehabilitation einfordert.

Die praktische Erprobung des Verfahrens unter urologischer Aufsicht während der stationären Rehabilitation ist wichtig. Des Weiteren besteht eine Präferenz für die medikamentöse Therapie zur Wiedergewinnung der erektilen Funktion und den zwischenzeitlichen Erhalt der Schwellkörperelastizität [984]. Frühere Studien favorisierten eine niedrige, allabendliche Dosis eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors zur Rehabilitation der erektilen Dysfunktion [1000,1001]. Nach jüngster Studienlage scheint die bedarfsweise Einnahme des Phosphodiesterase-5-Inhibitors Vardenafil in der Effektivität zumindest gleichwertig zu sein [1002,1003].

Entscheidend für die Wahl des individuell am besten geeigneten Behandlungsverfahrens ist neben der umfassenden Information über die bestehende Behandlungsoption die Möglichkeit, dieses Verfahren bis zu einem sicheren

Beherrschen praktisch erproben zu können, um die in der Langzeitbeobachtung deutlich auftretende psychische Belastungsreaktion zu verhindern [984,1004].

### **Zu Empfehlung 8.6**

Die psychosoziale Versorgung von Karzinompatienten (und deren Angehörigen) wird als wichtiger Bestandteil einer umfassenden onkologischen Behandlung erachtet. Neben der Überlebenszeit stellt die Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität von Patienten, die zum Teil krankheits- und behandlungsbedingt schwerwiegende Einschränkungen verarbeiten müssen, einen Schwerpunkt onkologischer Behandlung dar [1005,1006]. Beeinträchtigungen betreffen vor allem folgende Bereiche: körperliche Probleme (Symptome, Schmerzen, Verlust der körperlichen Integrität), Funktionsstörungen (Einschränkung der Leistungsfähigkeit, Infragestellung sozialer Rollen), Emotionales Wohlbefinden, Sexualität/Intimität, Soziale Partizipation [1007,1008].

Art und Ausmaß der individuellen Belastung sind dabei nicht nur von Krankheitsfaktoren abhängig, sondern auch von Person- und Umgebungsfaktoren wie individuellen Ressourcen, Krankheitsverarbeitungsstrategien und von dem Ausmaß an sozialer Unterstützung [1009]. Wesentlich ist die frühzeitige Diagnostik von aus Krankheit und Therapie resultierender oder gleichzeitig auftretender psychischer Störungen und deren Behandlung [1010] (siehe auch Hintergrundtext zu Empfehlung 10.6). Empfehlungen zur Ermittlung des psychoonkologischen Betreuungsbedarfs und Informationen über geeignete Instrumente finden sich in der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ ([1011], <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>).

Besonders kritische Phasen im Krankheitsverlauf sind unter anderem die Beendigung der Primärbehandlung und die darauf folgende Zeit des Wartens auf einen langfristigen Therapieerfolg [1012]. In dieser Zeit bietet die Rehabilitation Unterstützung für Prostatakarzinompatienten. Angst, vor allem Progredienzangst, Depressivität und Anpassungsstörungen sind häufige psychische Begleitsymptome einer Krebserkrankung. Dabei ist die subjektive psychische Belastung durchaus unabhängig vom objektiven Befund [1013].

Das frühzeitige Erkennen psychischer Störungen in der onkologischen Versorgung und die Bereitstellung eines breitgefächerten und niedrighschwelligen psychosozialen Unterstützungsangebots ist von besonderer Bedeutung, weil co-morbide psychische Störungen bei Krebspatienten nicht nur deren Behandlung erschweren, sondern sich auch nachteilig auf die Compliance auswirken und zu schlechteren medizinischen Behandlungsergebnissen führen [1014]. Ein solches Angebot kann während der Rehabilitation ermöglicht werden [1015] und stellt möglicherweise aufgrund der Heimatferne und der dadurch geringer erlebten Kontrolle innerhalb des sozialen Umfeldes eine niederschwellige, die männliche Rolle weniger bedrohende und daher leichter zu akzeptierende soziale Unterstützung für betroffene Patienten dar. Für Prostatakarzinompatienten kann eine solche psychosoziale Unterstützung, die mit einer sexualtherapeutischen Beratung verknüpft ist, eine wesentliche Hilfe zur Krankheitsverarbeitung darstellen [1016,1017].

Eine Metaanalyse psychoonkologischer Studien zeigt, dass psychoonkologische Interventionen psychische Belastungen reduzieren und positive Effekte u. a. auf Angst, Depressionen, Hilflosigkeit, Schmerzen, berufliche Beeinträchtigung, körperliche und soziale Aktivitäten sowie die Lebensqualität haben (siehe [1010]). Darüber hinaus weist eine Studie von Küchler et al. einen Vorteil bei der Überlebenszeit von

Karzinompatienten durch ein psychotherapeutisches Unterstützungsprogramm während ihrer Akutbehandlung nach [1018].

Die stationäre Rehabilitation ermöglicht für Prostatakarzinompatienten eine frühzeitige Bereitstellung psychoonkologischer Unterstützung, die im ambulanten Bereich wohnortnah aufgrund fehlender Kapazität und langer Wartezeiten nur selten gewährleistet ist [1019].



## 8.2. Rehabilitation für Patienten unter Hormonentzugstherapie

8.7	Evidenzbasiertes Statement	neu 2018
Level of Evidence <b>4</b>	Die Zielsetzung der Rehabilitation während Hormonentzugstherapie besteht <ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Therapie der Nebenwirkungen;</li> <li>• im Erhalt bzw. in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit;</li> <li>• im Erhalt bzw. in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und,</li> <li>• soweit der Patient noch im Berufsleben steht, im Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.</li> </ul>	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

8.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten unter Hormonentzugstherapie sollen rehabilitative Maßnahmen empfohlen werden, die Elemente der Bewegungstherapie enthalten.	
Level of Evidence <b>1(+/-)</b>	Literatur: [1020-1022]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Statement 8.7 und Empfehlung 8.8

Auch während einer Hormonentzugstherapie können rehabilitative Maßnahmen indiziert sein. Die Zielsetzung für diese Patienten entspricht im Wesentlichen denen nach Prostatektomie und Strahlentherapie und umfasst außerdem die gezielte Behandlung der spezifischen Nebenwirkungen der Tumorthherapie mittels Androgendeprivation (siehe [Tabelle 23](#)).

Ziele einer medizinischen Trainings-/ Bewegungstherapie sind hier die Vermeidung bzw. Ver-ringerung einer Fatigue, die Verbesserung der Körperkomposition (Fett-, Muskel-, Knochen-masse), die psychische Stabilisierung und damit eine Verbesserung der Lebensqualität unter Rücksichtnahme auf die jeweils bestehenden Einschränkungen und tumorbedingten Läsionen der Patienten.

Die Evidenz zur Effektivität eines funktionsorientierten Trainingsprogramms auf die physische und psychische Leistungsfähigkeit der Patienten nach und während einer Androgendeprivation, nach Strahlentherapie sowie bei bestehender metastasierter Erkrankung bei Prostatakarzinom ist bislang schwach (heterogene Studien, geringe Stichprobengrößen). Dennoch ist in anderen Kontexten belegt, dass körperliche Aktivität in jedweder Form einen positiven Einfluss auf die sowohl physische als auch psychische Verfassung und damit auf die bekannten Folgen der

Hormonenzugstherapie sowie auf die Lebensqualität hat. Die drei aktuellsten Übersichtsarbeiten auf der Basis randomisierter Studien zeigen bei eingeschränkter methodischer Qualität der eingeschlossenen Studien konsistent signifikante Verbesserungen in den Endpunkten Fatigue und Lebensqualität [1020–1022].

## 8.3. Rehabilitation für Patienten in der Palliativsituation

8.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	Auch in der nicht-kurativen Situation sollten rehabilitative Maßnahmen symptomorientiert empfohlen werden.	
Gesamtabstimmung: 90 %		

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 8.9

Die Erläuterungen zu den vorangegangenen Empfehlungen legen nahe, dass rehabilitative Maßnahmen nicht nur zur Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit vor der Erkrankung helfen, sondern auch für den Umgang mit einer nicht-heilbaren Erkrankung hilfreich sein können. Obgleich bislang keine Evidenz zum Nutzen rehabilitativer Maßnahmen in der palliativen Situation vorliegt, sollten auch diesen Patienten unter Berücksichtigung der individuellen Symptome entsprechende Verfahren empfohlen werden.

## 9. Nachsorge

### 9.1. Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Asymptomatische Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie sollen innerhalb von zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine Nachsorgeuntersuchung erhalten.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Bei asymptomatischen Patienten sollten die Untersuchungen innerhalb der ersten zwei Jahre vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und vom 5. Jahr an in jährlichen Intervallen wiederholt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [191,103,747]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

9.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [191,103,747]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

9.3	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence <b>4</b>	Bei Patienten ohne biochemisches Rezidiv ist die DRU in der Nachsorge des Prostatakarzinoms nicht routinemäßig indiziert.	
	Expertenkonsens basierend auf [191,103]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bildgebende Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/oder Symptome bestehen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [747]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 9.1

Die Nachsorge ist integraler Bestandteil ärztlicher Fürsorge im Rahmen der Therapie: Deckung von Gesprächsbedarf des Patienten, Aufklärung und Führung des Patienten auf der einen Seite, auf der anderen Entdeckung eines Rezidivs in behandelbarem Stadium.

Dabei hat der PSA-Wert für das Therapiemonitoring eine hervorragende Bedeutung. Nach lokaler Therapie sollte ein Basiswert innerhalb von sechs bis zwölf Wochen ermittelt werden, um weitere therapeutische Konsequenzen z. B. aus einem fehlenden PSA-Abfall nach radikaler Prostatektomie zu ziehen.

#### Zu Empfehlung 9.2

Die Diagnostik eines Rezidivs erfolgt primär durch den Nachweis eines PSA-Anstiegs, d. h. biochemisch. Ein PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie oder kurativ intendierter Radiotherapie kann entweder durch ein Lokalrezidiv oder durch Metastasen bedingt sein. Die Lokalisation des Rezidivs ist nur dann von entscheidender Bedeutung, wenn eine lokale Rezidivtherapie für den Patienten in Frage kommt. Scheidet diese wegen eines hohen Komplikationsrisikos, gravierenden Begleiterkrankungen oder der Ablehnung des Patienten zu dieser Maßnahme aus, ist wegen der fehlenden Konsequenz keine Diagnostik notwendig. Im weiteren Krankheitsverlauf sollten Untersuchungen symptomorientiert erfolgen.

#### Zu Empfehlung 9.3

Eine DRU hat einen Stellenwert in der Entdeckung und im Staging des Prostatakarzinoms. Dagegen ist die Methode in der Nachsorge nach radikaler Prostatektomie und radikaler Radiotherapie (perkutan und/oder Brachytherapie) überflüssig, da ein Rezidiv durch PSA-Anstieg weitaus früher und zuverlässiger anzeigt wird als durch die DRU. Deshalb sollen regelmäßige PSA-Kontrollen durchgeführt werden, um Rezidive auszuschließen. Regelmäßige DRU sollten auf Patienten mit Tumoren beschränkt werden, die kein PSA sezernieren [1023].

#### Zu Empfehlung 9.4

Bei einem biochemischen Rezidiv können verschiedene bildgebende Verfahren mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zur Sicherung eines Lokalrezidivs eingesetzt werden. Konventionelle Verfahren wie CT und TRUS sind nur selten in der Lage, mit ausreichender diagnostischer Genauigkeit Rezidive zu lokalisieren.

Aussagekräftiger ist die MRT (insbesondere mit endorektaler Spule), ergänzt durch die Magnetresonanztomographie, da diese die extrakapsuläre Tumorausbreitung und Samenblaseninfiltration exzellent darstellen kann. Sie scheint deshalb die Methode der Wahl in der Diagnostik des Rezidivs zu sein [223]. Zur Planung einer Salvagetherapie ist nach verschiedenen Publikationen die dynamische kontrastmittelgestützte MRT im Vergleich zur T2-Gewichtung besser in der Detektion und Lokalisation des Rezidivs in der peripheren Zone nach perkutaner Bestrahlung [1024].

Eine Rezidivtherapie ist umso erfolgreicher, je niedriger der ansteigende PSA-Wert ist. Da die Aussagekraft aller bildgebenden Verfahren von der Tumorgröße abhängig ist, ist diese bei relativ niedrigen PSA-Werten bzw. frühen Rezidiven limitiert (siehe auch Kapitel [5.3 Staging](#)).

## 9.2. Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom

9.5	Evidenzbasiertes Statement/Empfehlung	geprüft 2018
<b>Statement</b>	Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen.	
Level of Evidence Statement: <b>3</b> Empfehlung: <b>4</b>	Literatur Statement: [1025–1027] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zur Empfehlung 9.5

Die Symptome des Testosteronmangels sind im Rahmen der verschiedenen Erkrankungen des Formenkreises des Hypogonadismus wohl bekannt. Urologen kennen auch die Effekte des Testosteronmangels als iatrogene Erkrankung im Rahmen der Androgenentzugstherapie zur Behandlung des PCa. So wurde festgestellt, dass die im Rahmen einer Therapie mit GnRH-Agonisten erreichten Testosteronwerte im Kastrationsbereich zu schwerer Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko [1028], zu einer erhöhten Inzidenz von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen [1029] und zu einer erhöhten Mortalität durch Herzinfarkte [1030] führt. In einer Übersichtsarbeit kommen Pinthus et al. (2006) [1031] zu folgendem Schluss: „Cardiovascular disease is the most common cause of death in men with prostate carcinoma, more often than the malignancy itself“. Epidemiologische Untersuchungen an Patienten mit Klinefelter-Syndrom, die ab Beginn der dritten Lebensdekade meist einen Testosteronmangel aufweisen, zeigen eine erhöhte generelle Morbidität und Mortalität dieser Männer gegenüber der Normalbevölkerung [1032,1033].

Diese objektivierbaren Befunde und der Leidensdruck der vielen unter dem Testosteronmangel leidenden Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms behandelt

werden, werfen die Frage auf, ob PCa-Patienten nach erfolgreicher Therapie des Karzinoms mit kurativer Intention mit Testosteron substituiert werden können.

Vor diesem Hintergrund haben Therapeuten in Einzelfällen nach erfolgreicher Therapie eines PCa (z. B. durch Kastration) und einem angemessenen rezidivfreien Intervall mit einer Behandlung mit Testosteron begonnen. Es liegen dazu drei publizierte Fallserien vor: Kaufman und Graydon (2004) [1027] berichten über sieben hypogonadale Patienten nach kurativer radikaler Prostatektomie, bei denen es unter Testosterontherapie nicht zu einem Rezidiv des PCa kam. Agarwal und Oefelein (2005) [1026] beschreiben zehn weitere derartige Patienten und Sarosdy (2007) [1025] berichtet von 31 PCa-Patienten, die 4,5 (0,5-8,5) Jahre nach Brachytherapie ohne Rückfall mit Testosteron behandelt wurden. Es wird nicht mitgeteilt, für wie lange die Testosteronsubstitution angewandt wurde. Die beschriebenen Fallserien können jedoch sowohl wegen ihrer Fallzahl als auch aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht die Evidenz liefern, dass eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie unschädlich sei.

Die Autoren dieser Leitlinie sehen die Notwendigkeit für eine Stellungnahme zur Testosteronsubstitution bei klinisch schwer symptomatischen Patienten mit nachgewiesenem Testosteronmangel nach kurativer Therapie eines Prostatakarzinoms. Da die Testosteronsubstitution für diese Patienten eine Reduktion von Symptomen und Risiken des Testosteronmangels und auch eine erhebliche Steigerung der Lebensqualität ermöglichen kann, sollte ihr Einsatz bei diesem Patientenkollektiv nicht kategorisch ausgeschlossen werden. Aufgrund der unzureichenden Evidenz bezüglich des Auftretens von Rezidiven unter der Therapie sowie bei fehlender Zulassung von Testosteron bei Patienten mit einem PCa soll jedoch auf eine ausführliche Aufklärung und eine engmaschige Überwachung besonders geachtet werden.

## 9.3. Follow-up unter hormonablativer Therapie

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Im Rahmen drei- bis sechsmonatiger Kontrolluntersuchungen unter hormonablativer Therapie sollten eine Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Werts eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [747]	
Gesamtabstimmung: 100 %		

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Über zusätzliche Labordiagnostik (z. B. Hämoglobin-, AP-Bestimmung) sollte individuell und in Abhängigkeit von der klinischen Situation und Symptomatik entschieden werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [191]	
Gesamtabstimmung: 97 %		

9.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Über Bildgebung zur Verlaufskontrolle soll in Abhängigkeit von Symptomatik und möglichen therapeutischen Konsequenzen entschieden werden. Bei fehlender Symptomatik ist eine bildgebende Diagnostik nicht erforderlich.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [191]	
Gesamtabstimmung: 97 %		

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 9.6 und 9.7

Um ein Ansprechen der Hormondeprivation zu beurteilen, ist eine regelmäßige Kontrolle erforderlich. Die Anamnese und Untersuchung dienen sowohl der Evaluation des klinischen Befundes als auch der Diagnose möglicher Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie (zu UAW der hormonablativen Therapie und deren Therapie siehe [Tabelle 23](#) in Kapitel [7.7](#) „Supportiv- und Palliativtherapie“). Nebenwirkungen können so früh erkannt und therapiert werden.

Ein dreimonatiges Untersuchungsintervall hat sich bewährt, dieses kann individuell auch verändert werden. Für die weitere Verlaufsbeobachtung ist die Bestimmung des PSA-Nadirs von Bedeutung [191,747].

Wichtig sind in jedem Fall die Erhebung der aktuellen Anamnese zur Feststellung neuer oder von Veränderungen bestehender Symptome (z. B. Knochenschmerzen). Darüber hinaus ist die Erhebung des körperlichen Status (z. B. Hautkolorit, Gewichtsveränderungen) notwendig.

Die digital-rektale Untersuchung ist bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom unter Umständen sinnvoll. Ansonsten ist eine digital-rektale Untersuchung bei Patienten unter hormonablativer Therapie nicht immer notwendig, sondern symptomorientiert vorzunehmen. In jedem Fall erforderlich ist die Kontrolle des PSA-Werts, um das Ansprechen auf die hormonablative Therapie und die weitere Wirksamkeit dieser Maßnahme zu kontrollieren. Ergänzend kann eine Bestimmung des Serumtestosteronwertes bei Nichtansprechen notwendig sein.

Bei stabiler Erkrankung nach verifizierter wirksamer Einleitung der hormonablativen Therapie kann besonders in der Frühphase dieser Erkrankungsphase die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen auch reduziert werden, sollte aber mindestens zweimal jährlich erfolgen. Andere routinemäßig in der Nachsorge durchgeführten Laboruntersuchungen haben keinen gesicherten diagnostischen oder therapeutisch relevanten Effekt [191,1034].

In der Nachsorge unter hormonablativer Therapie sollte im Falle eines nicht zufriedenstellenden Ansprechens des PSA-Werts der Testosteronspiegel bestimmt werden, um das Erreichen eines Kastrationsspiegels zu überprüfen.

Bei palliativer Anwendung einer systemischen Therapie können zusätzliche Laborparameter Aufschluss geben über:

- Anämie (Hämoglobinbestimmung);
- Knochenmarksreserve, v. a. im Falle einer Hormonresistenz (Thrombo- und Leukozyten);
- Nierenfunktionsstörung (Kreatinin und Harnstoff);
- Hypercalciämie (Serumkalzium), v. a. bei Vorliegen von Knochenmetastasen.

### **Zu Empfehlung 9.8**

Die Anwendung von Bildgebung (wie Knochenszintigraphie, CT, MRT, Röntgen) soll nicht routinemäßig erfolgen. Den Patienten sollen nicht erforderliche Untersuchungen erspart bleiben. Die Indikation zur Anwendung von Bildgebung soll gezielt mit einer konkreten Fragestellung vorgenommen werden und nur dann zur Anwendung kommen, wenn therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind. Die Anwendung von Bildgebung für eine reine Verlaufskontrolle ist in diesem Krankheitsstadium nicht sinnvoll. Indikationen zur Bildgebung sind Änderungen des klinischen Zustandes (Symptomzunahme, Änderung des Allgemeinzustandes) und/oder neu aufgetretene Symptome, die unter Umständen weitere Behandlungen erfordern können (z. B. starke, lokalisierte Knochenschmerzen).



## 10. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität

### 10.1. Aufklärung und Beratung

10.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Dem Patienten soll angeboten werden, seine Partnerin/seinen Partner an Aufklärungs- und Beratungsgesprächen teilhaben zu lassen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [103,1035-1038]	
Gesamtabstimmung: 100 %		

10.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im ärztlichen Gespräch soll der Patient über alle in dieser Leitlinie beschriebenen relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf sein körperliches Erscheinungsbild, sein Sexualleben (Impotenz), seine Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des männlichen Selbstverständnisses (Selbstbild) eingegangen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [103,1035,1016,1039-1041]	
Gesamtabstimmung: 97 %		

10.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste des Patienten eruiert und berücksichtigt werden. Wenn ein Patient dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [103,1035,1016,1039-1041]	
Gesamtabstimmung: 100 %		

<b>10.4</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der Patient soll auf die evidenzbasierten Patientenleitlinien zum Prostatakarzinom hingewiesen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [103,1035,1039,1040,1042]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>10.5</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Der Patient soll durch ebenso qualifizierte wie allgemeinverständliche Informationen zur Therapieentscheidung befähigt werden.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zusammenfassung der Evidenzlage

Die Publikationen zum Stellenwert der Erfassung von Lebensqualität, Einbindung von psychoonkologischer Betreuung und von Selbsthilfe sind vorwiegend nicht als randomisierte Studien durchgeführt worden. Die Aussagen sind daher zumeist als Expertenkonsens formuliert.

#### Zu Empfehlung 10.1

Letztlich entscheidet der Patient selbst darüber, ob und welche Informationen über den persönlichen Gesundheitszustand an Dritte weitergegeben werden sollen. Aufgrund der Tatsache, dass die Mehrzahl der Therapieoptionen zu einer Einschränkung von sexueller Aktivität und auch zu einer Veränderung des körperlichen Erscheinungsbildes führen kann, haben Diagnose und Therapie eines Prostatakarzinoms Konsequenzen für die Partnerschaft. Zudem ist bekannt, dass Partnerinnen/Partner von PCa-Patienten ebenfalls ein starkes Informationsbedürfnis haben [1035] und z. T. stärker unter der Diagnose leiden als die Patienten selbst [1038,103]. Partner kennen die Probleme und mögliche Verarbeitungsmechanismen der Patienten gut [1036] und treiben z. T. den physischen und psychischen Problemlösungsprozess aktiver voran als die Betroffenen selbst [1037]. Hinzu kommt die allgemeine Tatsache, dass der Schock der Diagnose und die Vielzahl von neuen Eindrücken eine Informationsaufnahme beim Patienten behindert und ein anwesender Partner dies möglicherweise kompensieren kann.

#### Zu Empfehlungen 10.2 - 10.5

Die Aufklärung gehört zu den Basisprinzipien der *Good-Clinical-Practice-Grundsätze*. Patienten mit Prostatakarzinom haben ein ausgeprägtes Informationsbedürfnis und versuchen aktiv Informationen über ihre Erkrankung und mögliche Therapieoptionen zu sammeln [1035]. Die Informationsbedürfnisse variieren dabei sehr stark von Patient

zu Patient [1016,1039], so dass eine den Bedürfnissen angepasste Information angestrebt werden sollte.

Die Vermittlung von Behandlungsnutzen und -risiken durch den Arzt soll den Patienten bei der Entscheidungsfindung unterstützen. Als Nutzen und Risiken sollen dabei vorrangig die Auswirkungen einer Maßnahme auf Lebenszeit und Lebensqualität des Patienten beschrieben werden (Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte). Die Darstellung von Wahrscheinlichkeiten sollte in absoluten Zahlen erfolgen: „Jeder zehnte Patient“ oder „zehn von hundert Patienten“ statt 10 %. Die Bezugsgrößen sollten klar genannt werden. Die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, damit ein Patient von der Behandlung profitiert (number needed to treat = NNT) ist eine patientenverständliche Darstellung, das relative Risiko und die relative Risikoreduktion sind hingegen schwer nachvollziehbar und sollten vermieden werden.

Nach Untersuchungen von Crawford und Mitarbeitern sind für PCa-Patienten Informationen über die Erhaltung der Lebensqualität (45 %), Lebensverlängerung (29 %) und Krankheitsverlangsamung (13 %) die wichtigsten Aufklärungsinhalte [1040].

Weitere wichtige Informationen für Männer mit Prostatakarzinom können sein:

- basale anatomische und pathologische Fakten, die es den Patienten und ihren Angehörigen ermöglichen, das Krankheitsbild und dessen klinische Implikationen zu verstehen;
- Ziele, Risiken und mögliche Konsequenzen diagnostischer Maßnahmen;
- mögliche Krankheitsfolgen und Progressionsrisiko;
- Therapieoptionen inklusive Angaben zu Effekt auf Überleben und Symptome, Nutzen und Risiken, Kurz- und Langzeittoxizität, Unsicherheiten in der Datenlage;
- Argumente für und wider eine sofortige oder verzögerte lokale Therapie;
- Auswirkungen der Therapie auf Lebensqualität und Partnerschaft;
- Begründung für Therapieoptionen, die nicht in Frage kommen;
- Informationen über Ansprechpartner in Urologie, Onkologie, Strahlentherapie, Palliativtherapie u. a.;
- weitere Informationsquellen, Möglichkeiten zur Selbsthilfe und Unterstützungsangebote. (aus [103])

Untersuchungen zeigen, dass die behandelnden Ärzte häufig die funktionellen Einschränkungen und Symptomausprägungen anders einschätzen als ihre Patienten [1041]. Das individuelle Patientenfeedback ist für das Gelingen der Aufklärung entscheidend [1039].

### **Zu Empfehlung 10.3**

Individualisierte Aufklärungen, die sich am Informationsbedürfnis und den Präferenzen des einzelnen Patienten orientieren, erlauben den Patienten einen aktiveren Part im therapeutischen Entscheidungsprozess und vermindern so den psychologischen Distress [1042]. Zu diesen Ergebnissen kam eine Studie von Davison et al. 2003 [1042], in der Patienten die Gelegenheit hatten, ihr Informationsbedürfnis und ihre Präferenzen computergesteuert zu ermitteln und zum Aufklärungsgespräch mitzubringen. Untersuchungen von Fischer und Mitarbeitern [1043] deuten darauf hin, dass jüngere Patienten stärker in Entscheidungen eingebunden werden möchten und höhere Anforderungen an Aufklärung und Entscheidungsfindung stellen [1043].

### **Zu Empfehlung 10.4**

Von Patienten als wichtig erachtete und gewünschte Aufklärungsinhalte unterliegen starken interindividuellen Unterschieden, so dass die Erstellung eines Standardaufklärungskatalogs nicht sinnvoll erscheint [1035,1039]. Es ist daher auch wahrscheinlich, dass im Aufklärungsgespräch nicht alle für den Patienten wichtigen Inhalte zur Sprache kommen. Crawford und Mitarbeiter befragten in einer größeren Analyse Patienten und Urologen zum Aufklärungsgespräch. Während nach dem Eindruck der befragten Urologen bei allen Aufklärungsgesprächen (100 %) die bedeutsamsten Themen besprochen wurden (Therapieoptionen, Watchful-Waiting (WW), Lebenserwartung, Patientenpräferenzen, Kosten, Einschränkung der Sexualfunktion), hatten nur 20 % der aufgeklärten Patienten diesen Eindruck [1040]. Der Verweis auf andere Informationsquellen stellt eine Möglichkeit dar, über das ärztliche Aufklärungsgespräch hinaus Informationen zu erhalten. Die evidenzbasierten Patientenleitlinien werden von Autoren der vorliegenden ärztlichen Leitlinie in Zusammenarbeit mit Patientenvertretern erstellt und orientieren sich an deren Inhalt. Das unabhängige Patienteninformationsportal <http://www.patienten-information.de> wird von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung betrieben und ermöglicht sowohl einen Überblick über zahlreiche Patienteninformationen zum Thema als auch eine transparente Qualitätsbewertung der Informationen, so dass der Patient sich über die Seriosität und Zuverlässigkeit der angebotenen Informationen selbst ein Bild machen kann.

## 10.2. Psychosoziale Unterstützung

<b>10.6</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>spezifiziert 2018</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Standardisierte Fragebögen ermöglichen die Erfassung und Quantifizierung der Lebensqualität.	
	Expertenkonsens basierend auf [103,1016,1044-1046,1037]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	
<b>10.7</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
<b>EK</b>	Dem Patienten sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden (siehe S3-Leitlinie Psychoonkologie).	
	Gesamtabstimmung: 97 %	
<b>10.8</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der Patient soll auf die Möglichkeit hingewiesen werden, sich mit einer Selbsthilfegruppe in Verbindung zu setzen. Die Internetseite des Bundesverbandes Prostatakrebs-Selbsthilfe <a href="https://www.prostatakrebs-bps.de/">https://www.prostatakrebs-bps.de/</a> enthält die Adressen aller bundesdeutschen Prostatakrebs-Selbsthilfegruppen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens basierend auf [1040,1047]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu Statement 10.6 und Empfehlung 10.7

Primäre Zielsetzung der psychoonkologischen Diagnostik ist das frühzeitige Erkennen psychischer, familiärer und sozialer Belastungen, psychischer und psychosomatischer Symptome und der Krankheitsverarbeitung insbesondere in Hinblick auf die Folgen der Krebserkrankung und der Behandlungsmaßnahmen. Die psychoonkologische Diagnostik stellt neben der Art der Belastung auch deren Schweregrad, den Zeitpunkt des Auftretens sowie den Verlauf der Belastung fest. Sie zielt auch auf die Erfassung individueller und sozialer Ressourcen und der Lebensqualität wie auch auf die Erfassung der subjektiven Behandlungsbedürftigkeit und die Behandlungsmotivation.

#### Lebensqualität und deren Erfassung

Psychosoziale Belastungen, Symptome und Funktionseinschränkungen werden unter dem Konzept der Lebensqualität zusammengefasst [1048]. Das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfasst ein breites Spektrum von Aspekten wie körperliche Beschwerden, funktionelle Fähigkeiten, Aktivitäten, familiäres

Wohlbefinden, seelisches Wohlbefinden, Behandlungszufriedenheit, Sexualität/Körperbild, soziale Funktion und Zufriedenheit [1049]. Nach heutigem Verständnis ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein multidimensionales subjektives und dynamisches Konstrukt [1050] mit mindestens drei Dimensionen: körperliche Funktionen/Symptome, psychische und geistige Funktionen sowie soziale Funktionen. In den medizinischen Wissenschaften wird Lebensqualität definiert als das Handlungsvermögen und das subjektive Wohlbefinden im somatischen, im psychischen und im sozialen Bereich [1051]. Die Zielgröße Lebensqualität rückt bei der Beurteilung therapeutischer Maßnahmen in der Medizin immer mehr in den Vordergrund und kann die Aussagekraft klinischer Studien über traditionelle klinische Endpunkte hinaus um komplexe und patientenrelevante Endpunkte erweitern [1051,1052,1050]. Ein Großteil der Patienten mit einem Prostatakarzinom wird im höheren Lebensalter diagnostiziert. Für diese Patienten kann die Lebensqualität sogar eine höhere Bedeutung erlangen als klassische „harte“ Endpunkte wie z. B. die reine Überlebenszeit.

### **Messinstrumente**

In der Erfassung der Lebensqualität werden die Patienten mit Hilfe von standardisierten Fragebögen zu verschiedenen Symptomen, Beschwerden oder subjektiven Einschränkungen der Funktionalität befragt. Zur Beurteilung der funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität werden im Rahmen der Qualitätsanalyse und in klinischen Studien verstärkt patientenbezogene Daten durch standardisierte und validierte Fragebögen erhoben. Die von Patientenseite erhaltenen Daten (Patient reported outcome measures) werden dabei zur nationalen und internationalen Ergebnismessung verwendet. Aus diesem Grund ist 2012 das gemeinnützige „International Consortium for Health Outcomes Measurement“ (ICHOM) gegründet worden (<http://www.ichom.org>). Bezogen auf das lokalisierte Prostatakarzinom existiert hier ein bereits etabliertes Datenset, welches zur Ergebnismessung eingesetzt werden kann [1053].

Kernstück der Ergebnismessung bildet hierbei der „Expanded Prostate Cancer Index Composite“ in der 26 Fragen-Version (EPIC-26) [1054]. Die Grundlage des EPIC war der UCLA-Prostate Cancer Index (PCI), der bereits 1995 erstellt wurde. Dieser wurde erweitert und zum universell einsetzbaren Fragebogen für alle Behandlungsmodalitäten des Prostatakarzinoms umgearbeitet und validiert. Es werden dabei folgende Domänen abgefragt:

- Kontinenz
- Irritative/Obstruktive Symptome
- Darmfunktion
- Sexualfunktion
- Hormonelle Symptome

Mittels des EPIC-26 als Teil des ICHOM Standard Sets wird eine Vergleichsmöglichkeit hinsichtlich der kurativen Erfolge der jeweiligen Therapien und der Effekt auf die Gesundheit und Lebensqualität der Patienten geschaffen [1055]. Im Rahmen der Zertifizierung von Prostatakrebszentren wird sowohl von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) als auch vom Dachverband der Prostatazentren Deutschlands (<http://www.dvpz.de>) die Verwendung des ICHOM Standard Sets empfohlen.

Häufig wird auf europäischer Ebene ebenfalls das modulare Messkonzept der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC,

<http://groups.eortc.be/qol/>) verwendet. Hierbei erfolgt in der Regel eine Basiserhebung über einen Kernfragebogen (EORTC QIQ C30) [1056], der die Lebensqualität differenziert und multidimensional erfasst. Spezifische Probleme bei verschiedenen Diagnosegruppen, besonderen Behandlungsformen oder die Vertiefung bestimmter Symptome oder anderer Teilaspekte der Lebensqualität werden über Module erfasst, für Prostatakarzinom das Modul PR-25 [1057] zur Verfügung. Das amerikanische Pendant zum EORTC ist das FACIT-Instrumentarium (<http://www.facit.org/>), bestehend aus dem Kernbogen FACT-G und Prostatakarzinom-Modul FACT-P.

### **Methodische Aspekte**

Alle genannten Fragebögen haben einen aufwendigen Entwicklungsprozess durchlaufen. Die Messgütekriterien Reliabilität, Validität und Sensitivität wurden in psychometrischen Studien überprüft. EPIC-26, EORTC und FACT finden auch vielfach in internationalen Multicenterstudien Verwendung. Dies ist möglich, da die Bögen (vom englischen Original ausgehend) in mehrere dutzend Sprachen übersetzt wurden. Das Übersetzungsverfahren ist an definierte methodische Standards gebunden und folgt einem Forward-Backward-Format [1058,1059].

### **Anwendungsperspektiven**

Bei der Entwicklung von Fragebögen zur Lebensqualität stand deren Einsatz in klinischen Studien im Vordergrund. Durch computergestützte Verfahren in der Lebensqualitätserfassung ergeben sich neue Möglichkeiten des Einsatzes auch in der klinischen Routine. Eine konsequente Nutzung dieser Möglichkeit wird zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse des lokalisierten Prostatakarzinoms beitragen.

### **Psychosoziale Probleme**

Psychosoziale Probleme sind unter Prostatakarzinompatienten häufig [1044]. Nach Untersuchungen von Steginga et al. (2000) hat ein Drittel der Prostatakarzinom-Patienten ein mäßig bis stark ausgeprägtes Hilfsbedürfnis bezüglich psychologischer und sexueller Probleme sowie im Hinblick auf die Orientierung im Gesundheitssystem und bezüglich Gesundheitsinformationen.

Prostatakarzinom-Patienten neigen dazu, Beschwerden zu verschweigen oder nicht deren volles Ausmaß zu berichten [1037]. Dies resultiert aus dem Wunsch nach der Fortführung eines „normalen Lebens“, aus Angst vor Stigmatisierung und Hilfsbedürftigkeit und aus der Sorge, das soziale Umfeld zu belasten [1046]. Dieser Tendenz zur Vermeidung „aktiver Copingstrategien“ kann durch eine aktive Nachfrage begegnet werden. Roesch et al. (2005) konnten zeigen, dass ein „aktives Coping“ positive psychische und physische Effekte hat und ein günstiger prognostischer Marker für die Rückkehr zur normalen Alltagsaktivität ist [1045].

Detaillierte Empfehlungen sowie Hintergrundinformationen zur psychoonkologischen Begleitung und Betreuung der Patienten finden sich in der S3 Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [1011], <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>.

### **Zu Empfehlung 10.7**

Die Krebsdiagnose und damit verbundene Ängste betreffen nicht nur den Patienten, sondern ganz besonders die unmittelbare Partnerin/den unmittelbaren Partner. Zu

diesen generell für alle Krebserkrankungen geltenden Problemen kommen beim Prostatakarzinom spezifische Schwierigkeiten in Form von sexuellen Störungen, Veränderung des körperlichen Erscheinungsbildes, Harn- und Stuhlinkontinenz hinzu, die eine schwere Belastung der Beziehung nach sich ziehen können (siehe oben). Es ist daher wünschenswert, mögliche aufkommende Probleme auch bei der Partnerin/ dem Partner aufzufangen und entsprechende therapeutische Interventionen anzubieten (für detaillierte Empfehlungen und Informationen siehe ebenfalls [1011], <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>).

#### **Zu Empfehlung 10.8**

Neben den eigenen Erfahrungen von Patienten konnten Gray et al. [1047] in qualitativen Studien nachweisen, dass die Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe die Kenntnisse über Erkrankung und Therapien verbessern, das Gespräch über schwierige Themen ermöglicht, die persönliche und soziale Aktivität und die Fähigkeit verbessert, mit der Familie über die Erkrankung zu sprechen bzw. sie in den Verarbeitungsprozess einzubeziehen.

85 bis 90 % der Patienten sehen Selbsthilfegruppen für Information und emotionale Unterstützung als wichtig an [1040].



# 11. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>). Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Prostatakarzinom 2018, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie Prostatakarzinom, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Prostatakrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport [2] dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden vier neue Qualitätsindikatoren (QI) angenommen und ein bestehender QI wegen vollständiger Umsetzung in den zertifizierten Prostatakrebszentren gestrichen, so dass das finale Set aus 13 QI (QI 6 unbesetzt) besteht.

**Tabelle 26: Qualitätsindikatoren**

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Die Qualitätsindikatoren 2 bis 5, 7, 9, 10, 12, 13 und 14 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 06/2021).

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 1: Befundbericht Stanzbiopsie (modifiziert 2021)</b>		
<p><b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit Befundbericht mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalisation und Anzahl Karzinom-positiver Gewebeproben im Verhältnis zu den entnommenen Stanzten.</li> <li>• Semiquantitative Abschätzung der Tumorausdehnung (in Prozent und/oder mm)</li> <li>• Gleason- Score gemäß ISUP 2014 und WHO 2016</li> </ul>	<p>Empfehlung 5.42 Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben.</li> <li>• Semiquantitative Abschätzung der Tumorausdehnung (in Prozent und/oder mm)</li> <li>• Gleason- Score gemäß ISUP 2014 und WHO 2016.</li> <li>• wenn beurteilbar, sollen Perineuralscheideninfiltration (Pn1), eine Kapsel-infiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum und</li> </ul>	<p><b>EG A, LoE 4</b> <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig vollständiger Befundbericht nach Stanzbiopsie</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Angabe des Gesamt-Gleason-Scores gemäß ISUP 2014 und WHO 2016.</li> </ul> <p><b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und Stanzbiopsie</p>	eine Samenblasen-infiltration angegeben werden.	

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 2: Befundbericht Lymphknoten (seit 2014)</b>		
<p><b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pN-Kategorie</li> <li>Zahl befallener LK im Verhältnis zu entfernten LK</li> </ul> <p><b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und Lymphadenektomie</p>	<p>Empfehlung 5.49</p> <p>Es sollen zur Bestimmung der Lymphknoten-kategorie alle Lymphknoten makroskopisch präpariert und dann eingebettet, untersucht und gezählt werden. Die Lymphknoten sollen getrennt nach den angegebenen Regionen beurteilt werden. Nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) festgelegt werden. Die Gesamtzahl und die Zahl der befallenen Lymphknoten sowie der Durchmesser der größten Metastase soll angegeben werden.</p>	<p><b>EG A, LoE 4</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig vollständige Befundberichte nach Lymphadenektomie</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 3: Aktive Überwachung (seit 2014)</b>		
<p><b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PSA-Wert <math>\leq 10</math> ng/ml und</li> <li>Gleason-Score <math>\leq 6</math> und</li> <li>cT1 oder cT2a und</li> <li>Tumor in <math>\leq 2</math> Stenzen bei Entnahme von 10-12 Stenzen und</li> <li><math>\leq 50</math> % Tumor pro Stanze vor Beginn der AS</li> </ul>	<p>Empfehlung 6.8</p> <p>a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung-sollen folgende Parameter sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PSA-Wert <math>\leq 10</math> ng/ml;</li> <li>Gleason-Score <math>\leq 6</math>;</li> <li>cT1 oder cT2a;</li> <li>Tumor in <math>\leq 2</math> Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen</li> <li><math>\leq 50</math> % Tumor pro Stanze.</li> </ul>	<p><b>EG A, LoE 4</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Vorliegen der aufgeführten Parameter bei Beginn AS</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<p><b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und Aktiver Überwachung</p>	<p><i>b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte AS im Rahmen von Studien geprüft werden.</i></p> <p>c. Bei der Indikationsstellung sollen Alter und Komorbidität berücksichtigt werden.</p>	

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<p><b>QI 4: Strahlentherapie und hormonablative Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit hohem Risiko (modifiziert 2021)</b></p>		

<p><b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit zusätzlicher neo-/adjuvanter hormonablativer Therapie</p> <p><b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T1-2 N0 M0 mit hohem Risiko und perkutaner Strahlentherapie</p>	<p>Empfehlung 6.73</p> <p>a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils <b>sollen</b> zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante hormonablative Therapie erhalten. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen.</p> <p>b. Die hormonablative Therapie <b>soll</b> mindestens 24 Monate, besser 36 Monate dauern.</p> <p>c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell insbesondere in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.</p>	<p><b>EG A, LoE 1+</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig adjuvante hormonablative Therapie bei lokalbegrenztem Prostatakarzinom mit hohem Risiko und perkutaner Strahlentherapie</p>
---	---	--

**Anmerkungen:** Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score = 8 oder cT-Kategorie 2c; perkutane Strahlentherapie= definitive Strahlentherapie

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<p><b>QI 5: Keine hormonablative Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit radikaler Prostatektomie (modifiziert 2021)</b></p>		
<p><b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit adjuvanter hormonablativer Therapie</p>	<p>Empfehlung 6.70</p> <p>a. Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist ein</p>	<p><b>EG A, LoE 1+</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Keine adjuvante hormonablative Therapie bei lokal fortgeschrittenem</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>Nenner:</b> Alle Pat. mit Erstdiagnose Prostatakarzinom pT3-4 N0 M0 und RPE	prognostischer Vorteil einer neoadjuvanten hormonablativen Therapie nicht belegt.  b. Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablativ Therapie durchgeführt werden.	Prostatakarzinom und radikaler Prostatektomie (RPE)

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 7: Salvage-Radiotherapie bei rezidiertem Prostatakarzinom (seit 2014)</b>		
<b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit Beginn der SRT und bei PSA<0,5ng/ml  <b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Z.n. RPE und PSA-Rezidiv und SRT	Empfehlung 7.13  a. Die Salvage-Strahlentherapie soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml).	EG A, LoE 2-3  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Beginn der SRT bei PSA <0,5ng/ml

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 8: Prävention von Kieferosteonekrosen (seit 2014)</b>		
<b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Therapie  <b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Prostatakarzinom und Bisphosphonat o. Denosumab-Therapie	Empfehlung 7.63  Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> <li>eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung</li> <li>sowie eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden</li> </ul>	EG A, LoE 3+  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig zahnärztliche Untersuchung vor Beginn der Bisphosphonat o. Denosumab-Therapie

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 9: Postoperative Komplikationen nach Radikaler Prostatektomie (modifiziert 2021)</b>		
<b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit Komplikation Clavien-Dindo Grade III oder IV innerhalb der ersten 30d nach RPE	In Anlehnung an einen entsprechenden ICHOM-Indikator. Entspricht dem Ziel der Leitlinie: Erfassung der postoperativen Komplikationen	<b>Qualitätsziel:</b> Möglichst selten Clavien-Dindo Grade III oder IV nach RPE bei lokalisiertem Prostatakarzinom
<b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom pT1-2 N0 M0 und RPE		
<b>Anmerkungen:</b> Quelle für Klassifikation: Dindo et al. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273542/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273542/</a> Grad III Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist Grad IIIa wie zuvor jedoch ohne Vollnarkose Grad IIIb wie zuvor jedoch mit Vollnarkose Grad IV Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen Grad IVa Versagen eines Organs Grad IVb Versagen mehrerer Organe		

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 10: Komplikationen nach definitiver Strahlentherapie (modifiziert 2021)</b>		
<b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit Komplikation CTCAE Grade III oder IV innerhalb der ersten 12 Monate nach Ende der Strahlentherapie	In Anlehnung an einen entsprechenden ICHOM-Indikator. Entspricht dem Ziel der Leitlinie: Erfassung der Komplikationen nach definitiver Strahlentherapie.	<b>Qualitätsziel:</b> Möglichst selten CTCAE Grade III oder IV nach definitiver Strahlentherapie
<b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und definitiver Strahlentherapie		
<b>Anmerkung:</b>		

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
Quelle für Klassifikation: National Institutes of Health (NIH) and National Cancer Institute (NCI), <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03.</i> 2010. [cited: 2021-07-03]. <a href="https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40">https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40</a>		

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 11: Gezielte Biopsie (neu 2021)</b>		
<b>Zähler:</b> Alle Männer im Nenner mit gezielter Biopsie (laut Pathologiebefund) der suspekten Herde  <b>Nenner:</b> Alle Männer mit PI-RADS 4 oder 5 im mpMRT und Biopsie	Empfehlung 5.14 a) Die in der mpMRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde sollen gezielt biopsiert werden. b) Zusätzlich zur mpMRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen	<b>EG A, LoE 2++</b>  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig gezielte Biopsie bei Männern mit PI-RADS 4 oder 5 im mpMRT
<b>Anmerkung:</b> Gezielte Biopsie = Angabe pro Stanze; Angabe durch Biopsie durchführenden Behandelnden u/o Angabe im Pathologiebericht		

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 12: Fokale Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (neu 2021)</b>		
<b>Zähler:</b> Patienten des Nenners, die eine fokale Therapie erhalten haben  <b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	Empfehlung 6.60 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollen keine fokale Therapie – egal mit welcher Technologie – erhalten.	<b>EG A, LoE 3</b>  <b>Qualitätsziel:</b> Keine fokale Therapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom
<b>Anmerkung:</b> Fokale Therapie: vaskuläre gezielte photodynamische Therapie (VTP), HIFU, Kryotherapie, irreversible Elektroporation, RFA, fokale stereotaktische Bestrahlung (SBRT)		

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 13: Androgendeprivationstherapie oder Bicalutamid bei hohem Progressionsrisiko (neu 2021)</b>		
<b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit zusätzlicher Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid  <b>Nenner:</b> Alle Patienten mit PSA-Rezidiv und Salvage-Strahlentherapie und PSA vor SRT >0,7ng/ml	Empfehlung 7.10  Patienten mit hohem Progressionsrisiko (PSA vor SRT > 0,7 ng/ml) soll zusätzlich zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid angeboten werden.	<b>EG A, LoE 1-</b>  <b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid zusätzlich zur Salvage-Strahlentherapie bei hohem Progressionsrisiko

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	
<b>QI 14: Aktive Überwachung bei lokalisiertem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko (neu 2021)</b>		
<b>Zähler:</b> Patienten des Nenners mit Aktiver Überwachung  <b>Nenner:</b> Alle Patienten mit Erstdiagnose lokalisiertes Prostatakarzinom und niedrigem Risiko	Empfehlung 6.8 a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung-sollen folgende Parameter sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Wert <math>\leq 10</math> ng/ml;</li> <li>• Gleason-Score <math>\leq 6</math>;</li> <li>• cT1 oder cT2a;</li> <li>• Tumor in <math>\leq 2</math> Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen</li> <li>• <math>\leq 50</math> % Tumor pro Stanze.</li> </ul> b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte AS im Rahmen von Studien geprüft werden. c. Bei der Indikationsstellung sollen Alter und Komorbidität berücksichtigt werden.	<b>Qualitätsziel:</b> QI soll zur Erfassung des status quo genutzt werden.
<b>Anmerkung:</b> Niedriges Risiko: PSA $\leq 10$ ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a		

## 12. Forschungsfragen

Die Leitliniengruppe sieht in vielen Bereichen der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms Forschungsbedarf. Im Rahmen der ersten Aktualisierung wurden die Mitglieder der Leitliniengruppe um konkrete Forschungsfragen gebeten. Hier aufgeführt sind nach Auswahl durch die Steuergruppe diejenigen Fragen, die unmittelbar die Leitlinie selbst oder in der Leitlinie besprochene Themen betreffen. Bei der Bearbeitung der Themen zur zweiten Aktualisierung wurden weitere Themen identifiziert. Zu Aspekten, die im Rahmen einer weiteren Aktualisierung recherchiert werden sollen, wurden keine Forschungsfragen aufgenommen. Fragen der Grundlagenforschung wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

### 1. Versorgungsforschung

Es ist nicht geklärt, inwieweit die Leitlinieninhalte zur Anwendung kommen und welchen Einfluss dies auf die Versorgung hat.

Die Leitliniengruppe befürwortet deshalb sehr die Entwicklung von Evaluationsprogrammen der Leitlinienanwendung. Insbesondere die Mitglieder der Steuergruppe und die Patientenvertreter stehen bei der Konzeption von Evaluationsstudien gerne beratend zur Verfügung. Dies beinhaltet auch gesundheitsökonomische Analysen der verschiedenen Primärtherapieverfahren.

### 2. Pathomorphologische Untersuchungen

Die Leitliniengruppe befürwortet Studien zur Sicherung der Biopsiebewertung und zu Markern für die Aggressivitätsbeurteilung der Karzinome.

### 3. Diagnostik und Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Die Leitliniengruppe befürwortet Studien zu bildgebenden Verfahren, insbesondere Ultraschall- und MRT-Techniken, in denen vergleichbare technische Standards eingesetzt und validiert werden und die klinisch relevante Endpunkte haben.

Die Leitliniengruppe sieht therapeutisch vor allem Forschungsbedarf hinsichtlich der Frage der Indikation von Active Surveillance bei Patienten mit Tumoren mittleren Risikos sowie der Frage der Indikation einer alleinigen Brachytherapie bei Patienten mit Tumoren des mittleren Risikos bzw. einer Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie und/oder Hormonentzugstherapie bei Patienten des hohen Risikos.

Die Leitliniengruppe sieht Forschungsbedarf hinsichtlich geeigneter Komorbiditätsklassifikationen zur Entscheidungsfindung im Hinblick auf Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms.



#### 4. Diagnostik und Therapie des Rezidivs

Die Leitliniengruppe sieht vorrangig Forschungsbedarf hinsichtlich folgender Fragen:

- Nutzen der PET/CT bei einem biochemischen Rezidiv (PSA-Wert >1 ng/ml) vor einer Salvage-Strahlentherapie oder vor einer Salvage-Lymphadenektomie
- Nutzen und Schaden der operativen Therapie eines Rezidivs nach perkutaner Strahlentherapie
- Stellenwert der HIFU bei der Behandlung des Rezidivs
- Therapie der regionalen Lymphknotenprogression

#### 5. Diagnostik und Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Die Leitliniengruppe sieht Forschungsbedarf zu folgenden Themen:

- Bildgebung zur Diagnostik von Metastasen
- Sequenztherapie verschiedener Therapieoptionen
- Head-to-head-Vergleiche der unterschiedlichen Therapieoptionen

## 13. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus I – Diagnose und Staging .....	167
---	-----

## 14. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe Version 6.1 Juli 2021 .....	12
Tabelle 2: Schema der Evidenzklassifikation nach SIGN .....	20
Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung .....	21
Tabelle 4: Konsensstärke .....	21
Tabelle 5: Übersicht der absoluten Angaben zu Nutzen und Schaden der PSA-gestützten Früherkennung nach Schröder et al. 2014 .....	36
Tabelle 6: Übersicht der in Lilja et al. 2011 ermittelten Risiken und von den Autoren der Studie vorgeschlagenen Kontrollintervallen .....	40
Tabelle 7 Detektionsraten-Ratio [134] .....	54
Tabelle 8 Diagnostische Präzision bei der Detektion von Metastasen (primärer Endpunkt) [201].....	65
Tabelle 9: Gewicht der zum Charlson-Score [342] beitragenden Begleiterkrankungen. Der Charlson- Score wird durch Addition der Punkte eines Patienten berechnet. ....	87
Tabelle 10: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) [345].....	88
Tabelle 11: Studien zum Prostatakarzinom unter Aktiver Überwachung mit mindestens 5 Jahren medianer Nachbeobachtung und mindestens 90 Patienten .....	92
Tabelle 12: Morbidität und Mortalität nach radikaler Prostatektomie .....	102
Tabelle 13: Ergebnisse der drei großen RCT zur Hypofraktionierung .....	110
Tabelle 14 LDR-Brachytherapie in nicht vergleichenden Kohortenstudien.....	118
Tabelle 15 Kohortenstudien zum Vergleich der LDR Brachytherapie.....	119
Tabelle 16: Onkologische Endpunkte der großen Kohortenstudien (n>300) zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom .....	135
Tabelle 17: Ergebnisse (Follow-up > 7 Jahre) von Kollektiven mit cT3-cT4, die mit RPE behandelt wurden.....	138
Tabelle 18: TNM-Klassifikation (8. Edition) für die Stadien T3 und T4 (Quelle: www.cancerstaging.org) .....	140
Tabelle 19 Ergebnisse der RCT TITAN zur Kombinationstherapie mit Apalutamid, mediane Beobachtungszeit 22,7 Monate [791,792].....	192
Tabelle 20 Ergebnisse der RCTs ARCHES zur Kombinationstherapie mit Enzalutamid (mediane Beobachtungszeit 14,4 Monate) [793].....	193
Tabelle 21 Ergebnisse der RCT zur Kombinationstherapie mit Abirateron [788,789,802].....	195
Tabelle 22: Ergebnisse der RCT zur kombinierten Hormon-Chemotherapie .....	197
Tabelle 23: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an [98]) .....	241
Tabelle 24: Prophylaxe und Behandlung häufiger Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom.....	242
Tabelle 25: WHO-Schema zur Schmerztherapie .....	248
Tabelle 26: Qualitätsindikatoren.....	273

## 15. Anhänge

### 15.1. Schlüsselfragen und Autorengruppen

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
<b>Lokal begrenztes Prostatakarzinom</b>		
Stellenwert der Brachytherapie	Blana, Böhmer, Borkowetz, Cash, Ehrmann, Franiel, Ganzer, Hakenberg, Henkel, Höcht, Kristiansen, Machtens, Niehoff, Penzkofer, Pinkawa, Radtke, Roth, Schlemmer, Schostak	5. Aktualisierung 2021
Stellenwert der Fokalen Therapien	Blana, Böhmer, Borkowetz, Cash, Ehrmann, Franiel, Ganzer, Hakenberg, Henkel, Höcht, Kristiansen, Machtens, Niehoff, Penzkofer, Pinkawa, Radtke, Roth, Schlemmer, Schostak	5. Aktualisierung 2021
Follow-up für Patienten unter Aktiver Überwachung	Hadaschik, Hakenberg, Steuber	4. Aktualisierung 2018
Strahlentherapie mittels IG-IMRT	Fröhner, Graefen, Hakenberg, Höcht, Sedlmayer, Wiegel, Wirth	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der Protonentherapie	Hakenberg, Müller-Lisse, Ohlmann, Vögeli, Wenz, Wiegel	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der HIFU-Ganzdrüsen- und fokaler Therapien	Böhmer, Fornara, Grimm, Lümmen, Müller-Lisse, Schostak, Schrader, Stöckle, von Amsberg	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der begleitenden hormonablativen Therapie	Flentje, Grimm, Heidenreich, Höcht, Semjonow, Wirth, Wörmann	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der Hypofraktionierung	Böhmer, Fornara, Fröhner, Graefen, Wenz, Wiegel	3. Aktualisierung 2016
Behandlung des Low-Risk-Karzinom	Fröhner, Börgermann	2. Aktualisierung 2014
Stellenwert von Komorbiditätsklassifikationen als Unterstützung bei der Therapieentscheidung beim frühen Prostatakarzinom	Fröhner, Wirth, Wedding	2. Aktualisierung 2014

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
Stellenwert des Watchful Waiting und der Active Surveillance.	Weißbach, Graefen, Burchardt, Grimm, Fiebrandt, Fornara, Heidenreich, Rübben, Wagner, Wernert, Wiegel	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der radikalen Prostatektomie: Für welche Patienten ist die radikale Prostatektomie am geeignetsten?	Wirth, Grimm, Enders, Fröhner, Thomas, Thüroff, Steuber, Heidenreich, Vögeli	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie: Für welche Patienten die Radiotherapie?	Böhmer, Hölscher, Machtens, Wenz, Wiegel, Höcht, Sedlmayer, Martin, Moser, Hinkelbein, Zacharias.	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der Brachytherapie/Seedbehandlung: Für welche Patienten die LDR-Brachytherapie?	Borchers, Machtens, Jakse, Alberti, Henkel, Schmitz-Dräger, Zacharias	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der Brachytherapie/Seedbehandlung: Für welche Patienten die HDR-Brachytherapie?	Böhmer, Alberti, Deger, Galalae, Goldner, Martin, Wiegel	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der hormonablativen Therapie: Für welche Patienten die primäre hormonablativ Therapie?	Ebert, Lümmen	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der Lymphadenektomie: Wann ist die Lymphadenektomie sinnvoll?	Thüroff, Thomas, Burchard, Heidenreich, Küfer, Wiegel	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der adjuvanten und neoadjuvanten Therapie.	Miller, Borchers, Fichtner, Rübben, Schostak, Wiegel	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert anderer interventioneller Verfahren.	Jocham, Jakse, Tedsen, Doehn, Schmitz-Dräger, Blana, Schostak, Enders	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
<b>Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom</b>		
Stellenwert der Brachytherapie	Blana, Böhmer, Borkowetz, Cash, Ehrmann, Franiel, Ganzer, Hakenberg, Henkel, Höcht, Kristiansen, Machtens, Niehoff, Penzkofer, Pinkawa, Radtke, Roth, Schlemmer, Schostak	5. Aktualisierung 2021

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
Stellenwert der Fokalen Therapien	Blana, Böhmer, Borkowetz, Cash, Ehrmann, Franiel, Ganzer, Hakenberg, Henkel, Höcht, Kristiansen, Machtens, Niehoff, Penzkofer, Pinkawa, Radtke, Roth, Schlemmer, Schostak	5. Aktualisierung 2021
Stellenwert der adjuvanten Strahlentherapie	Aebersold, Asbach, Fröhner, Graefen, Hammerer, Paradies, Siemer, Wiegel, Wirth, Zips	5. Aktualisierung 2021
Strahlentherapie mittels IG-IMRT	Fröhner, Graefen, Hakenberg, Höcht, Sedlmayer, Wiegel, Wirth	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der Protonentherapie	Hakenberg, Müller-Lisse, Ohlmann, Vögeli, Wenz, Wiegel	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der HIFU-Therapie und anderer interventioneller Verfahren	Böhmer, Fornara, Grimm, Lümmen, Müller-Lisse, Schostak, Schrader, Stöckle, von Amsberg	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege	Fröhner, Ganswindt, Graefen, Kotzerke, Lein, Martin, Zips	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der begleitenden hormonablativen Therapie	Flentje, Grimm, Heidenreich, Höcht, Semjonow, Wirth, Wörmann	4. Aktualisierung 2018
Ist Watchful Waiting in Kategorie T3 oder T4 vertretbar?	Weißbach, Heidenreich	Erstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Welchen Patienten in der klinischen Kategorie T3 soll eine operative Therapie angeboten werden? Gibt es Indikationen, bei denen die T4-Kategorie operiert werden kann?	Wirth, Grimm, Fröhner, Thomas, Thüroff, Steuber, Heidenreich, Vögeli, Enders	Erstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Sollen Patienten in der Kategorie cT3 eine andere RT erhalten als Patienten in der Kategorie cT1/2? Kann die RT oder BT in der Kategorie cT4 kurativ sein? Soll der klinisch-präoperativ definierte cN-Status die Therapie-Entscheidung beeinflussen?	Böhmer, Hölscher, Machtens, Wenz, Wiegel, Höcht, Sedlmayer, Martin, Moser, Hinkelbein, Zacharias.	Erstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Kann die HDR in der Kategorie cT4 kurativ sein?	Böhmer, Alberti, Deger, Galalae, Goldner, Martin, Wiegel	Erstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
Gibt es eine Indikationsstellung für die primäre hormonablativ Therapie beim nichtmetastasierten PCa?	Ebert, Lümmen	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Sollen Patienten in der klinischen Kategorie T3 und T4, die eine lokale kurativ intendierte Therapie (RPE, RT, BT) erhalten, lymphadenektomiert werden?	Thüroff, Thomas, Burchard, Heidenreich, Küfer, Wiegel	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Sollen alle Patienten in der klinischen Kategorie T3 und T4, die eine lokale kurativ intendierte Therapie (RPE, RT, BT) erhalten, adjuvant oder/und neoadjuvant therapiert werden?	Miller, Borchers, Fichtner, Rübben, Schostak, Wiegel	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Mit welcher Zielsetzung können HIFU, Kryo- bzw. Hyperthermie für die Kategorie T3/4 eingesetzt werden?	Jakse, Jocham, Doehn, Tedsen, Schmitz-Dräger, Blana, Schostak, Fiebrandt	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Lymphknotenpositives PCa: Welche Therapie?	Wolff, Hinkelbein, Höcht, Thomas, Thüroff,	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
<b>Rezidiertes oder metastasiertes Prostatakarzinom</b>		
Therapie des PSA-Rezidivs	Aebersold, Asbach, Fröhner, Graefen, Hammerer, Paradies, Siemer, Wiegel, Wirth, Zips	5. Aktualisierung 2021
Therapie mit Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid, Abirateron und Olaparib	Baumann, Goebell, Grimm, Hoffmann, Kaiser, Müller, Ohlmann, Semjonow, von Amsberg, Wolff, Wörmann	5. Aktualisierung 2021
Therapie mit Radium-223	Beckers, Bolenz, Flentje, Karger, Krause, Rahbar, Schimmöller, Schmidt, Schmidt-Hegemann, Steuber, Gerlach, Volkmer, Wawroschek, Wedding, Zastrow	5. Aktualisierung 2021
Therapie mit Lutetium-177-PSMA	Beckers, Bolenz, Flentje, Karger, Krause, Rahbar, Schimmöller, Schmidt, Schmidt-Hegemann, Steuber, Gerlach, Volkmer, Wawroschek, Wedding, Zastrow	5. Aktualisierung 2021

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom zur Prostatektomie, Strahlentherapie sowie metastasengerichteten Therapie	Aebersold, Afshar-Oromieh, Carl, Eiber, Fröhner, Heidenreich, Otto, Pummer, Sedlmayer, Stenzl, Wagner, Wiedemann, Wörmann, Zastrow	5. Aktualisierung 2021
Frühe Hormon-Chemotherapie	Heidenreich, Miller, Ohlmann, von Amsberg, Wörmann, Zastrow	4. Aktualisierung 2018
Behandlung des metastasierten PCa: Erstlinientherapie	Heidenreich, Miller, Ohlmann, von Amsberg, Wörmann, Zastrow	4. Aktualisierung 2018
Behandlung des metastasierten PCa: Zweitlinientherapie	Heidenreich, Miller, Ohlmann, von Amsberg, Wörmann, Zastrow	4. Aktualisierung 2018
Behandlung des metastasierten PCa: Therapieversuch mit Lu177-PSMA	Heidenreich, Miller, Ohlmann, von Amsberg, Wörmann, Zastrow	4. Aktualisierung 2018
Behandlung des metastasierten PCa: Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen	Heidenreich, Miller, Ohlmann, von Amsberg, Wörmann, Zastrow	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der HIFU-Salvage-Therapie	Böhmer, Fornara, Grimm, Lümmen, Müller-Lisse, Schostak, Schrader, Stöckle, von Amsberg	4. Aktualisierung 2018
Frühe Hormon-Chemotherapie	Heidenreich, Miller, Ohlmann, von Amsberg, Wörmann, Zastrow	3. Aktualisierung 2016
Geriatrisches Assessment bei Patienten vor Chemotherapie	Wedding, Weißbach	2. Aktualisierung 2014
Systemtherapie (inkl. Kombinationstherapie) des kastrationsresistenten Prostatakarzinom	Wörmann, Zastrow, Palmedo, Miller, Wirth	2. Aktualisierung 2014
Behandlung ossärer Metastasen	Wörmann, Zastrow, Palmedo, Miller, Heidenreich, Wirth	2. Aktualisierung 2014
Behandlung des metastasierten PCa: Therapie der symptomatischen/asymptomatischen Knochenmetastasen	Rohde, Albrecht, Palmedo, Wörmann, Lümmen, Luboldt, Lein, Wolff	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Behandlung des metastasierten PCa: Supportivtherapie: Maßnahmen bei belastenden Symptomen (Tumor-/Therapie-bedingt)	Wörmann, Albrecht, Enders, Schmitz-Dräger	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
Behandlung des metastasierten PCa: Therapie der Harnstauung bei kastrationsresistentem PCa	Weißbach, Heidenreich	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Behandlung des metastasierten PCa: Bildgebung im Verlauf des metastasierten PCa (ging ein in Diagnostik des Rezidivs/Staging)	Luboldt, Beyersdorff, Palmedo	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Besonderheiten von Rezidivtumoren: Therapie des PSA-Rezidivs nach RPE (lokal/systemisch)	Wiegel, Alberti, Börgermann, Hakenberg, Heidenreich, Sedlmayer	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Besonderheiten von Rezidivtumoren: Therapie des PSA-Rezidivs nach Bestrahlung.	Hakenberg, Heidenreich, Alberti, Börgermann, Sedlmayer	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Therapie des kastrationsresistenten PCa: Welche Medikamente bei kastrationsresistentem PCa?	Wirth, Fröhner, Grimm, Miller, Pummer, Schulz, Wörmann, Wolff, Hakenberg, Heidenreich, Rohde	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Wann ist die maximale Androgendeprivation der einfachen Androgendeprivation (Orchiektomie, LHRH-Analoga) überlegen?	Rhode, Grimm, Lümmen, Wolff	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der intermittierenden Androgenblockade: Intermittierende Androgenblockade: Standardbehandlung?	Grimm, Wolff, Hammerer, Lümmen, Rohde	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
<b>Diagnostik/Stadieneinteilung</b>		
MRT-gestützten Biopsie	Albers, Beyersdorff, Burchardt, Enders, Gratzke, Hadaschik, Hartmann, Holdenrieder, Kristiansen, Loch, Lümmen, Schlemmer	5. Aktualisierung 2021
PSMA-PET (CT)	Grimm	5. Aktualisierung 2021
Stellenwert der MRT in der Primärdiagnostik (Erst- und Re-Biopsie)	Albers, Beyersdorff, Borkowetz, Ganswindt, Loch, Müller-Lisse, Pelzer, Schlemmer	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie	Albers, Borkowetz, Ganswindt, Loch, Mueller-Lisse, Pelzer, Schlemmer	3. Aktualisierung 2016



Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
Stellenwert der PSMA-PET-Bildgebung	Hadaschik, Hakenberg, Kotzerke, Krause, Sedlmayer	3. Aktualisierung 2016
Stellenwert des PET/CT bzw. PET/MRT beim PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie bzw. Strahlentherapie	Kotzerke, Miller, Wiegel	2. Aktualisierung 2014
Stellenwert der DNA-Zytometrie	Kristiansen, Weißbach, Dietz, Böcking, Wernert	2. Aktualisierung 2014
Stellenwert immunhistochemischer Zusatzuntersuchungen	Kristiansen, Wernert, Weißbach	2. Aktualisierung 2014
Diagnostik, Stadieneinteilung, Befundbewertung: Stadieneinteilung, Ausbreitungsdiagnostik.	Miller, Beyersdorff, Enders, Fornara, Göckel-Beining, Graefen, Krause, Müller-Lisse, Palmedo, Schrader	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Diagnostik, Stadieneinteilung, Befundbewertung: Pathomorphologische Untersuchungen.	Wernert, Jakse, Kahl, Ludoldt, Wetterauer	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
<b>Risikofaktoren/Prävention/Früherkennung</b>		
Früherkennung	Bolenz, Burger, Carl, Ghadjar, Hakenberg, Lümmen, Kötter, Micke, Schlemmer, Uebel	5. Aktualisierung 2021
Testosteronsubstitution als möglicher Risikofaktor	Böhmer, Karger, Lümmen, Machtens, Schmitz-Dräger, Wiedemann	4. Aktualisierung 2018
Risikoadaptierte Zeitabstände, Altersbeginn der Früherkennung	Rübben, Börgermann, Egidi	2. Aktualisierung 2014
Risikofaktoren/Prävention inklusive Ernährung: Prävention für PCa.	Schmitz-Dräger, Fiebrandt, Lümmen	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Prävention inklusive Ernährung: Stellenwert der Ernährung bei manifestem PCa.	Schmitz-Dräger, Fiebrandt, Lümmen	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der Früherkennung/Screening: Ist PCa-Screening sinnvoll?	Rübben, Börgermann, Dubben, Fiebrandt, Fornara, Loertzer, Luboldt, Schulz, Semjonow, Stöckle, Vögeli, Weißbach,	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
Stellenwert der Früherkennung/Screening: Wann ist ein PCa insignifikant?	Fornara, Rübben, Wagner, Wernert, Wiegel	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Testosteronsubstitution im Zusammenhang mit dem PCa.	Ackermann, Behre, Nieschlag, Volkmer, Wetterauer	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der Biopsie: Biopsie – wann und wie?	Rübben, Börgermann, Fornara, Hammerer, Loertzer, Luboldt, Schulz, Semjonow	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
<b>Reha/Nachsorge</b>		
Stellenwert der Physiotherapie bei Inkontinenz und erektiler Dysfunktion nach kurativer Therapie	Ghadjar, Loertzer, Luboldt, Otto, Uebel, Wedding	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der Bewegungstherapie nach Hormonentzugstherapie	Ghadjar, Loertzer, Luboldt, Otto, Uebel, Wedding	4. Aktualisierung 2018
Stellenwert der Rehabilitation nach kurativer Therapie	Jünemann, Ebermayer, Kaufmann, Otto, Weißbach	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert von Verlaufskontrollen/Nachsorge-Parametern: Verlaufskontrolle: Wann und wie?	Graefen, Alberti	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Tumorrezidiv: Definition und Diagnostik	Sedlmayer, Alberti, Börgermann, Hakenberg, Palmedo	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der Lebensqualität: Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität beim PCa	Jocham, Tedsen, Doehn, Koller, Rohde, Vertreter der Selbsthilfegruppen	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011

## 15.2. Änderungen durch Aktualisierung 2021

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
Kapitel 4 Früherkennung	Kapitel 4 Früherkennung
<p>Empfehlung 4.1</p> <p>Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollten über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden.</p> <p>Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen.</p> <p>Sondervotum der DEGAM für den hausärztlichen Bereich zu Empfehlung 4.1</p> <p>Männer, die den Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung mittels PSA in der Hausarztpraxis nicht von sich aus äußern, sollen darauf nicht aktiv angesprochen werden.</p> <p>Diejenigen Männer, die von sich aus nach einer Früherkennung fragen, sollen ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile aufgeklärt werden. Dabei sollen der mögliche Nutzen wie auch die Risiken (Überdiagnose und Übertherapie) in natürlichen Zahlen und auch grafisch dargestellt werden. Ebenso soll die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen dargestellt werden.</p>	<p>Empfehlung 4.1</p> <p>Besteht ein Anlass, über Früherkennung zum Prostatakarzinom zu informieren, sollen Männer ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile beraten werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, Überdiagnosen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen.</p>
<p>Empfehlung 4.2</p> <p>Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden.</p> <p>Zusätzlich sollte eine digital-rektale Untersuchung empfohlen werden.</p>	<p>Empfehlung 4.2</p> <p>Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden.</p> <p>Zusätzlich kann eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden.</p>
<p>Statement 4.3</p> <p>Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung nicht geeignet.</p>	<p>Statement 4.3 (unverändert gültig)</p> <p>Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung nicht geeignet.</p>
<p>Empfehlung 4.4</p> <p>Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden.</p>	<p>Empfehlung 4.4 (unverändert gültig)</p> <p>Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden.</p>
<p>Empfehlung 4.5</p> <p>Für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter der Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist.</p> <p>Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung &gt; 10 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· PSA &lt; 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre</li> <li>· PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre</li> <li>· PSA &gt; 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr</li> </ul> <p>Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert &lt; 1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.</p>	<p>Empfehlung 4.5 (unverändert gültig)</p> <p>Für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter der Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist.</p> <p>Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung &gt; 10 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· PSA &lt; 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre</li> <li>· PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre</li> <li>· PSA &gt; 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr</li> </ul> <p>Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert &lt; 1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.</p>
<p>Empfehlung 4.6</p>	<p>Empfehlung 4.6 (unverändert gültig)</p>

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
<p>Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· kontrollierter PSA-Wert von <math>\geq 4</math> ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungs-konsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;</li> <li>· karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;</li> <li>· auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens).</li> </ul>	<p>Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· kontrollierter PSA-Wert von <math>\geq 4</math> ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungs-konsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;</li> <li>· karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;</li> <li>· auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens).</li> </ul>
<b>Kapitel 5 Diagnostik und Stadieneinteilung</b>	<b>Kapitel 5 Diagnostik und Stadieneinteilung</b>
<p>Empfehlung 5.13</p> <p>Eine MRT der Prostata soll multiparametrisch entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards durchgeführt werden.</p> <p>(Zur Indikation siehe 5.15 bis 5.18.)</p>	<p>Empfehlung 5.13 (redaktionell angepasst)</p> <p>Eine MRT der Prostata soll multiparametrisch (mpMRT) entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards durchgeführt werden.</p> <p>(Zur Indikation siehe 5.15 bis 5.18.)</p>
<p>Empfehlung 5.14</p> <p>a. Die in der Prostata-MRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde sollen gezielt biopsiert werden.</p> <p>b. Zusätzlich zur MRT-gezielten Biopsie sollte gleichzeitig eine systematische Biopsie erfolgen</p>	<p>Empfehlung 5.14</p> <p>a. Die in der mpMRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde sollen gezielt biopsiert werden.</p> <p>b. Zusätzlich zur mpMRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen.</p>
<p>Statement 5.15</p> <p>Die Studienergebnisse zu MRT-gestützter vs. systematischer Biopsie vs. einer Kombination beider Verfahren bei zuvor biopsienativen Männern weisen in der Mehrheit da-rauf hin, dass die MRT-gestützte Biopsie etwas häufiger (im Bereich von 10%) signifikante Karzinome entdeckt als die systematische Biopsie allein. Es werden jedoch signifikante Karzinome in der MRT und gezielten Biopsie verfehlt, wie auch die systematische Biopsie einen relevanten Anteil nicht detektiert (im Bereich von 20%). Die Kombination aus MRT-gestützter, gezielter plus systematischer Biopsie erreicht bessere Detektionsraten als die jeweiligen Methoden allein.</p>	<p>Statement 5.15 (redaktionell angepasst)</p> <p>Die Studienergebnisse zu mpMRT-gestützter vs. systematischer Biopsie vs. einer Kombination beider Verfahren bei zuvor biopsienativen Männern weisen in der Mehrheit darauf hin, dass die mpMRT-gestützte Biopsie etwas häufiger (im Bereich von 10%) signifikante Karzinome entdeckt als die systematische Biopsie allein. Es werden jedoch signifikante Karzinome in der mpMRT und gezielten Biopsie verfehlt, wie auch die systematische Biopsie einen relevanten Anteil nicht detektiert (im Bereich von 20%). Die Kombination aus mpMRT-gestützter, gezielter plus systematische Biopsie erreicht bessere Detektionsraten als die jeweiligen Methoden allein.</p>
<p>Empfehlung 5.16</p> <p>a. Die MRT nach geltenden Qualitätsstandards kann in der Primärdiagnostik eingesetzt werden. Sie ist jedoch nicht Teil der Routinediagnostik.</p> <p>b. Ein unauffälliges MRT (PI-RADS &lt;3) birgt ein Restrisiko für signifikante Tumoren, sodass eine systematische Biopsie alternativ zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden sollte.</p>	<p>Empfehlung 5.16</p> <p>a. Die mpMRT nach geltenden Qualitätsstandards sollte in der Primärdiagnostik eingesetzt werden.</p> <p>b. Eine unauffällige mpMRT (PI-RADS &lt;3) birgt ein Restrisiko für signifikante Tumoren, sodass eine systematische Biopsie zusätzlich zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden sollte.</p>
<p>Empfehlung 5.17</p> <p>a. Nach negativer systematischer Biopsie sollte bei fortbestehendem Karzinom-Verdacht eine Bildgebung mittels MRT, den geltenden Qualitätsstandards entsprechend, erfolgen.</p> <p>b. Nach negativer Rebiopsie (MRT-gezielte plus systematische Biopsie) soll bei gleichbleibenden klinischen Parametern (DRU und PSA) keine weitere invasive Intervention erfolgen.</p> <p>c. Nach negativer Rebiopsie (MRT-gezielte plus systematische Biopsie) sollte bei gleichbleibenden klinischen Parametern (DRU und PSA) keine weitere Bildgebung erfolgen.</p>	<p>Empfehlung 5.17</p> <p>a. Nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige mpMRT soll bei fortbestehendem Karzinom-Verdacht eine Bildgebung mittels mpMRT, den geltenden Qualitätsstandards entsprechend, erfolgen.</p> <p>b. Nach negativer Rebiopsie soll bei gleichbleibenden klinischen Parametern (DRU und PSA) keine weitere invasive Intervention erfolgen.</p>
Empfehlung 5.18	Empfehlung 5.18

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
<p>a. Patienten, die Aktive Überwachung als Therapieoption erwägen, sollten vor Indikationsstellung eine den geltenden Qualitätsstandards entsprechende MRT erhalten.</p> <p>b. Wenn sich im MRT verdächtige Areale (PI-RADS) zeigen, sollen diese gezielt biopsiert werden.</p>	<p>a. Patienten, die eine Aktive Überwachung erwägen, sollen vor Indikationsstellung eine den geltenden Qualitätsstandards entsprechende mpMRT erhalten.</p> <p>b. Wenn sich in der mpMRT verdächtige Areale (PI-RADS 3-5) zeigen, sollen diese gezielt biopsiert werden.</p>
Empfehlung 5.25	Empfehlung/Statement 5.25
	<p>a. Das PSMA-PET hat eine höhere Genauigkeit (accuracy) für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigraphie.</p> <p>b. Das PSMA-PET/CT kann beim High-Risk Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA<math>\geq</math>20ng/ml zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden.</p>
<b>Kapitel 6.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms</b>	<b>Kapitel 6.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms</b>
Statement 6.25	Statement 6.25 (unverändert gültig)
Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.
Zur LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinoms des mittleren Risikoprofils kann aufgrund der heterogenen Datenlage weiterhin keine Empfehlung gegeben werden (siehe Hintergrundtext 6.26).	Statement gestrichen
Empfehlung 6.26	Empfehlung 6.26 (unverändert gültig)
Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.	Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.
Empfehlung 6.27	Empfehlung 6.27
Die Kombination der LDR-Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie und/oder der hormonablativen Therapie für Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos soll kontrollierten Studien vorbehalten sein.	<p>a. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom der intermediären bzw. hohen Risikogruppe kann eine primäre kombinierte perkutane Bestrahlung plus LDR/HDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer Kurzzeit- bzw. Langzeit-Androgendeprivationstherapie (ADT) durchgeführt werden.</p> <p>b. Patienten sollen über die mit dieser Therapieform verbundene signifikante Erhöhung der Spättoxizität (<math>\geq</math> Grad 3) aufgeklärt werden.</p> <p>c. Eine Androgendeprivationstherapie (ADT) soll bei Einsatz der Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden.</p>
Empfehlung 6.28	Empfehlung 6.28 (unverändert gültig)
Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.	Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.
Statement 6.29	Statement 6.29 (unverändert gültig)
<p>a. Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils.</p> <p>b. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.</p>	<p>a. Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils.</p> <p>b. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.</p>
Empfehlung 6.30	Empfehlung 6.30 (unverändert gültig)
Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.	Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
-	Statement 6.36 Bei der fokalen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms wird nur ein Teil der Prostata behandelt.
-	Statement 6.37 Ziel der fokalen Therapie bei lokal begrenztem PCa ist die Eradikation aller signifikanten Tumoren.
-	Empfehlung 6.38 Patienten mit einem unilateralen, lokal begrenzten Prostatakarzinom niedrigen Risikos kann eine fokale Therapie angeboten werden, wenn diese sowohl Standardtherapien als auch eine Active Surveillance (AS) ablehnen sowie die folgenden Voraussetzungen erfüllen: - Gleason Score 6 - PSA < 10 ng/ml - unauffälliger Tastbefund - maximal 50 % positive Stenzen nur auf einer Seite in der systematischen Biopsie Diagnose durch mpMRT, Fusionsbiopsie und systematische Biopsie.
-	Empfehlung 6.39 a Patienten, die eine fokale Therapie erwägen, sollen eine mpMRT eine mpMRT-Fusionsbiopsie und eine systematische Biopsie erhalten. b. Wenn eine MRT-Fusionsbiopsie nicht möglich ist, kann alternativ eine templatebasierte Biopsie erfolgen.
-	Empfehlung 6.40 a. Die Aufklärung über eine fokale Therapie soll beinhalten, dass der Nachweis einer Gleichwertigkeit der Therapie mit den Standardtherapien nicht vorliegt. b. Die Aufklärung über eine fokale Therapie soll für den Falle, dass eine Salvagetherapie erforderlich wird, zusätzlich zu den unter Empfehlung a. beschriebenen, den Hinweis auf möglicherweise schlechtere funktionelle und onkologische Ergebnisse einer Salvagetherapie beinhalten.
-	Empfehlung 6.41 In Anlehnung an die Active Surveillance Strategie soll 6 bis 12 Monate nach einer fokalen Therapie eine gezielte und eine systematische Biopsie erfolgen (behandeltes Areal gezielt und die restliche Drüse zusätzlich systematisch).
Empfehlung 6.36 Die alleinige Hyperthermie soll in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nicht erfolgen. Empfehlung 6.37 Die HIFU-Ganzdrüsen-Therapie ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein experimentelles Verfahren und soll nur im Rahmen prospektiver Studien angewendet werden. Empfehlung 6.38 Fokale Therapien als Behandlung eines Teils der Prostata beim lokal begrenzten Prostatakarzinom haben einen hoch-experimentellen Charakter und sollen nur im Rahmen prospektiver Studien angewendet werden. Empfehlung 6.39 Die Kryotherapie ist keine adäquate Behandlungsalternative in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Es liegen keine Studiendaten vor,	Statement 6.42 Es liegen keine vergleichenden Daten zwischen den verschiedenen Technologien zur fokalen Therapie vor, die eine Beurteilung der Effektivität, der Nebenwirkungen und der Sicherheitsparameter zulassen würde.

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
die einen Einsatz dieses Verfahrens in der Primärtherapie des lokal begrenzten PCa rechtfertigen.	
-	Statement 6.43 Die fokale, vaskuläre gezielte photodynamische Therapie (VTP) unter Verwendung von Padeliporfin ist die einzige fokale Technologie, für die Ergebnisse aus einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich der fokalen Therapie beim Niedrig-Risiko-PCa mit der Active Surveillance vorliegen.
-	Statement 6.44 Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen, hochintensiven, fokussierten Ultraschallablation (HIFU) vor.
-	Statement 6.45 Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen Kryotherapie vor.
-	Statement 6.46 Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen irreversiblen Elektroporation (IRE) vor, insbesondere zu den Langzeitergebnissen.
-	Statement 6.47 Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit für die fokale Laserablation, die fokale Brachytherapie, die fokale Radiofrequenzablation (RFA), die fokale stereotaktische Bestrahlung (SBRT) die fokale Mikrowellentherapie sowie die fokale transurethrale Ultraschallablation vor.
<b>Kapitel 6.4 Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms</b>	<b>Kapitel 6.4 Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms</b>
Statement 6.49 Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert. Für eine zusätzliche hormonablativ Therapie gelten die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie.	Empfehlung 6.57 Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert. Für eine zusätzliche hormonablativ Therapie gelten die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie.
-	Empfehlung 6.60 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollen keine fokale Therapie – egal mit welcher Technologie – erhalten.
Statement 6.55 Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet. (Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 7.2. Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 7.1.)	Statement 6.61 (unverändert gültig) Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet. (Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 7.2. Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 7.1.)
Empfehlung 6.56	Empfehlung 6.62

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
<p>a. Patienten mit pT3pN0-Tumoren mit positivem Schnittrand soll eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden.</p> <p>b. Patienten mit pT3-Tumoren und negativem Schnittrand, jedoch anderen Risikofaktoren wie z. B. Samenblaseninfiltration, sollte eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden, wobei der erwartete Effekt geringer ist als bei positivem Schnittrand.</p> <p>c. Patienten mit pT2-Tumoren mit positivem Schnittrand kann eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden.</p> <p>d. Bei jeder der drei Gruppen (a-c) soll bei der Aufklärung über die adjuvante Strahlentherapie die alternative Option der perkutanen Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich genannt werden (siehe Kapitel 7.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs).</p>	<p>Die Indikation zur Adjuvanten Strahlentherapie beschränkt sich auf folgende Risikogruppen:</p> <p>a. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pN0) mit hohem Risiko und den nachfolgenden Faktoren sollte eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: pT3/pT4+R1 (positiver Schnittrand) + Gleason Score 8-10 (ISUP 4-5).</p> <p>b. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pN0) mit erhöhtem Risiko und den nachfolgenden Faktoren kann eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: pT3/pT4+R0 (negativer Schnittrand) + Gleason Score 8-10 (ISUP 4-5).</p> <p>c. Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom (pN0) und den nachfolgenden Faktoren kann eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: R1 (multifokal-positiver Schnittrand) + Gleason Score 8-10 + pT2.</p> <p>d. Bei jeder der drei Gruppen (a-c) soll bei der Aufklärung über die adjuvante Strahlentherapie die alternative Option der perkutanen Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich genannt werden (siehe Kapitel 7.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs).</p>
Kapitel 7.2 Therapie des PSA-Rezidivs	Kapitel 7.2 Therapie des PSA-Rezidivs
<p>Statement 7.8</p> <p>Bei Patienten mit PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (siehe Hintergrundinformationen) ist das abwartende Verhalten eine Option.</p>	<p>Statement 7.8</p> <p>Bei Patienten mit PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit von &gt; 12 Monaten, Gleason Score &lt; 8 (ISUP &lt;4)) ist das abwartende Verhalten eine Option.</p>
<p>Empfehlung 7.9</p> <p>Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) sollte als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.</p>	<p>Empfehlung 7.9</p> <p>Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.</p>
-	<p>Empfehlung 7.10</p> <p>Patienten mit hohem Progressionsrisiko (PSA vor SRT &gt; 0,7 ng/ml) soll zusätzlich zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid angeboten werden.</p>
-	<p>Empfehlung 7.11</p> <p>Die perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich und ungünstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit &lt; 12 Monate, Gleason 8-10 (ISUP 4-5)) in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.</p>
-	<p>Empfehlung 7.12</p> <p>Bei einer zusätzlichen Androgendeprivationstherapie (ADT) zur perkutanen Strahlentherapie (SRT) kann sich die Dauer der ADT an dem Progressionsrisiko orientieren (hohes Progressionsrisiko: 24 Monaten bzw. erhöhtes Progressionsrisiko: 6 Monate).</p>
<p>Empfehlung 7.10</p> <p>a. Die Salvage-Strahlentherapie soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT &lt; 0,5 ng/ml).</p> <p>b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.</p>	<p>Empfehlung 7.13 (unverändert gültig)</p> <p>a. Die Salvage-Strahlentherapie soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT &lt; 0,5 ng/ml).</p> <p>b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.</p>



Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
<p>Empfehlung 7.11</p> <p>Die Behandlung des persistierenden PSA-Werts (oberhalb des definierten Nullbereichs) nach radikaler Prostatektomie kann nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen.</p>	<p>Empfehlung 7.14</p> <p>Die Behandlung des persistierenden PSA-Werts (oberhalb des definierten Nullbereichs) nach radikaler Prostatektomie sollte nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen.</p>
<p><b>Kapitel 7.3 Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms</b></p>	<p><b>Kapitel 7.3 Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC)</b></p>
<p>Statement 7.17</p> <p>Die Möglichkeiten der kombinierten Hormon-Therapie mit Docetaxel oder mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) haben die Erstlinienbehandlung des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert.</p>	<p>gestrichen</p>
-	<p>Empfehlung 7.20</p> <p>Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume sowie high- und low-risk erfolgen.</p>
<p>Empfehlung 7.18</p> <p>Bestandteil der Aufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· der palliative Charakter der Therapie;</li> <li>· Einfluss auf die Lebensqualität;</li> <li>· die unerwünschten Wirkungen.</li> </ul>	<p>Empfehlung 7.21 (redaktionell angepasst)</p> <p>Bestandteil der Patientenaufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· der palliative Charakter der Therapie;</li> <li>· Einfluss auf die Lebensqualität;</li> <li>· die unerwünschten Wirkungen.</li> </ul>
<p>Empfehlung 7.19</p> <p>Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) empfohlen werden.</p>	<p>Empfehlung 7.22</p> <p>a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid angeboten werden.</p> <p>b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Enzalutamid angeboten werden.</p> <p>c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden.</p> <p>d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, high-volume Prostatakarzinom (mHSPC) soll unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.</p> <p>e. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven, low-volume Prostatakarzinom (mHSPC) kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden.</p>
<p>Statement / Empfehlung 7.20</p> <p>Derzeit ist unklar, welche Patientengruppen von welcher Kombinationstherapie den größeren Nutzen haben</p>	<p>Empfehlung 7.23</p> <p>Die Therapieentscheidung soll abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden.</p>

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
Die Therapieentscheidung soll abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden.	
<p>Empfehlung 7.21</p> <p>a. Entscheidet sich der Patient für eine kombinierte Behandlung aus Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Docetaxelgabe innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Es sollen 6 Zyklen alle drei Wochen in einer Dosierung von 75mg/m<sup>2</sup> gegeben werden.</p> <p>b. Entscheidet sich der Patient für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Abirateron, soll die Abiraterongabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 1000 mg/Tag in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5 mg/Tag) gegeben werden.</p> <p>c. Gründe für einen Abbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen.</p>	<p>Empfehlung 7.24</p> <p>a. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Apalutamid, soll die Apalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 240 mg/Tag gegeben werden.</p> <p>b. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Enzalutamid, soll die Enzalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 160 mg/Tag gegeben werden.</p> <p>c. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Abirateron, soll die Abiraterongabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 1000 mg/Tag in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5 mg/Tag) gegeben werden.</p> <p>d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Docetaxelgabe innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Es sollen 6 Zyklen alle drei Wochen in einer Dosierung von 75mg/m<sup>2</sup> gegeben werden.</p> <p>e. Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen.</p>
<p>Empfehlung 7.22</p> <p>a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.</p> <p>b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen.</p> <p>c. Die medikamentöse Androgendeprivation kann als Monotherapie oder als maximale Androgenblockade erfolgen</p> <p>d. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt.</p> <p>e. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.</p>	<p>Empfehlung 7.25</p> <p>a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.</p> <p>b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen.</p> <p>c. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt.</p> <p>d. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.</p>
<p><b>7.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms</b></p>	<p><b>7.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)</b></p>
<p>Empfehlung 7.23</p> <p>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Eine Heilung kann nicht erreicht werden.</li> <li>· Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung.</li> </ul>	<p>Empfehlung 7.26 (unverändert gültig)</p> <p>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Eine Heilung kann nicht erreicht werden.</li> <li>· Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung.</li> </ul>
<p>Empfehlung 7.24</p> <p>Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.</p>	<p>Empfehlung 7.27 (unverändert gültig)</p> <p>Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.</p>
<p>Empfehlung 7.25</p>	<p>Empfehlung 7.28 (unverändert gültig)</p>

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
<p>Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Symptomatik</li> <li>· Nebenwirkungen der Therapieoptionen</li> <li>· Patientenpräferenz</li> <li>· Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität</li> <li>· Progressionsdynamik</li> <li>· Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.</li> </ul>	<p>Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Symptomatik</li> <li>· Nebenwirkungen der Therapieoptionen</li> <li>· Patientenpräferenz</li> <li>· Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität</li> <li>· Progressionsdynamik</li> <li>· Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.</li> </ul>
<p>Statement 7.26</p> <p>Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.</p>	<p>Statement 7.29 (unverändert gültig)</p> <p>Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.</p>
<p>Statement 7.27</p> <p>Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.</p>	<p>Statement 7.30 (unverändert gültig)</p> <p>Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.</p>
<p>Empfehlung 7.28</p> <p>Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.</p>	<p>Empfehlung 7.31 (unverändert gültig)</p> <p>Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.</p>
<p>Empfehlung 7.29</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer, progredienter Erkrankung ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen soll ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation angeboten werden.</p>	<p>gestrichen</p>
-	<p>Empfehlung 7.32</p> <p>Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) und einem hohen Risiko für Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit von <math>\leq 10</math> Monaten) soll zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid (alphabetische Reihenfolge) angeboten werden.</p>
-	<p>Empfehlung 7.33</p> <p>Bei der Indikationsstellung einer intensivierten Behandlung nach 7.29 sollten die mutmaßliche Lebenserwartung (u.a. auf Grund des Alters) sowie potentielle unerwünschte Wirkungen und die Lebensqualität berücksichtigt werden.</p>
<p>Empfehlung 7.30</p> <p>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden.</p>	<p>Empfehlung 7.34 (unverändert gültig)</p> <p>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden.</p>
<p>Empfehlung 7.31</p> <p>Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden:</p>	<p>Empfehlung 7.35 (unverändert gültig)</p> <p>Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden:</p>

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
(alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>· Docetaxel</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.32 und 7.33.	(alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>· Docetaxel</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.36 und 7.37.
Empfehlung 7.32 Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> als Erstlinientherapie angeboten werden.	Empfehlung 7.36 (redaktionell angepasst) Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> angeboten werden.
Empfehlung 7.33 Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinientherapie angeboten werden.	Empfehlung 7.37 (redaktionell angepasst) Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel angeboten werden.
Empfehlung 7.34 Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.35, 7.36, 7.37.	Empfehlung 7.38 (redaktionell angepasst) Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden. Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.39, 7.40, 7.41.
Empfehlung 7.35 Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinientherapie in zwei- oder drei-wöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	Empfehlung 7.39 (redaktionell angepasst) Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.
Empfehlung 7.36 Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.	Empfehlung 7.40 (redaktionell angepasst) Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann (alphabetische Reihenfolge) <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.
Empfehlung 7.37 Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung mit ossären Metastasen ohne Nachweis extra-ossärer, distanter Metastasen kann Radium-223 als Erstlinientherapie angeboten werden.	gestrichen

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
<p>Empfehlung 7.38</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky-Index &lt; 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.</p>	<p>Empfehlung 7.41 (unverändert gültig)</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky-Index &lt; 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.</p>
<p>Empfehlung 7.39</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky-Index &lt; 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>· Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>· Enzalutamid</li> <li>· Radium-223 bei ossärer Metastasierung</li> <li>· Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> </ul>	<p>Empfehlung 7.42</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky-Index &lt; 70) kann zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>· Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>· Enzalutamid</li> <li>· Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> </ul>
-	<p>Empfehlung 7.43</p> <p>Patienten mit Progress unter einer neuen hormonellen Substanz (new hormonal agent) sollte ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden.</p>
-	<p>Empfehlung 7.44</p> <p>Patienten mit Progress nach einer Vortherapie, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, soll eine Testung auf BRCA 1/2 -Mutationen angeboten werden.</p>
-	<p>Empfehlung 7.45</p> <p>Bei Nachweis einer BRCA1/2 Mutation soll eine Therapie mit Olaparib angeboten werden.</p>
<p>Empfehlung 7.40</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>· Cabazitaxel</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> <p>Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung</p> <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.41 - 7.43.</p>	<p>Empfehlung 7.46</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>· Cabazitaxel</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 7.47 - 7.49.</p>
<p>Empfehlung 7.41</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p>	<p>Empfehlung 7.47 (unverändert gültig)</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p>

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> <p>angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon) oder</li> <li>· Enzalutamid</li> </ul> <p>angeboten werden. In der jeweiligen Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>
<p>Empfehlung 7.42</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	<p>Empfehlung 7.48 (unverändert gültig)</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Cabazitaxel angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>
<p>Empfehlung 7.43</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Radium-223 bei ossären Metastasen angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	<p>Empfehlung 7.49</p> <p>a. Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.</p> <p>b. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/ Prednisolon angewandt werden.</p>
<p>Empfehlung 7.44</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky &lt; 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>· Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>· Enzalutamid</li> <li>· Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung</li> <li>· Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> </ul>	<p>Empfehlung 7.50</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq</math> 2, Karnofsky &lt; 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>(alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Abirateron (in Kombination mit Prednison / Prednisolon)</li> <li>· Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist</li> <li>· Enzalutamid</li> <li>· Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> </ul>
<p>Empfehlung 7.45</p> <p>Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.40) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.</p>	<p>Empfehlung 7.51 (unverändert gültig)</p> <p>Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand kann nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen (siehe Empfehlung 7.46) ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden.</p>
<p>Empfehlung 7.46</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Androgenrezeptor-gerichteter Erstlinientherapie kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (siehe Empfehlung 7.40) angeboten werden.</p>	<p>Empfehlung 7.52 (redaktionell angepasst)</p> <p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Androgenrezeptor-gerichteter Therapie kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (siehe Empfehlung 7.46) angeboten werden.</p>
-	<b>Kapitel 7.5 Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom</b>
-	Statement 7.53

Version 5 (2018)	Version 6 (2021)
	Unter einem oligometastasierten Prostatakarzinom wird ein Tumor mit maximal 4 in konventioneller Bildgebung (Skelettszintigraphie und CT oder MRT) nachweisbaren Knochenmetastasen ohne extraossäre viszerale Metastasen verstanden.
-	<p>Empfehlung 7.54</p> <p>a. Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom sollten zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata erhalten.</p> <p>b. Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 72 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten.</p>
-	<p>Empfehlung 7.55</p> <p>Die perkutane Strahlentherapie der Prostata kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom mit einer erweiterten systemischen Therapie kombiniert werden (Androgendeprivation (ADT) simultan, Docetaxel sequentiell).</p>
-	<p>Empfehlung/Statement 7.56</p> <p>a. Die radikale Prostatektomie ist als Therapieoption beim oligometastasierten Prostatakarzinom nicht hinreichend durch Evidenz belegt.</p> <p>b. Die radikale Prostatektomie kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Rahmen einer multimodalen Therapie angeboten werden.</p>
-	<p>Empfehlung / Statement 7.57</p> <p>a. Die metastasengerichtete lokal ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom ist nicht hinreichend durch Evidenz belegt, insbesondere in Bezug auf onkologische Endpunkte.</p> <p>b. Die metastasengerichtete lokal ablative Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom kann zur Verzögerung einer Androgendeprivation und/oder Tumorprogression eingesetzt werden.</p> <p>c. Eine externe Strahlentherapie (EBRT) als ablative Behandlung sollte hypofraktioniert erfolgen, vorzugsweise als stereotaktische Bestrahlung (SBRT).</p>
Kapitel 7.5 Therapie von Knochenmetastasen	Kapitel 7.6 Therapie von Knochenmetastasen
<p>Evidenzbasierte Empfehlung 7.49</p> <p>Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Die Therapie mit Radium-223 führt bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG <math>\leq</math> 2) ohne Nachweis viszeraler Metastasen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.</p>	<p>Empfehlung 7.60</p> <p>Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Für die Indikation zu Radium-223 wird auf die Empfehlung 7.43 verwiesen.</p>

### 15.3. Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
<b>Erektile Dysfunktion</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [191]	70 %, markedly reduced by nerve sparing operation (14 %-56,6 %)	50-70 %	10-70 %	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [98]	29-100 % (56 % nerve sparing, 75 % standard) Late effect: 75 % both	45 % Late effect: (2y)48 %	34 % Late effect (1y.) 34 %	40-86 % Late effect: 40(2y)
Wilt 2008 (syst. Review) [326]	<5-86 %	77 %	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force, 2002 (syst. Review) [327]	20-70 %	20-45 %	45 %-57 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [328]	76-80 %	45-63,5 %	36 %?	Keine Angaben
Vargas 2005 [333], Grills 2004 [334] (Kohortenstudien)	--	--	--	45 %- 61,6 %
<b>Blasenstörungen (Harninkontinenz/ Entleerungsstörungen)</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [191]	5-10 % (persistent incontinence)	30-40 % ( acute form of incontinence) 1 %- 7,2 % late urinary symptoms	5-10 % (acute retention)	Keine Angaben



	<b>Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren</b>	<b>EBRT</b>	<b>LDR</b>	<b>HDR</b>
EAU 2007 (Leitlinie) [98]	0-50 % (inkl. Fistel 0.3-15,4 %)	15,9 % ( 5,3 % incontinence)	1,5-22 % (acute retention) Incontinence 0-19 % Chronical urinary morbidity: </= 20 %	--
Wilt 2008 (syst. Review) [326]	5-62 %	2-23,9 %	2-32 %	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force, 2002 (syst. Review) [327]	15 %-50 %	2 %-16 %	6 %-57 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [328]	10-20 %	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
Vargas 2005 [333] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 [334] (Kohortenstudien)	--	--	--	13,7 %-32 %
<b>Interstinale Problematik (ohne Blutung)</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [191]	keine	30 % (persistent events: 10 %)	3-21 % (Grade II/III proctitis)	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [98]	keine	12,4 % ( only persistent events)	--	--
Wilt 2008 (syst. Review) [326]	15 %	31,8 %	8-13 %	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force, 2002 (syst. Review) [327]	0 %	6 %-25 %	18 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [328]	20,9-23,9 %	26,7-43 %	Keine Angaben	Keine Angaben

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
Vargas 2005 [333] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 [334] (Kohortenstudien)	--	--	--	3,9 %-6 %
<i>Andere Nebenwirkungen</i>				
<b>Rektale Blutung</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [191]	-	< 30 %, 8 % required treatment	Keine Angaben	Keine Angaben
Wilt 2008 (syst. Review) [326]	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force, 2002 (syst. Review) [327]	Keine Angaben	Keine Angaben	19 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [328]	0 %	8 %-25 %	Keine Angaben	Keine Angaben
Grills 2004 (Kohortenstudie) [334]	--	--	--	2 %
<b>Rektale Verletzung</b>				
EAU 2007 (Leitlinie) [98]	0-5,4 %	--	--	--
<b>Strahleninduziertes Karzinom</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [191]	--	RR 1-1,7	--	--
EAU 2007 (Leitlinie) [98]	--	RR 1,7-2,34 (Baxter, Liauw, s.u.)	--	--

## 16. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) / Ständige Kommission Leitlinien, *AWMF-Regelwerk Leitlinien. Version 2*. 2020. [cited: 2021-03-17]. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
2. Robert Koch-Institut (RKI) and Gesellschaft der epidemiologischer Krebsregister in Deutschland (GEKID), *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12th ed. 2019, Berlin. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html).
3. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012*, Eur J Cancer, 2013. **49**(6): p. 1374–1403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>.
4. Haas, G.P., et al., *The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies*, Can J Urol, 2008. **15**(1): p. 3866–3871. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396>.
5. Robert Koch-Institut (RKI) and Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 11th ed. 2017, Berlin: RKI. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf).
6. Bott, S.R.J., et al., *Prostate Cancer Management: (1) an Update on Localised Disease*, Postgrad Med J, 2003. **79**(936): p. 575–580. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612600>.
7. Eurostat, *Todesursachen - standardisierte Sterbeziffer je 100 000 Einwohner*. 2018. [cited: 2020-05-18]. [https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/-/hlth\\_cd\\_asdr2](https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/-/hlth_cd_asdr2).
8. Albertsen, P.C., Hanley, J.A., and Fine, J., *20-Year Outcomes Following Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer*, JAMA, 2005. **293**(17): p. 2095–2101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870412>.
9. Zeegers, M.P.A., Jellema, A., and Ostrer, H., *Empiric Risk of Prostate Carcinoma for Relatives of Patients with Prostate Carcinoma: A Meta-Analysis*, Cancer, 2003. **97**(8): p. 1894–1903. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673715>.
10. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A Systematic Review and Meta-Analysis of Familial Prostate Cancer Risk*, BJU Int, 2003. **91**(9): p. 789–794. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780833>.
11. Taylor, M.L., Mainous, A.G., and Wells, B.J., *Prostate Cancer and Sexually Transmitted Diseases: A Meta-Analysis*, Fam Med, 2005. **37**(7): p. 506–512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988645>.
12. Ries, L.A.G., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute. Section 23: Prostate Cancer*. 2007. [cited: 2020-05-18]. [http://www.seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/results\\_merged/sect\\_23\\_prostate.pdf](http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_23_prostate.pdf).
13. Graham, S., et al., *Diet in the Epidemiology of Carcinoma of the Prostate Gland*, J Natl Cancer Inst, 1983. **70**(4): p. 687–692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6572757>.
14. Hebert, J.R., et al., *Nutritional and Socioeconomic Factors in Relation to Prostate Cancer Mortality: A Cross-National Study*, J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(21): p. 1637–1647. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811313>.
15. Morton, R.A., *Racial Differences in Adenocarcinoma of the Prostate in North American Men*, Urology, 1994. **44**(5): p. 637–645. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526522>.
16. Ozasa, K., et al., *Serum Phytoestrogens and Prostate Cancer Risk in a Nested Case-Control Study Among Japanese Men*, Cancer Sci, 2004. **95**(1): p. 65–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14720329>.
17. Etmninan, M., Takkouche, B., and Caamaño-Isorna, F., *The Role of Tomato Products and Lycopene in the Prevention of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004. **13**(3): p. 340–345. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15006906>.
18. Wertz, K., Siler, U., and Goralczyk, R., *Lycopene: Modes of Action to Promote Prostate Health*, Arch Biochem Biophys, 2004. **430**(1): p. 127–134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325920>.

19. Nelson, W.G., *Prostate Cancer Prevention*, *Curr Opin Urol*, 2007. 17(3): p. 157–167.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414513>.
20. Dennis, L.K. and D.V. Dawson, *Meta-Analysis of Measures of Sexual Activity and Prostate Cancer*, *Epidemiology*, 2002. 13(1): p. 72–79.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805589>.
21. Dennis, L.K., C.F. Lynch, and J.C. Torner, *Epidemiologic Association Between Prostatitis and Prostate Cancer*, *Urology*, 2002. 60(1): p. 78–83.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100928>.
22. Dennis, L.K., D.V. Dawson, and M.I. Resnick, *Vasectomy and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis Examining Vasectomy Status, Age at Vasectomy, and Time Since Vasectomy*, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2002. 5(3): p. 193–203.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496981>.
23. Strickler, H.D., et al., *The Relation of Type 2 Diabetes and Cancer*, *Diabetes Technol Ther*, 2001. 3(2): p. 263–274. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11478333>.
24. Kasper, J.S. and E. Giovannucci, *A Meta-Analysis of Diabetes Mellitus and the Risk of Prostate Cancer*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(11): p. 2056–2062.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119028>.
25. Bonovas, S., K. Filioussi, and A. Tsantes, *Diabetes Mellitus and Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis*, *Diabetologia*, 2004. 47(6): p. 1071–1078.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164171>.
26. MacInnis, R.J. and D.R. English, *Body Size and Composition and Prostate Cancer Risk: Systematic Review and Meta-Regression Analysis*, *Cancer Causes Control*, 2006. 17(8): p. 989–1003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933050>.
27. Giovannucci, E., et al., *Height, Body Weight, and Risk of Prostate Cancer*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997. 6(8): p. 557–563. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9264267>.
28. Calof, O.M., et al., *Adverse Events Associated with Testosterone Replacement in Middle-Aged and Older Men: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials*, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. 60(11): p. 1451–1457. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>.
29. Gerstenbluth, R.E., et al., *Prostate-Specific Antigen Changes in Hypogonadal Men Treated with Testosterone Replacement*, *J Androl*, 2002. 23(6): p. 922–926.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399540>.
30. Hajjar, R.R., F.E. Kaiser, and J.E. Morley, *Outcomes of Long-Term Testosterone Replacement in Older Hypogonadal Males: A Retrospective Analysis*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(11): p. 3793–3796. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360543>.
31. Marks, L.S., et al., *Effect of Testosterone Replacement Therapy on Prostate Tissue in Men with Late-Onset Hypogonadism: A Randomized Controlled Trial*, *JAMA*, 2006. 296(19): p. 2351–2361. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>.
32. Rhoden, E.L. and A. Morgentaler, *Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men at High Risk for Prostate Cancer: Results of 1 Year of Treatment in Men with Prostatic Intraepithelial Neoplasia*, *J Urol*, 2003. 170(6 Pt 1): p. 2348–2351.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634413>.
33. Wang, C., et al., *Long-Term Testosterone Gel (AndroGel) Treatment Maintains Beneficial Effects on Sexual Function and Mood, Lean and Fat Mass, and Bone Mineral Density in Hypogonadal Men*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(5): p. 2085–2098.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126525>.
34. Boyle, P., et al., *Endogenous and Exogenous Testosterone and the Risk of Prostate Cancer and Increased Prostate-Specific Antigen (PSA) Level: A Meta-Analysis*, *BJU Int*, 2016. 118(5): p. 731–741. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779889>.
35. Kang, D.-Y. and H.-J. Li, *The Effect of Testosterone Replacement Therapy on Prostate-Specific Antigen (PSA) Levels in Men Being Treated for Hypogonadism: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(3): e410.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621688>.
36. Cui, Y., et al., *The Effect of Testosterone Replacement Therapy on Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014. 17(2): p. 132–143.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445948>.
37. Loblaw, D.A., et al., *Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer: 2006 Update of an American Society of Clinical Oncology*

- Practice Guideline*, J Clin Oncol, 2007. 25(12): p. 1596–1605.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>.
38. Thompson, I.M., et al., *The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2003. 349(3): p. 215–224. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>.
39. Thompson, I.M., et al., *Finasteride Decreases the Risk of Prostatic Intraepithelial Neoplasia*, J Urol, 2007. 178(1): 107-9; discussion 110. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499284>.
40. Wilt, T.J., et al., *Five-Alpha-Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Prevention*, Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): CD007091. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425978>.
41. Kramer, B.S., et al., *Use of 5-Alpha-Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline*, J Clin Oncol, 2009. 27(9): p. 1502–1516.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>.
42. Kushi, L.H., et al., *American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer with Healthy Food Choices and Physical Activity*, CA Cancer J Clin, 2006. 56(5): 254-81; quiz 313-4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005596>.
43. Lippman, S.M., et al., *Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*, JAMA, 2009. 301(1): p. 39–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370>.
44. Lucia, M.S., et al., *Finasteride and High-Grade Prostate Cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial*, J Natl Cancer Inst, 2007. 99(18): p. 1375–1383.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848673>.
45. Teillac, P. and P.A. Abrahamsson, *The prostate cancer prevention trial and its implications for clinical practice: a European consensus*, Eur Urol Suppl, 2006. 5(9): p. 640–646.
46. Andriole, G.L., *Headline Results of the REDUCE Trial: The Effect of Dutasteride on Prostate Cancer Risk Reduction. 107th Annual Meeting, American Urological Association (AUA). 2009, Chicago: AUA.*
47. Harris, R. and K.N. Lohr, *Screening for Prostate Cancer: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*, Ann Intern Med, 2002. 137(11): p. 917–929.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12458993>.
48. Mistry, K. and G. Cable, *Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma*, J Am Board Fam Pract, 2003. 16(2): p. 95–101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12665174>.
49. Auvinen, A., et al., *Test Sensitivity of Prostate-Specific Antigen in the Finnish Randomised Prostate Cancer Screening Trial*, Int J Cancer, 2004. 111(6): p. 940–943.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300807>.
50. Candas, B., et al., *Evaluation of Prostatic Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Cancer*, Prostate, 2000. 45(1): p. 19–35.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960839>.
51. Määttänen, L., et al., *Specificity of Serum Prostate-Specific Antigen Determination in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial*, Br J Cancer, 2007. 96(1): p. 56–60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213825>.
52. McLernon, D.J., et al., *Receiver Operating Characteristics of the Prostate Specific Antigen Test in an Unselected Population*, J Med Screen, 2006. 13(2): p. 102–107.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792835>.
53. Halpern, J.A., et al., *Prognostic Significance of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Arm*, J Urol, 2017. 197(2): p. 363–368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569432>.
54. Cui, T., R.C. Kovell, and R.P. Terlecki, *Is It Time to Abandon the Digital Rectal Examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and Peer-Reviewed Literature: Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and Peer-Reviewed Literature*, Curr Med Res Opin, 2016. 32(10): p. 1663–1669. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264113>.
55. Belbase, N.P., et al., *Prostate Cancer Screening in a Healthy Population Cohort in Eastern Nepal: An Explanatory Trial Study*, Asian Pac J Cancer Prev, 2013. 14(5): p. 2835–2838.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803040>.

56. Rabah, D.M. and M.A. Arafa, *Prostate Cancer Screening in a Saudi Population: An Explanatory Trial Study*, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010. **13**(2): p. 191–194.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066007>.
57. Lilja, H., et al., *Prediction of Significant Prostate Cancer Diagnosed 20 to 30 Years Later with a Single Measure of Prostate-Specific Antigen at or Before Age 50*, *Cancer*, 2011. **117**(6): p. 1210–1219. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960520>.
58. Schröder, F.H., et al., *Screening and Prostate Cancer Mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 Years of Follow-up*, *Lancet*, 2014. **384**(9959): p. 2027–2035. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108889>.
59. Hugosson, J., et al., *Mortality Results from the Göteborg Randomised Population-Based Prostate-Cancer Screening Trial*, *Lancet Oncol*, 2010. **11**(8): p. 725–732.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634>.
60. Pinsky, P.F., et al., *Extended Mortality Results for Prostate Cancer Screening in the PLCO Trial with Median Follow-up of 15 Years*, *Cancer*, 2017. **123**(4): p. 592–599.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27911486>.
61. Tsodikov, A., et al., *Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials*, *Ann Intern Med*, 2017. **167**(7): p. 449–455.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28869989>.
62. Vickers, A.J., *Prostate Cancer Screening: Time to Question How to Optimize the Ratio of Benefits and Harms*, *Ann Intern Med*, 2017. **167**(7): p. 509–510.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28869975>.
63. Ilic, D., et al., *Screening for Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **1**(1): CD004720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Prostatakrebscreening mittels PSA-Test: Abschlussbericht S19-01. Version: 1.1 IQWiG-Berichte 905*. 2020. [cited: 2021-04-20]. [https://www.iqwig.de/download/s19-01\\_psa-screening\\_abschlussbericht\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/s19-01_psa-screening_abschlussbericht_v1-1.pdf).
65. Hugosson, J., et al., *A 16-Yr Follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2019. **76**(1): p. 43–51.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30824296>.
66. Carlsson, S., et al., *The Excess Burden of Side-Effects from Treatment in Men Allocated to Screening for Prostate Cancer. the Göteborg Randomised Population-Based Prostate Cancer Screening Trial*, *Eur J Cancer*, 2011. **47**(4): p. 545–553.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087857>.
67. Heijnsdijk, E.A.M., et al., *Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening*, *N Engl J Med*, 2012. **367**(7): p. 595–605. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894572>.
68. Vickers, A.J., et al., *Strategy for Detection of Prostate Cancer Based on Relation Between Prostate Specific Antigen at Age 40-55 and Long Term Risk of Metastasis: Case-Control Study*, *BMJ*, 2013. **346**: f2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596126>.
69. Randazzo, M., et al., *A „PSA Pyramid“ for Men with Initial Prostate-Specific Antigen  $\leq 3$  Ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening*, *Eur Urol*, 2015. **68**(4): p. 591–597.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24794075>.
70. Bul, M., et al., *Predictors of Unfavourable Repeat Biopsy Results in Men Participating in a Prospective Active Surveillance Program*, *Eur Urol*, 2012. **61**(2): p. 370–377.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704447>.
71. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. 2013. [cited: 2020-05-18].  
[http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf).
72. Carroll, P., et al., *Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update*. 2009, Washington: American Urological Association (AUA).
73. Stephan, C., et al., *Interchangeability of Measurements of Total and Free Prostate-Specific Antigen in Serum with 5 Frequently Used Assay Combinations: An Update*, *Clin Chem*, 2006. **52**(1): p. 59–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391327>.
74. Lilja, H., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Prostate Cancer*. 2006, Washington: American Association for Clinical Chemistry (AACC).
75. Semjonow, A., et al., *Teststreifenuntersuchungen: prostataspezifisches Antigen (PSA)*, *Urologe A*, 1995. **34**(Suppl 1): S91.

76. Lein, M., et al., *Rapid Screening of PSA: Evaluation of an Immunochemical Membrane Strip Test*, Clin Chem, 1995. **41**(10): p. 1545–1547.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7586540>.
77. Berg, W., et al., *Possibility of Improving the Acceptance Rate of Early Detection Testing for Prostate Cancer with a One-Step Test for Prostate-Specific Antigen in Whole Blood*, Urol Int, 1999. **63**(2): p. 102–106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10592497>.
78. Oberpenning, F., et al., *Semi-Quantitative Immunochromatographic Test for Prostate Specific Antigen in Whole Blood: Tossing the Coin to Predict Prostate Cancer?*, Eur Urol, 2003. **43**(5): p. 478–484. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705990>.
79. Carter, H.B., et al., *Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline*, J Urol, 2013. **190**(2): p. 419–426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659877>.
80. Carter, H.B., et al., *Recommended Prostate-Specific Antigen Testing Intervals for the Detection of Curable Prostate Cancer*, JAMA, 1997. **277**(18): p. 1456–1460.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145718>.
81. Schröder, F.H., et al., *Early Detection of Prostate Cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA Kinetics*, Eur Urol, 2008. **53**(3): p. 468–477. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997011>.
82. Schröder, F.H., et al., *Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up*, N Engl J Med, 2012. **366**(11): p. 981–990. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417251>.
83. van der Crujisen-Koeter, I.W., van der Kwast, T. H., and F.H. Schröder, *Interval Carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)-Rotterdam*, J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(19): p. 1462–1466. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519752>.
84. Roobol, M.J., D.W. Roobol, and F.H. Schröder, *Is Additional Testing Necessary in Men with Prostate-Specific Antigen Levels of 1.0 Ng/mL or Less in a Population-Based Screening Setting? (ERSPC, Section Rotterdam): (ERSPC, Section Rotterdam)*, Urology, 2005. **65**(2): p. 343–346.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708050>.
85. Vickers, A.J., et al., *Prostate Specific Antigen Concentration at Age 60 and Death or Metastasis from Prostate Cancer: Case-Control Study*, BMJ, 2010. **341**: c4521.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843935>.
86. Catalona, W.J., et al., *Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men*, J Urol, 1994. **151**(5): p. 1283–1290.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>.
87. Brooks, D.D., et al., *Prostate Cancer Screening 2010: Updated Recommendations from the American Cancer Society*, J Natl Med Assoc, 2010. **102**(5): p. 423–429.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533778>.
88. Babaian, R.J., H.A. Fritsche, and R.B. Evans, *Prostate-Specific Antigen and Prostate Gland Volume: Correlation and Clinical Application*, J Clin Lab Anal, 1990. **4**(2): p. 135–137.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690280>.
89. Benson, M.C., et al., *The Use of Prostate Specific Antigen Density to Enhance the Predictive Value of Intermediate Levels of Serum Prostate Specific Antigen*, J Urol, 1992. **147**(3 Pt 2): p. 817–821. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1371555>.
90. Semjonow, A., et al., *Prostate-Specific Antigen Corrected for Prostate Volume Improves Differentiation of Benign Prostatic Hyperplasia and Organ-Confined Prostatic Cancer*, Br J Urol, 1994. **73**(5): p. 538–543. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516808>.
91. Partin, A.W., et al., *Analysis of Percent Free Prostate-Specific Antigen (PSA) for Prostate Cancer Detection: Influence of Total PSA, Prostate Volume, and Age*, Urology, 1996. **48**(6A Suppl): p. 55–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973701>.
92. Catalona, W.J., et al., *Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer from Benign Prostatic Disease: A Prospective Multicenter Clinical Trial*, JAMA, 1998. **279**(19): p. 1542–1547.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>.
93. Woodrum, D.L., et al., *Interpretation of Free Prostate Specific Antigen Clinical Research Studies for the Detection of Prostate Cancer*, J Urol, 1998. **159**(1): p. 5–12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400426>.
94. Berger, A.P., et al., *Large-Scale Study of Clinical Impact of PSA Velocity: Long-Term PSA Kinetics as Method of Differentiating Men with from Those Without Prostate Cancer*, Urology, 2007. **69**(1): p. 134–138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270635>.

95. Loeb, S., et al., *Prostate Specific Antigen Velocity Threshold for Predicting Prostate Cancer in Young Men*, J Urol, 2007. 177(3): p. 899-902.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296371>.
96. Kawachi, M.H., et al., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection*, J Natl Compr Canc Netw, 2010. 8(2): p. 240-262.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20141680>.
97. Sölétormos, G., et al., *Biological Variation of Total Prostate-Specific Antigen: A Survey of Published Estimates and Consequences for Clinical Practice*, Clin Chem, 2005. 51(8): p. 1342-1351. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961552>.
98. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. 2007, Arnhem: EAU.
99. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), *Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology*. V.2.2007. 2007, Fort Washington: NCCN.
100. Türkeri, L., et al., *Transrectal Ultrasonography Versus Digitally Guided Prostate Biopsies in Patients with Palpable Lesions on Digital Rectal Examination*, Br J Urol, 1995. 76(2): p. 184-186. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545063>.
101. Renfer, L.G., et al., *Is Ultrasound Guidance Necessary for Transrectal Prostate Biopsy?*, J Urol, 1995. 154(4): p. 1390-1391. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658544>.
102. Hodge, K.K., et al., *Random Systematic Versus Directed Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Prostate*, J Urol, 1989. 142(1): 71-4; discussion 74-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659827>.
103. National Collaborating Centre for Cancer and National Institute for Health Clinical Excellence (NICE), *Prostate Cancer: diagnosis and treatment*. 2008. [cited: 2020-05-18].  
<http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>.
104. Eichler, K., et al., *Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review*, J Urol, 2006. 175(5): p. 1605-1612.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>.
105. NHS Cancer Screening Programmes, *Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. PCRMP Guide No 1*. 2006, Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes.
106. Bootsma, A.M.J., et al., *Antibiotic Prophylaxis in Urologic Procedures: A Systematic Review*, Eur Urol, 2008. 54(6): p. 1270-1286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>.
107. Hergan, L.C. Kashefi, and J.K. Parsons, *Local Anesthetic Reduces Pain Associated with Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy: A Meta-Analysis*, Urology, 2007. 69(3): p. 520-525. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382157>.
108. Richman, J.M., et al., *Efficacy of Periprostatic Local Anesthetic for Prostate Biopsy Analgesia: A Meta-Analysis*, Urology, 2006. 67(6): p. 1224-1228.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765183>.
109. Tiong, H.Y., et al., *A Meta-Analysis of Local Anesthesia for Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy of the Prostate*, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2007. 10(2): p. 127-136.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211441>.
110. Borboroglu, P.G., et al., *Repeat Biopsy Strategy in Patients with Atypical Small Acinar Proliferation or High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Initial Prostate Needle Biopsy*, J Urol, 2001. 166(3): p. 866-870. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490235>.
111. Iczkowski, K.A., et al., *Diagnosis of „Suspicious for Malignancy“ in Prostate Biopsies: Predictive Value for Cancer*, Urology, 1998. 51(5): 749-57; discussion 757-8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610588>.
112. Davidson, D., et al., *Prostatic Intraepithelial Neoplasia Is a Risk Factor for Adenocarcinoma: Predictive Accuracy in Needle Biopsies*, J Urol, 1995. 154(4): p. 1295-1299.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544835>.
113. Epstein, J.I. and M. Herawi, *Prostate Needle Biopsies Containing Prostatic Intraepithelial Neoplasia or Atypical Foci Suspicious for Carcinoma: Implications for Patient Care*, J Urol, 2006. 175(3 Pt 1): p. 820-834. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>.
114. Netto, G.J. and J.I. Epstein, *Widespread High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Prostatic Needle Biopsy: A Significant Likelihood of Subsequently Diagnosed Adenocarcinoma*, Am J Surg Pathol, 2006. 30(9): p. 1184-1188.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931964>.



115. Hoogendam, A., F. Buntinx, and H.C. de Vet, *The Diagnostic Value of Digital Rectal Examination in Primary Care Screening for Prostate Cancer: A Meta-Analysis*, *Fam Pract*, 1999. **16**(6): p. 621–626. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625141>.
116. Philip, J., et al., *Is a Digital Rectal Examination Necessary in the Diagnosis and Clinical Staging of Early Prostate Cancer?*, *BJU Int*, 2005. **95**(7): p. 969–971. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839915>.
117. Lavoipierre, A.M., et al., *Prostatic Cancer: Role of Color Doppler Imaging in Transrectal Sonography*, *AJR Am J Roentgenol*, 1998. **171**(1): p. 205–210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9648790>.
118. Halpern, E.J. and S.E. Strup, *Using Gray-Scale and Color and Power Doppler Sonography to Detect Prostatic Cancer*, *AJR Am J Roentgenol*, 2000. **174**(3): p. 623–627. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701599>.
119. Lee, H.Y., et al., *Classification of Focal Prostatic Lesions on Transrectal Ultrasound (TRUS) and the Accuracy of TRUS to Diagnose Prostate Cancer*, *Korean J Radiol*, 2009. **10**(3): p. 244–251. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412512>.
120. Tamsel, S., et al., *Transrectal Ultrasound in Detecting Prostate Cancer Compared with Serum Total Prostate-Specific Antigen Levels*, *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2008. **52**(1): p. 24–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373822>.
121. Aigner, F., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasonography Using Cadence-Contrast Pulse Sequencing Technology for Targeted Biopsy of the Prostate*, *BJU Int*, 2009. **103**(4): p. 458–463. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021610>.
122. Colleselli, D., et al., *The Influence of Prostate Volume on Prostate Cancer Detection Using a Combined Approach of Contrast-Enhanced Ultrasonography-Targeted and Systematic Grey-Scale Biopsy*, *BJU Int*, 2007. **100**(6): p. 1264–1267. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850369>.
123. Mitterberger, M., et al., *A Prospective Randomized Trial Comparing Contrast-Enhanced Targeted Versus Systematic Ultrasound Guided Biopsies: Impact on Prostate Cancer Detection*, *Prostate*, 2007. **67**(14): p. 1537–1542. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705242>.
124. Tang, J., et al., *Peripheral Zone Hypoechoic Lesions of the Prostate: Evaluation with Contrast-Enhanced Gray Scale Transrectal Ultrasonography*, *J Ultrasound Med*, 2007. **26**(12): p. 1671–1679. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029918>.
125. Taymoorian, K., et al., *Transrectal Broadband-Doppler Sonography with Intravenous Contrast Medium Administration for Prostate Imaging and Biopsy in Men with an Elevated PSA Value and Previous Negative Biopsies*, *Anticancer Res*, 2007. **27**(6C): p. 4315–4320. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214038>.
126. Wink, M., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound and Prostate Cancer; a Multicentre European Research Coordination Project*, *Eur Urol*, 2008. **54**(5): p. 982–992. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18584944>.
127. Yang, J.C., et al., *Contrast-Enhanced Gray-Scale Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy in Men with Elevated Serum Prostate-Specific Antigen Levels*, *Acad Radiol*, 2008. **15**(10): p. 1291–1297. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790401>.
128. Cochlin, D.L., R.H. Ganatra, and D.F.R. Griffiths, *Elastography in the Detection of Prostatic Cancer*, *Clin Radiol*, 2002. **57**(11): p. 1014–1020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409113>.
129. Eggert, T., et al., *Stellenwert der Elastographie in der klinischen Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms. Vergleich von Detektionsraten der B-Modus-Sonographie und der elastographieunterstützten systematischen 10fach-Biopsie*, *Urologe A*, 2008. **47**(9): p. 1212–1217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704361>.
130. Kamoi, K., et al., *The Utility of Transrectal Real-Time Elastography in the Diagnosis of Prostate Cancer*, *Ultrasound Med Biol*, 2008. **34**(7): p. 1025–1032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18255215>.
131. König, K., et al., *Initial Experiences with Real-Time Elastography Guided Biopsies of the Prostate*, *J Urol*, 2005. **174**(1): p. 115–117. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947593>.
132. Miyagawa, T., et al., *Real-Time Elastography for the Diagnosis of Prostate Cancer: Evaluation of Elastographic Moving Images*, *Jpn J Clin Oncol*, 2009. **39**(6): p. 394–398. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359330>.

133. Nelson, E.D., et al., *Targeted Biopsy of the Prostate: The Impact of Color Doppler Imaging and Elastography on Prostate Cancer Detection and Gleason Score*, *Urology*, 2007. **70**(6): p. 1136–1140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158034>.
134. Salomon, G., et al., *Evaluation of Prostate Cancer Detection with Ultrasound Real-Time Elastography: A Comparison with Step Section Pathological Analysis After Radical Prostatectomy*, *Eur Urol*, 2008. **54**(6): p. 1354–1362. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374470>.
135. Tsutsumi, M., et al., *The Impact of Real-Time Tissue Elasticity Imaging (Elastography) on the Detection of Prostate Cancer: Clinicopathological Analysis*, *Int J Clin Oncol*, 2007. **12**(4): p. 250–255. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701002>.
136. Braeckman, J., et al., *Computer-Aided Ultrasonography (HistoScanning): A Novel Technology for Locating and Characterizing Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2008. **101**(3): p. 293–298. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922870>.
137. Braeckman, J., et al., *The Accuracy of Transrectal Ultrasonography Supplemented with Computer-Aided Ultrasonography for Detecting Small Prostate Cancers*, *BJU Int*, 2008. **102**(11): p. 1560–1565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710457>.
138. Turkbey, B., et al., *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2*, *Eur Urol*, 2019. **76**(3): p. 340–351. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30898406>.
139. Drost, F.-J.H., et al., *Prostate MRI, with or Without MRI-Targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. **4**(4): CD012663. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31022301>.
140. Schoots, I.G., et al., *PI-RADS Committee Position on MRI Without Contrast Medium in Biopsy-Naive Men with Suspected Prostate Cancer: Narrative Review*, *AJR Am J Roentgenol*, 2021. **216**(1): p. 3–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32812795>.
141. Wegelin, O., et al., *Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-Targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of in-Bore Versus Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Fusion Versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique?*, *Eur Urol*, 2017. **71**(4): p. 517–531. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568655>.
142. Gayet, M., et al., *The Value of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography (MRI/US)-Fusion Biopsy Platforms in Prostate Cancer Detection: A Systematic Review*, *BJU Int*, 2016. **117**(3): p. 392–400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237632>.
143. Wu, J., et al., *Is Magnetic Resonance/ultrasound Fusion Prostate Biopsy Better Than Systematic Prostate Biopsy? an Updated Meta- and Trial Sequential Analysis: An Updated Meta- and Trial Sequential Analysis*, *Oncotarget*, 2015. **6**(41): p. 43571–43580. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498362>.
144. Valerio, M., et al., *Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review*, *Eur Urol*, 2015. **68**(1): p. 8–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454618>.
145. Schoots, I.G., et al., *Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Eur Urol*, 2015. **68**(3): p. 438–450. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312>.
146. Filson, C.P., et al., *Prostate Cancer Detection with Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion Biopsy: The Role of Systematic and Targeted Biopsies*, *Cancer*, 2016. **122**(6): p. 884–892. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749141>.
147. Klein, J., et al., *Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy for Cancer Detection: Performance of 2D-, 3D- and 3D-MRI Fusion Targeted Techniques*, *Urol Int*, 2017. **98**(1): p. 7–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784024>.
148. Mendhiratta, N., et al., *Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy in a Consecutive Cohort of Men with No Previous Biopsy: Reduction of over Detection Through Improved Risk Stratification*, *J Urol*, 2015. **194**(6): p. 1601–1606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100327>.
149. Porpiglia, F., et al., *Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score*, *Anticancer Res*, 2016. **36**(9): p. 4833–4839. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27630337>.

150. Siddiqui, M.M., et al., *Comparison of MR/ultrasound Fusion-Guided Biopsy with Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer*, JAMA, 2015. **313**(4): p. 390–397. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035>.
151. Rastinehad, A.R., et al., *Comparison of Multiparametric MRI Scoring Systems and the Impact on Cancer Detection in Patients Undergoing MR US Fusion Guided Prostate Biopsies*, PLoS One, 2015. **10**(11): e0143404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605548>.
152. Porpiglia, F., et al., *Preoperative Prostate Biopsy and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Reliability in Detecting Prostate Cancer*, Int Braz J Urol, 2015. **41**(1): p. 124–133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928518>.
153. de Gorski, A., et al., *Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates*, J Urol, 2015. **194**(3): p. 669–673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784374>.
154. Drost, F.-J.H., et al., *Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis*, Eur Urol, 2020. **77**(1): p. 78–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31326219>.
155. Naji, L., et al., *Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Ann Fam Med, 2018. **16**(2): p. 149–154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29531107>.
156. Sen, J., et al., *Role of Colour Doppler Imaging in Detecting Prostate Cancer*, Asian J Surg, 2008. **31**(1): p. 16–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334464>.
157. Franiel, T., et al., *MpMRT Der Prostata (MR-Prostatografie): Aktualisierte Empfehlungen Der DRG Und Des BDR Zur Vorbereitung Und Durchführung*, Rofo, 2021: [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33735931>.
158. Cheikh, A.B., et al., *Evaluation of T2-Weighted and Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Localizing Prostate Cancer Before Repeat Biopsy*, Eur Radiol, 2009. **19**(3): p. 770–778. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925403>.
159. Labanaris, A.P., et al., *Prostate Cancer Detection Using an Extended Prostate Biopsy Schema in Combination with Additional Targeted Cores from Suspicious Images in Conventional and Functional Endorectal Magnetic Resonance Imaging of the Prostate*, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2010. **13**(1): p. 65–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752886>.
160. Sciarra, A., et al., *Value of Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging and Dynamic Contrast-Enhanced Imaging for Detecting Prostate Cancer Foci in Men with Prior Negative Biopsy*, Clin Cancer Res, 2010. **16**(6): p. 1875–1883. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197480>.
161. Seitz, M., et al., *Functional Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer*, Eur Urol, 2009. **55**(4): p. 801–814. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185981>.
162. Haider, M.A., et al., *Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review*, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016. **28**(9): p. 550–567. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256655>.
163. Delongchamps, N.B., et al., *Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer?*, J Urol, 2016. **196**(4): p. 1069–1075. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079582>.
164. Peltier, A., et al., *MRI-Targeted Biopsies Versus Systematic Transrectal Ultrasound Guided Biopsies for the Diagnosis of Localized Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men*, Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 571708. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692142>.
165. Mariotti, G.C., et al., *Magnetic Resonance/transrectal Ultrasound Fusion Biopsy of the Prostate Compared to Systematic 12-Core Biopsy for the Diagnosis and Characterization of Prostate Cancer: Multi-Institutional Retrospective Analysis of 389 Patients*, Urol Oncol, 2016. **34**(9): 416.e9-416.e14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197921>.
166. Baco, E., et al., *A Randomized Controlled Trial to Assess and Compare the Outcomes of Two-Core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-Core Systematic Biopsy*, Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 149–156. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862143>.
167. Panebianco, V., et al., *Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Vs. Standard Care in Men Being Evaluated for Prostate Cancer: A Randomized Study*, Urol Oncol, 2015. **33**(1): 17.e1-17.e7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443268>.

168. Tonttila, P.P., 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): p. 419–425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033153>.
169. Ahmed, H.U., et al., *Diagnostic Accuracy of Multi-Parametric MRI and TRUS Biopsy in Prostate Cancer (PROMIS): A Paired Validating Confirmatory Study*, *Lancet*, 2017. **389**(10071): p. 815–822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28110982>.
170. Kasivisvanathan, V., et al., *Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Eur Urol*, 2019. **76**(3): p. 284–303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31130434>.
171. Rouvière, O., et al., *Use of Prostate Systematic and Targeted Biopsy on the Basis of Multiparametric MRI in Biopsy-Naive Patients (MRI-FIRST): A Prospective, Multicentre, Paired Diagnostic Study*, *Lancet Oncol*, 2019. **20**(1): p. 100–109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470502>.
172. Ahdoot, M., et al., *MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis*, *N Engl J Med*, 2020. **382**(10): p. 917–928. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32130814>.
173. Dimitroulis, P., et al., *Multiparametric Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy-Are 2 Biopsy Cores Per Magnetic Resonance Imaging Lesion Required?*, *J Urol*, 2018. **200**(5): p. 1030–1034. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29733837>.
174. Tschirdewahn, S., et al., *Detection of Significant Prostate Cancer Using Target Saturation in Transperineal Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasonography-Fusion Biopsy*, *Eur Urol Focus*, 2020: [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32660838>.
175. Osses, D.F., et al., *Equivocal PI-RADS Three Lesions on Prostate Magnetic Resonance Imaging: Risk Stratification Strategies to Avoid MRI-Targeted Biopsies*, *J Pers Med*, 2020. **10**(4). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33321791>.
176. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *Prostate cancer: diagnosis and management* NICE Guideline; 175. 2014. London: NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175>.
177. Krause, B.J., M. Souvatzoglou, and U. Treiber, *Imaging of Prostate Cancer with PET/CT and Radioactively Labeled Choline Derivates*, *Urol Oncol*, 2013. **31**(4): p. 427–435. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388835>.
178. Alberts, A.R., et al., *Prediction of High-Grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculators*, *Eur Urol*, 2019. **75**(2): p. 310–318. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30082150>.
179. Püllen, L., et al., *External Validation of Novel Magnetic Resonance Imaging-Based Models for Prostate Cancer Prediction*, *BJU Int*, 2020. **125**(3): p. 407–416. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31758738>.
180. Perrin, A., et al., *The Utility of in-Bore Multiparametric Magnetic Resonance-Guided Biopsy in Men with Negative Multiparametric Magnetic Resonance-Ultrasound Software-Based Fusion Targeted Biopsy* preprint (2020).
181. Schoots, I.G., et al., *Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance of Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Eur Urol*, 2015. **67**(4): p. 627–636. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511988>.
182. Guo, R., et al., *Magnetic Resonance Imaging on Disease Reclassification Among Active Surveillance Candidates with Low-Risk Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis*, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015. **18**(3): p. 221–228. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986915>.
183. Scarpato, K.R. and D.A. Barocas, *Use of mpMRI in Active Surveillance for Localized Prostate Cancer*, *Urol Oncol*, 2016. **34**(7): p. 320–325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27036218>.
184. Radtke, J.P., et al., *Further Reduction of Disqualification Rates by Additional MRI-Targeted Biopsy with Transperineal Saturation Biopsy Compared with Standard 12-Core Systematic Biopsies for the Selection of Prostate Cancer Patients for Active Surveillance*, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016. **19**(3): p. 283–291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184812>.

185. Dieffenbacher, S., et al., *Standardized Magnetic Resonance Imaging Reporting Using the Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria and Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion with Transperineal Saturation Biopsy to Select Men on Active Surveillance*, Eur Urol Focus, 2021. 7(1): 102-110. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30878348>.
186. Klotz, L., et al., *Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-Year Postbiopsy Follow-up*, Eur Urol, 2020. 77(3): p. 311–317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31708295>.
187. Amin, A., et al., *The Magnetic Resonance Imaging in Active Surveillance (MRIAS) Trial: Use of Baseline Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Saturation Biopsy to Reduce the Frequency of Surveillance Prostate Biopsies*, J Urol, 2020. 203(5): p. 910–917. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825297>.
188. Giganti, F., et al., *Natural History of Prostate Cancer on Active Surveillance: Stratification by MRI Using the PRECISE Recommendations in a UK Cohort*, Eur Radiol, 2021. 31(3): p. 1644–1655. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33000302>.
189. Moore, C.M., et al., *Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations—a Report of a European School of Oncology Task Force*, Eur Urol, 2017. 71(4): p. 648–655. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349615>.
190. Wittekind, C., Klimpinger, M. and L.H. Sobin, *TNM : Klassifikation maligner Tumoren*. 8th ed. 2017, Weinheim: Wiley-VCH.
191. Dutch Urological Association, *Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0*. 2007, Maastricht: Dutch Urological Association.
192. Thompson, I., et al., *Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update*, J Urol, 2007. 177(6): p. 2106–2131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297>.
193. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer*, JAMA, 1998. 280(11): p. 969–974. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>.
194. Manikandan, R., et al., *Routine Use of Magnetic Resonance Imaging in the Management of T(1c) Carcinoma of the Prostate: Is It Necessary?*, J Endourol, 2007. 21(10): p. 1171–1174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949319>.
195. Nogueira, L., et al., *Focal Treatment or Observation of Prostate Cancer: Pretreatment Accuracy of Transrectal Ultrasound Biopsy and T2-Weighted MRI*, Urology, 2010. 75(2): p. 472–477. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643467>.
196. Turkbey, B., et al., *Prostate Cancer: Value of Multiparametric MR Imaging at 3 T for Detection—Histopathologic Correlation*, Radiology, 2010. 255(1): p. 89–99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308447>.
197. Weinreb, J.C., et al., *Prostate Cancer: Sextant Localization at MR Imaging and MR Spectroscopic Imaging Before Prostatectomy—Results of ACRIN Prospective Multi-Institutional Clinicopathologic Study*, Radiology, 2009. 251(1): p. 122–133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332850>.
198. Abuzallouf, S., I. Dayes, and H. Lukka, *Baseline Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Summary of the Literature*, J Urol, 2004. 171(6 Pt 1): p. 2122–2127. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770>.
199. Ayyathurai, R., et al., *A Study on Staging Bone Scans in Newly Diagnosed Prostate Cancer*, Urol Int, 2006. 76(3): p. 209–212. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601380>.
200. Ishizuka, O., et al., *Prostate-Specific Antigen, Gleason Sum and Clinical T Stage for Predicting the Need for Radionuclide Bone Scan for Prostate Cancer Patients in Japan*, Int J Urol, 2005. 12(8): p. 728–732. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174046>.
201. Hofman, M.S., et al., *Prostate-Specific Membrane Antigen PET-CT in Patients with High-Risk Prostate Cancer Before Curative-Intent Surgery or Radiotherapy (ProPSMA): A Prospective, Randomised, Multicentre Study*, Lancet, 2020. 395(10231): p. 1208–1216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32209449>.
202. Briganti, A., et al., *Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Invasion Based on the Extent of Pelvic Lymphadenectomy in Patients with Clinically Localized*

- Prostate Cancer*, BJU Int, 2006. **98**(4): p. 788–793.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>.
203. Steuber, T., et al., *Validation of a Nomogram for Prediction of Side Specific Extracapsular Extension at Radical Prostatectomy*, J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): 939-44; discussion 944.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587>.
204. Chun, F.K.-H., et al., *Development and External Validation of an Extended 10-Core Biopsy Nomogram*, Eur Urol, 2007. **52**(2): p. 436–444.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010505>.
205. Engelbrecht, M.R., et al., *Local Staging of Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging: A Meta-Analysis*, Eur Radiol, 2002. **12**(9): p. 2294–2302.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195484>.
206. Soulié, M., et al., *Assessment of the Risk of Positive Surgical Margins with Pelvic Phased-Array Magnetic Resonance Imaging in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer: A Prospective Study*, Urology, 2001. **58**(2): p. 228–232.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489708>.
207. Nakashima, J., et al., *Endorectal MRI for Prediction of Tumor Site, Tumor Size, and Local Extension of Prostate Cancer*, Urology, 2004. **64**(1): p. 101–105.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245944>.
208. Wang, L., et al., *Combined Endorectal and Phased-Array MRI in the Prediction of Pelvic Lymph Node Metastasis in Prostate Cancer*, AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(3): p. 743–748.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498101>.
209. Park, B.K., et al., *Comparison of Phased-Array 3.0-T and Endorectal 1.5-T Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Local Staging Accuracy for Prostate Cancer*, J Comput Assist Tomogr, 2007. **31**(4): p. 534–538. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17882027>.
210. Pfister, D., et al., *Detection of Recurrent Prostate Cancer Lesions Before Salvage Lymphadenectomy Is More Accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC Than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT*, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(8): p. 1410–1417.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993315>.
211. Sterzing, F., et al., *(68)Ga-PSMA-11 PET/CT: A New Technique with High Potential for the Radiotherapeutic Management of Prostate Cancer Patients*, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(1): p. 34–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404016>.
212. Morigi, J.J., et al., *Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy*, J Nucl Med, 2015. **56**(8): p. 1185–1190.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112024>.
213. Afshar-Oromieh, A., et al., *Comparison of PET Imaging with a (68)Ga-Labelled PSMA Ligand and (18)F-Choline-Based PET/CT for the Diagnosis of Recurrent Prostate Cancer*, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(1): p. 11–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072344>.
214. van Leeuwen, P.J., et al., *(68) Ga-PSMA Has a High Detection Rate of Prostate Cancer Recurrence Outside the Prostatic Fossa in Patients Being Considered for Salvage Radiation Treatment*, BJU Int, 2016. **117**(5): p. 732–739.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683282>.
215. Shakespeare, T.P., *Effect of Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography on the Decision-Making of Radiation Oncologists*, Radiat Oncol, 2015. **10**: p. 233.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582424>.
216. Böni, R.A., et al., *Präoperatives T-Staging des Prostatakarzinoms: Endorektale Magnetresonanztomographie im Vergleich zu anderen bildgebenden und klinischen Methoden*, Rofo, 1996. **165**(2): p. 152–158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8924668>.
217. Smith, J.A., et al., *Transrectal Ultrasound Versus Digital Rectal Examination for the Staging of Carcinoma of the Prostate: Results of a Prospective, Multi-Institutional Trial*, J Urol, 1997. **157**(3): p. 902–906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072596>.
218. Hsu, C.-Y., et al., *Detection of Clinical Unilateral T3a Prostate Cancer - by Digital Rectal Examination or Transrectal Ultrasonography?*, BJU Int, 2006. **98**(5): p. 982–985.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945120>.
219. Hsu, C.-Y., et al., *Transrectal Ultrasound in the Staging of Clinical T3a Prostate Cancer*, Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(1): p. 79–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17067773>.

220. Mullerad, M., et al., *Prostate Cancer: Detection of Extracapsular Extension by Genitourinary and General Body Radiologists at MR Imaging*, *Radiology*, 2004. **232**(1): p. 140–146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166319>.
221. Sonnad, S.S., C.P. Langlotz, and J.S. Schwartz, *Accuracy of MR Imaging for Staging Prostate Cancer: A Meta-Analysis to Examine the Effect of Technologic Change*, *Acad Radiol*, 2001. **8**(2): p. 149–157. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11227643>.
222. Wang, L., et al., *Prediction of Organ-Confined Prostate Cancer: Incremental Value of MR Imaging and MR Spectroscopic Imaging to Staging Nomograms*, *Radiology*, 2006. **238**(2): p. 597–603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344335>.
223. Wang, L., et al., *Prediction of Seminal Vesicle Invasion in Prostate Cancer: Incremental Value of Adding Endorectal MR Imaging to the Kattan Nomogram*, *Radiology*, 2007. **242**(1): p. 182–188. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090712>.
224. Brown, J.A., et al., *Impact of Preoperative Endorectal MRI Stage Classification on Neurovascular Bundle Sparing Aggressiveness and the Radical Prostatectomy Positive Margin Rate*, *Urol Oncol*, 2009. **27**(2): p. 174–179. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640062>.
225. Brajtbord, J.S., et al., *Endorectal Magnetic Resonance Imaging Has Limited Clinical Ability to Preoperatively Predict PT3 Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2011. **107**(9): p. 1419–1424. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804475>.
226. Torricelli, P., et al., *3-T MRI with Phased-Array Coil in Local Staging of Prostatic Cancer*, *Acad Radiol*, 2008. **15**(9): p. 1118–1125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692752>.
227. Ren, J., et al., *Combined T2-Weighted and Diffusion-Weighted MRI for Diagnosis of Urinary Bladder Invasion in Patients with Prostate Carcinoma*, *J Magn Reson Imaging*, 2009. **30**(2): p. 351–356. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19591203>.
228. Even-Sapir, E., et al., *The Detection of Bone Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer: 99mTc-MDP Planar Bone Scintigraphy, Single- and Multi-Field-of-View SPECT, 18F-Fluoride PET, and 18F-Fluoride PET/CT*, *J Nucl Med*, 2006. **47**(2): p. 287–297. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635>.
229. Tu, X., et al., *The Role of (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients with Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis*, *Front Oncol*, 2020. **10**(1365): p. 1–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33014777>.
230. Evangelista, L., et al., *PET/MRI in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. **48**(3): 859–873. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32901351>.
231. Phillips, R., et al., *Outcomes of Observation Vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial*, *JAMA Oncol*, 2020. **6**(5): p. 650–659. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215577>.
232. Feria Cardet, R.E. de, et al., *Is Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Cost-Effective in Prostate Cancer: An Analysis Informed by the ProPSMA Trial*, *Eur Urol*, 2021. **79**(3): p. 413–418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33341285>.
233. Kattan, M.W., et al., *A Preoperative Nomogram for Disease Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer*, *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(10): p. 766–771. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605647>.
234. Kattan, M.W., et al., *Pretreatment Nomogram for Predicting the Outcome of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2000. **18**(19): p. 3352–3359. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013275>.
235. Kattan, M.W., et al., *Pretreatment Nomogram for Predicting Freedom from Recurrence After Permanent Prostate Brachytherapy in Prostate Cancer*, *Urology*, 2001. **58**(3): p. 393–399. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549487>.
236. Herlemann, A., et al., *68Ga-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. **70**(4): p. 553–557. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810345>.
237. Perera, M., 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. 70(6): p. 926-937.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387>.
238. Bostwick, D.G., et al., *Prognostic Factors in Prostate Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*, Arch Pathol Lab Med, 2000. 124(7): p. 995-1000.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888774>.
239. Bostwick, D.G., et al., *Prostate tissue factors*, in *Prostate cancer. Second international consultation on prostate cancer*, G. Murphy, et al., Editors. 2000, Plymouth: Plymbridge: p. 162-201.
240. Bennett, V., M. Varma, and D. Bailey, *Guidelines for the Macroscopic Processing of Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy Specimens*, J Clin Pathol, 2008. 61: p. 713-721.
241. Samaratunga, H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working Group 1: Specimen Handling*, Mod Pathol, 2011. 24(1): p. 6-15.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20834234>.
242. Berney, D.M., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working Group 4: Seminal Vesicles and Lymph Nodes*, Mod Pathol, 2011. 24(1): p. 39-47.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818343>.
243. van der Kwast, T.H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working Group 2: T2 Substaging and Prostate Cancer Volume*, Mod Pathol, 2011. 24(1): p. 16-25.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818340>.
244. Magi-Galluzzi, C., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working Group 3: Extraprostatic Extension, Lymphovascular Invasion and Locally Advanced Disease*, Mod Pathol, 2011. 24(1): p. 26-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802467>.
245. Egevad, L., J.R. Srigley, and B. Delahunt, *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens: Rationale and Organization*, Mod Pathol, 2011. 24(1): p. 1-5.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802466>.
246. Tan, P.H., et al., *International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working Group 5: Surgical Margins*, Mod Pathol, 2011. 24(1): p. 48-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729812>.
247. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System*, Am J Surg Pathol, 2016. 40(2): p. 244-252.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179>.
248. Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) and Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), *Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. Version 2.0 des Bundesverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*. 2011. [cited: 2020-05-18]. [http://www.dgp-berlin.de/downloads/public/guidelines/anleitungen/Anleitung\\_Prostatakarzinom.pdf](http://www.dgp-berlin.de/downloads/public/guidelines/anleitungen/Anleitung_Prostatakarzinom.pdf).
249. Roehl, K.A., et al., *Cancer Progression and Survival Rates Following Anatomical Radical Retropubic Prostatectomy in 3,478 Consecutive Patients: Long-Term Results*, J Urol, 2004. 172(3): p. 910-914. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310996>.
250. Lopez-Beltran, A., et al., *Current Practice of Gleason Grading of Prostate Carcinoma*, Virchows Arch, 2006. 448(2): p. 111-118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16328356>.
251. Epstein, J.I., et al., *Prediction of Progression Following Radical Prostatectomy. a Multivariate Analysis of 721 Men with Long-Term Follow-up*, Am J Surg Pathol, 1996. 20(3): p. 286-292.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772781>.
252. Partin, A.W., et al., *Contemporary Update of Prostate Cancer Staging Nomograms (Partin Tables) for the New Millennium*, Urology, 2001. 58(6): p. 843-848.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>.
253. Svanholm, H. and H. Mygind, *Prostatic Carcinoma Reproducibility of Histologic Grading*, Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A, 1985. 93(2): p. 67-71.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3984736>.



254. Makarov, D.V., et al., *Updated Nomogram to Predict Pathologic Stage of Prostate Cancer Given Prostate-Specific Antigen Level, Clinical Stage, and Biopsy Gleason Score (Partin Tables) Based on Cases from 2000 to 2005*, *Urology*, 2007. **69**(6): p. 1095–1101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>.
255. Kattan, M.W. and J. Eastham, *Algorithms for Prostate-Specific Antigen Recurrence After Treatment of Localized Prostate Cancer*, *Clin Prostate Cancer*, 2003. **1**(4): p. 221–226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040880>.
256. Kristiansen, G., *Diagnostic and Prognostic Molecular Biomarkers for Prostate Cancer*, *Histopathology*, 2012. **60**(1): p. 125–141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212082>.
257. Epstein, J.I., et al., *Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Prostate: Report from the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference*, *Am J Surg Pathol*, 2014. **38**(8): e6–e19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25029122>.
258. Schlesinger, C., D.G. Bostwick, and K.A. Iczkowski, *High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Small Acinar Proliferation: Predictive Value for Cancer in Current Practice*, *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(9): p. 1201–1207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096410>.
259. Moore, C.K., et al., *Prognostic Significance of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Small Acinar Proliferation in the Contemporary Era*, *J Urol*, 2005. **173**(1): p. 70–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>.
260. Brawer, M.K., et al., *Keratin Immunoreactivity in the Benign and Neoplastic Human Prostate*, *Cancer Res*, 1985. **45**(8): p. 3663–3667. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2410099>.
261. Moll, R., et al., *The Catalog of Human Cytokeratins: Patterns of Expression in Normal Epithelia, Tumors and Cultured Cells*, *Cell*, 1982. **31**(1): p. 11–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186379>.
262. Shah, R.B., et al., *Comparison of the Basal Cell-Specific Markers, 34betaE12 and P63, in the Diagnosis of Prostate Cancer*, *Am J Surg Pathol*, 2002. **26**(9): p. 1161–1168. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218572>.
263. Wernert, N., G. Seitz, and T. Achtstätter, *Immunohistochemical Investigation of Different Cytokeratins and Vimentin in the Prostate from the Fetal Period up to Adulthood and in Prostate Carcinoma*, *Pathol Res Pract*, 1987. **182**(5): p. 617–626. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446293>.
264. Moch, H., et al., *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 4th ed. World Health Organization classification of tumours; 8. 2016, Lyon. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016>.
265. Qian, J., P. Wollan, and D.G. Bostwick, *The Extent and Multicentricity of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Clinically Localized Prostatic Adenocarcinoma*, *Hum Pathol*, 1997. **28**(2): p. 143–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023393>.
266. Keetch, D.W., et al., *Morphometric Analysis and Clinical Followup of Isolated Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Needle Biopsy of the Prostate*, *J Urol*, 1995. **154**(2 Pt 1): p. 347–351. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541850>.
267. Jiang, Z., et al., *Alpha-Methylacyl-CoA Racemase: A Multi-Institutional Study of a New Prostate Cancer Marker*, *Histopathology*, 2004. **45**(3): p. 218–225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15330799>.
268. Epstein, J.I., *PSA and PAP as Immunohistochemical Markers in Prostate Cancer*, *Urol Clin North Am*, 1993. **20**(4): p. 757–770. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505984>.
269. Magi-Galluzzi, C., et al., *Heterogeneity of Androgen Receptor Content in Advanced Prostate Cancer*, *Mod Pathol*, 1997. **10**(8): p. 839–845. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267828>.
270. Murphy, G.P., et al., *Current Evaluation of the Tissue Localization and Diagnostic Utility of Prostate Specific Membrane Antigen*, *Cancer*, 1998. **83**(11): p. 2259–2269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9840525>.
271. Kristiansen, I., et al., *Sensitivity of HOXB13 as a Diagnostic Immunohistochemical Marker of Prostatic Origin in Prostate Cancer Metastases: Comparison to PSA, Prostein, Androgen Receptor, ERG, NKX3.1, PSAP, and PSMA*, *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(6). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28555048>.

272. Bostwick, D.G., et al., *Architectural Patterns of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia*, Hum Pathol, 1993. 24(3): p. 298–310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8454275>.
273. Bostwick, D.G. and J. Qian, *High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia*, Mod Pathol, 2004. 17(3): p. 360–379. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739906>.
274. Wolters, T., et al., *Should Pathologists Routinely Report Prostate Tumour Volume? the Prognostic Value of Tumour Volume in Prostate Cancer: The Prognostic Value of Tumour Volume in Prostate Cancer*, Eur Urol, 2010. 57(5): p. 821–829. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664875>.
275. Marks, R.A., et al., *Positive-Block Ratio in Radical Prostatectomy Specimens Is an Independent Predictor of Prostate-Specific Antigen Recurrence*, Am J Surg Pathol, 2007. 31(6): p. 877–881. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17527074>.
276. Epstein, J.I., *Prognostic Significance of Tumor Volume in Radical Prostatectomy and Needle Biopsy Specimens*, J Urol, 2011. 186(3): p. 790–797. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788055>.
277. Renshaw, A.A., *Adequate Tissue Sampling of Prostate Core Needle Biopsies*, Am J Clin Pathol, 1997. 107(1): p. 26–29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8980363>.
278. Brat, D.J., et al., *How Often Are Diagnostic Features Missed with Less Extensive Histologic Sampling of Prostate Needle Biopsy Specimens?*, Am J Surg Pathol, 1999. 23(3): p. 257–262. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078914>.
279. Amin, M., et al., *Prognostic and Predictive Factors and Reporting of Prostate Carcinoma in Prostate Needle Biopsy Specimens*, Scand J Urol Nephrol Suppl, 2005(216): p. 20–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>.
280. Freedland, S.J., et al., *Percent Prostate Needle Biopsy Tissue with Cancer Is More Predictive of Biochemical Failure or Adverse Pathology After Radical Prostatectomy Than Prostate Specific Antigen or Gleason Score*, J Urol, 2002. 167(2 Pt 1): p. 516–520. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>.
281. Kattan, M.W., et al., *Counseling Men with Prostate Cancer: A Nomogram for Predicting the Presence of Small, Moderately Differentiated, Confined Tumors*, J Urol, 2003. 170(5): p. 1792–1797. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532778>.
282. Mosse, C.A., et al., *The Prognostic Significance of Tertiary Gleason Pattern 5 in Radical Prostatectomy Specimens*, Am J Surg Pathol, 2004. 28(3): p. 394–398. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104304>.
283. Pan, C.C., et al., *The Prognostic Significance of Tertiary Gleason Patterns of Higher Grade in Radical Prostatectomy Specimens: A Proposal to Modify the Gleason Grading System*, Am J Surg Pathol, 2000. 24(4): p. 563–569. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757404>.
284. Dhom, G. and S. Degro, *Therapy of Prostatic Cancer and Histopathologic Follow-up*, Prostate, 1982. 3(6): p. 531–542. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7155986>.
285. Bostwick, D.G., B.M. Egbert, and L.F. Fajardo, *Radiation Injury of the Normal and Neoplastic Prostate*, Am J Surg Pathol, 1982. 6(6): p. 541–551. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7149094>.
286. Helpap, B. and J. Köllermann, *Therapieinduzierte Tumorregression des Prostatakarzinoms*, Pathologe, 2004. 25(6): p. 461–468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15221282>.
287. Vailancourt, L., et al., *Effect of Neoadjuvant Endocrine Therapy (Combined Androgen Blockade) on Normal Prostate and Prostatic Carcinoma. a Randomized Study*, Am J Surg Pathol, 1996. 20(1): p. 86–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8540613>.
288. McNeal, J.E., *Normal Histology of the Prostate*, Am J Surg Pathol, 1988. 12(8): p. 619–633. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456702>.
289. McNeal, J.E., *The Zonal Anatomy of the Prostate*, Prostate, 1981. 2(1): p. 35–49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279811>.
290. Wise, A.M., et al., *Morphologic and Clinical Significance of Multifocal Prostate Cancers in Radical Prostatectomy Specimens*, Urology, 2002. 60(2): p. 264–269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137824>.
291. Arora, R., et al., *Heterogeneity of Gleason Grade in Multifocal Adenocarcinoma of the Prostate*, Cancer, 2004. 100(11): p. 2362–2366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160339>.
292. Mehra, R., et al., *Heterogeneity of TMPRSS2 Gene Rearrangements in Multifocal Prostate Adenocarcinoma: Molecular Evidence for an Independent Group of Diseases*, Cancer Res, 2007. 67(17): p. 7991–7995. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804708>.

293. Desai, A., et al., *Complete Embedding and Close Step-Sectioning of Radical Prostatectomy Specimens Both Increase Detection of Extra-Prostatic Extension, and Correlate with Increased Disease-Free Survival by Stage of Prostate Cancer Patients*, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2002. 5(3): p. 212–218. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496984>.
294. Epstein, J.I., et al., *Is Tumor Volume an Independent Predictor of Progression Following Radical Prostatectomy? a Multivariate Analysis of 185 Clinical Stage B Adenocarcinomas of the Prostate with 5 Years of Followup: A Multivariate Analysis of 185 Clinical Stage B Adenocarcinomas of the Prostate with 5 Years of Followup*, J Urol, 1993. 149(6): p. 1478–1481. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8501792>.
295. Fromont, G., et al., *Impact of Margin Size on the Incidence of Local Residual Tumor After Laparoscopic Radical Prostatectomy*, J Urol, 2004. 172(5 Pt 1): p. 1845–1847. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540735>.
296. Fromont, G., et al., *Intraoperative Frozen Section Analysis During Nerve Sparing Laparoscopic Radical Prostatectomy: Feasibility Study*, J Urol, 2003. 170(5): p. 1843–1846. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532789>.
297. Newman, A.J., et al., *Incidental Carcinoma of the Prostate at the Time of Transurethral Resection: Importance of Evaluating Every Chip*, J Urol, 1982. 128(5): p. 948–950. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6184491>.
298. Murphy, W.M., et al., *Incidental Carcinoma of the Prostate. How Much Sampling Is Adequate?*, Am J Surg Pathol, 1986. 10(3): p. 170–174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3513636>.
299. Martino, P., et al., *Incidental Prostatic Cancer: Repeat TURP or Biopsy?*, Urol Int, 2004. 73(3): p. 193–197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539835>.
300. van Andel, G., et al., *Incidental Carcinoma of the Prostate*, Semin Surg Oncol, 1995. 11(1): p. 36–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538693>.
301. Epstein, J.I., et al., *Prognostic Factors and Reporting of Prostate Carcinoma in Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy Specimens*, Scand J Urol Nephrol Suppl, 2005(216): p. 34–63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758>.
302. Boormans, J.L., et al., *Histopathological Characteristics of Lymph Node Metastases Predict Cancer-Specific Survival in Node-Positive Prostate Cancer*, BJU Int, 2008. 102(11): p. 1589–1593. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710447>.
303. Cheng, L., et al., *Cancer Volume of Lymph Node Metastasis Predicts Progression in Prostate Cancer*, Am J Surg Pathol, 1998. 22(12): p. 1491–1500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850175>.
304. Höfler, H., *Empfehlungen zur Organ-/Gewebeentnahme und Gewebeasservierung für Forschung und Lehre*, Pathologe, 2004. 25(4): p. 259–261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164221>.
305. Nationaler Ethikrat, *Biobanken für die Forschung. Stellungnahme*. 2004, Berlin: Nationaler Ethikrat.
306. Wilt, T.J., et al., *Radical Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2012. 367(3): p. 203–213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>.
307. Ip, S., et al., *An Evidence Review of Active Surveillance in Men with Localized Prostate Cancer*, Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2011(204): p. 1–341. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126653>.
308. Bill-Axelsson, A., et al., *Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2011. 364(18): p. 1708–1717. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>.
309. Dale, W., et al., *The Role of Anxiety in Prostate Carcinoma: A Structured Review of the Literature*, Cancer, 2005. 104(3): p. 467–478. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15959911>.
310. Klotz, L., *Active Surveillance, Quality of Life, and Cancer-Related Anxiety*, Eur Urol, 2013. 64(1): p. 37–39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433806>.
311. Kronenwetter, C., et al., *A Qualitative Analysis of Interviews of Men with Early Stage Prostate Cancer: The Prostate Cancer Lifestyle Trial*, Cancer Nurs, 2005. 28(2): p. 99–107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15815179>.
312. Oliffe, J.L., et al., *The Self-Management of Uncertainty Among Men Undertaking Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer*, Qual Health Res, 2009. 19(4): p. 432–443. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229061>.

313. Boon, H., et al., *Men with Prostate Cancer: Making Decisions About Complementary/alternative Medicine*, Med Decis Making, 2003. **23**(6): p. 471–479.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14672107>.
314. van den Bergh, R.C.N., I.J. Korfae, and C.H. Bangma, *Psychological Aspects of Active Surveillance*, Curr Opin Urol, 2012. **22**(3): p. 237–242.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357407>.
315. van den Bergh, R.C.N., et al., *Prostate Cancer-Specific Anxiety in Dutch Patients on Active Surveillance: Validation of the Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer*, Qual Life Res, 2009. **18**(8): p. 1061–1066. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669670>.
316. Pickles, T., et al., *Psychosocial Barriers to Active Surveillance for the Management of Early Prostate Cancer and a Strategy for Increased Acceptance*, BJU Int, 2007. **100**(3): p. 544–551.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532857>.
317. van den Bergh, R.C.N., et al., *Anxiety and Distress During Active Surveillance for Early Prostate Cancer*, Cancer, 2009. **115**(17): p. 3868–3878.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637245>.
318. van den Bergh, R.C.N., et al., *Do Anxiety and Distress Increase During Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer?*, J Urol, 2010. **183**(5): p. 1786–1791.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299064>.
319. Gorin, M.A., et al., *Factors That Influence Patient Enrollment in Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer*, Urology, 2011. **77**(3): p. 588–591.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21215429>.
320. Pickles, T., M. Keyes, and W.J. Morris, *Brachytherapy or Conformal External Radiotherapy for Prostate Cancer: A Single-Institution Matched-Pair Analysis*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(1): p. 43–49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19570619>.
321. Burnet, K.L., et al., *Does Active Surveillance for Men with Localized Prostate Cancer Carry Psychological Morbidity?*, BJU Int, 2007. **100**(3): p. 540–543.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550414>.
322. Thong, M.S.Y., et al., *Prostate Cancer Survivors Who Would Be Eligible for Active Surveillance but Were Either Treated with Radiotherapy or Managed Expectantly: Comparisons on Long-Term Quality of Life and Symptom Burden*, BJU Int, 2010. **105**(5): p. 652–658.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747357>.
323. Parker, C., *Active Surveillance: Towards a New Paradigm in the Management of Early Prostate Cancer*, Lancet Oncol, 2004. **5**(2): p. 101–106.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14761814>.
324. Barry, M.J., et al., *Ascertaining Cause of Death Among Men in the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial*, Clin Trials, 2013. **10**(6): p. 907–914.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23988464>.
325. Bul, M., et al., *Radical Prostatectomy for Low-Risk Prostate Cancer Following Initial Active Surveillance: Results from a Prospective Observational Study*, Eur Urol, 2012. **62**(2): p. 195–200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342775>.
326. Wilt, T.J., et al., *Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Treatments for Clinically Localized Prostate Cancer*, Ann Intern Med, 2008. **148**(6): p. 435–448.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18252677>.
327. U. S. Preventive Services Task Force, *Screening for Prostate Cancer: Recommendation and Rationale*, Ann Intern Med, 2002. **137**(11): p. 915–916.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12458992>.
328. Mambourg, F., et al., *HTA of prostate cancer screening*. 2006, Brüssel: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).
329. van den Bergh, R.C.N., et al., *Sexual Function with Localized Prostate Cancer: Active Surveillance Vs Radical Therapy*, BJU Int, 2012. **110**(7): p. 1032–1039.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260273>.
330. Talcott, J.A., et al., *Time Course and Predictors of Symptoms After Primary Prostate Cancer Therapy*, J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 3979–3986.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581420>.
331. Hoffman, R.M., et al., *Patient Satisfaction with Treatment Decisions for Clinically Localized Prostate Carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study*, Cancer, 2003. **97**(7): p. 1653–1662. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655522>.

332. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht N04-02*. 2007, Köln: IQWiG. [www.iqwig.de/download/N04-02\\_Abschlussbericht\\_Brachytherapie.pdf](http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf).
333. Vargas, C., et al., *A New Model Using Number of Needles and Androgen Deprivation to Predict Chronic Urinary Toxicity for High or Low Dose Rate Prostate Brachytherapy*, *J Urol*, 2005. **174**(3): p. 882–887. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093980>.
334. Grills, I.S., et al., *High Dose Rate Brachytherapy as Prostate Cancer Monotherapy Reduces Toxicity Compared to Low Dose Rate Palladium Seeds*, *J Urol*, 2004. **171**(3): p. 1098–1104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>.
335. Baxter, N.N., et al., *Increased Risk of Rectal Cancer After Prostate Radiation: A Population-Based Study*, *Gastroenterology*, 2005. **128**(4): p. 819–824. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825064>.
336. Brenner, D.J., et al., *Second Malignancies in Prostate Carcinoma Patients After Radiotherapy Compared with Surgery*, *Cancer*, 2000. **88**(2): p. 398–406. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10640974>.
337. Ojha, R.P., et al., *Acute Myeloid Leukemia Incidence Following Radiation Therapy for Localized or Locally Advanced Prostate Adenocarcinoma*, *Cancer Epidemiol*, 2010. **34**(3): p. 274–278. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427255>.
338. Liauw, S.L., et al., *Second Malignancies After Prostate Brachytherapy: Incidence of Bladder and Colorectal Cancers in Patients with 15 Years of Potential Follow-up*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **66**(3): p. 669–673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887293>.
339. Abdel-Wahab, M., I.M. Reis, and K. Hamilton, *Second Primary Cancer After Radiotherapy for Prostate Cancer—a Seer Analysis of Brachytherapy Versus External Beam Radiotherapy*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **72**(1): p. 58–68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374503>.
340. Bill-Axelsson, A., et al., *Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer: The Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial*, *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(16): p. 1144–1154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>.
341. Bellardita, L., et al., *Predictors of Health-Related Quality of Life and Adjustment to Prostate Cancer During Active Surveillance*, *Eur Urol*, 2013. **64**(1): p. 30–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357351>.
342. Charlson, M.E., et al., *A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation*, *J Chronic Dis*, 1987. **40**(5): p. 373–383. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>.
343. Walz, J., et al., *A Nomogram Predicting 10-Year Life Expectancy in Candidates for Radical Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2007. **25**(24): p. 3576–3581. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704404>.
344. Kunz, I., et al., *Tumour Characteristics, Oncological and Functional Outcomes in Patients Aged ≥ 70 Years Undergoing Radical Prostatectomy?*, *BJU Int*, 2013. **111**(3 Pt B): E24–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22947135>.
345. American Society of Anesthesiologists (ASA), *ASA Physical Status Classification System*. 2013. [cited: 2020-05-18]. <http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>.
346. Froehner, M., et al., *Which Patients Are at the Highest Risk of Dying from Competing Causes ≤ 10 Years After Radical Prostatectomy?*, *BJU Int*, 2012. **110**(2): p. 206–210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044591>.
347. Statistisches Bundesamt, *Periodensterbetafeln für Deutschland. Allgemeine Sterbetafeln, abgekürzte Sterbetafeln und Sterbetafeln*. 2012. [cited: 2020-05-18]. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/PeriodensterbetafelnPDF\\_5126202.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/PeriodensterbetafelnPDF_5126202.pdf?__blob=publicationFile).
348. Draisma, G., et al., *Lead Times and Overdetection Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*, *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(12): p. 868–878. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813170>.
349. Doblhammer, G., D. Kreft, and A. Dethloff, *Gewonnene Lebensjahre. Langfristige Trends der Sterblichkeit nach Todesursachen in Deutschland und im internationalen Vergleich*, *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2012. **55**(4): p. 448–458. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441514>.

350. Christensen, K., et al., *Ageing Populations: The Challenges Ahead*, Lancet, 2009. 374(9696): p. 1196–1208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801098>.
351. Hamdy, F.C., et al., *10-Year Outcomes After Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2016. 375(15): p. 1415–1424. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626136>.
352. Klotz, L., *Active Surveillance for Prostate Cancer: For Whom?*, J Clin Oncol, 2005. 23(32): p. 8165–8169. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278468>.
353. Bastian, P.J., et al., *Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: From Definition to Clinical Implications*, Eur Urol, 2009. 55(6): p. 1321–1330. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286302>.
354. Klotz, L., et al., *Clinical Results of Long-Term Follow-up of a Large, Active Surveillance Cohort with Localized Prostate Cancer*, J Clin Oncol, 2010. 28(1): p. 126–131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860>.
355. Parker, C., *The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: The Case for Conservative Management*, BJU Int, 2005. 96(7): p. 952–953. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225505>.
356. Aus, G., et al., *Survival in Prostate Carcinoma—Outcomes from a Prospective, Population-Based Cohort of 8887 Men with up to 15 Years of Follow-up: Results from Three Countries in the Population-Based National Prostate Cancer Registry of Sweden*, Cancer, 2005. 103(5): p. 943–951. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651057>.
357. Lu-Yao, G.L. and S.L. Yao, *Population-Based Study of Long-Term Survival in Patients with Clinically Localised Prostate Cancer*, Lancet, 1997. 349(9056): p. 906–910. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093251>.
358. McLaren, D.B., et al., *Watchful Waiting or Watchful Progression?: Prostate Specific Antigen Doubling Times and Clinical Behavior in Patients with Early Untreated Prostate Carcinoma*, Cancer, 1998. 82(2): p. 342–348. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445192>.
359. Sakr, W.A., et al., *The Frequency of Carcinoma and Intraepithelial Neoplasia of the Prostate in Young Male Patients*, J Urol, 1993. 150(2 Pt 1): p. 379–385. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326560>.
360. Schröder, F.H., et al., *Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study*, N Engl J Med, 2009. 360(13): p. 1320–1328. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>.
361. Graefen, M., et al., *Aktive Überwachung des Prostatakarzinoms*, Urologe A, 2008. 47(3): p. 261–269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18273597>.
362. Chan, T.Y., et al., *Does Increased Needle Biopsy Sampling of the Prostate Detect a Higher Number of Potentially Insignificant Tumors?*, J Urol, 2001. 166(6): p. 2181–2184. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696731>.
363. Dong, F., et al., *Validation of Pretreatment Nomograms for Predicting Indolent Prostate Cancer: Efficacy in Contemporary Urological Practice*, J Urol, 2008. 180(1): 150-4; discussion 154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485398>.
364. Elgamal, A.A., et al., *Impalpable Invisible Stage T1c Prostate Cancer: Characteristics and Clinical Relevance in 100 Radical Prostatectomy Specimens—a Different View*, J Urol, 1997. 157(1): p. 244–250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976263>.
365. Epstein, J.I., et al., *Pathologic and Clinical Findings to Predict Tumor Extent of Nonpalpable (Stage T1c) Prostate Cancer*, JAMA, 1994. 271(5): p. 368–374. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506797>.
366. Epstein, J.I., et al., *The Significance of Prior Benign Needle Biopsies in Men Subsequently Diagnosed with Prostate Cancer*, J Urol, 1999. 162(5): p. 1649–1652. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524890>.
367. Goto, Y., et al., *Distinguishing Clinically Important from Unimportant Prostate Cancers Before Treatment: Value of Systematic Biopsies*, J Urol, 1996. 156(3): p. 1059–1063. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709307>.
368. Irwin, M.B. and J.G. Trapasso, *Identification of Insignificant Prostate Cancers: Analysis of Preoperative Parameters*, Urology, 1994. 44(6): 862-7; discussion 867-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527167>.

369. Loeb, S., et al., *Combined Prostate-Specific Antigen Density and Biopsy Features to Predict „Clinically Insignificant“ Prostate Cancer*, *Urology*, 2008. **72**(1): p. 143-147.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436287>.
370. Roehl, K.A., J.A.V. Antenor, and W.J. Catalona, *Serial Biopsy Results in Prostate Cancer Screening Study*, *J Urol*, 2002. **167**(6): p. 2435-2439. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992052>.
371. Steyerberg, E.W., et al., *Prediction of Indolent Prostate Cancer: Validation and Updating of a Prognostic Nomogram*, *J Urol*, 2007. **177**(1): 107-12; discussion 112.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162015>.
372. Augustin, H., et al., *Insignificant Prostate Cancer in Radical Prostatectomy Specimen: Time Trends and Preoperative Prediction*, *Eur Urol*, 2003. **43**(5): p. 455-460.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705986>.
373. Ghavamian, R., et al., *Comparison of Clinically Nonpalpable Prostate-Specific Antigen-Detected (CT1c) Versus Palpable (CT2) Prostate Cancers in Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy*, *Urology*, 1999. **54**(1): p. 105-110.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10414735>.
374. Horninger, W., et al., *Correlation Between Preoperative Predictors and Pathologic Features in Radical Prostatectomy Specimens in PSA-Based Screening*, *Prostate*, 1999. **40**(1): p. 56-61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10344724>.
375. Ochiai, A., et al., *The Relationship Between Tumor Volume and the Number of Positive Cores in Men Undergoing Multisite Extended Biopsy: Implication for Expectant Management*, *J Urol*, 2005. **174**(6): 2164-8, discussion 2168. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280756>.
376. Recker, F., et al., *Prospective Detection of Clinically Relevant Prostate Cancer in the Prostate Specific Antigen Range 1 to 3 Ng./ml. Combined with Free-to-Total Ratio 20% or Less: The Aarau Experience*, *J Urol*, 2001. **166**(3): p. 851-855.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490232>.
377. Sokoloff, M.H., et al., *Characterizing Prostatic Adenocarcinomas in Men with a Serum Prostate Specific Antigen Level of < 4.0 Ng/mL*, *BJU Int*, 2004. **93**(4): p. 499-502.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008717>.
378. Cupp, M.R., et al., *The Volume of Prostate Cancer in the Biopsy Specimen Cannot Reliably Predict the Quantity of Cancer in the Radical Prostatectomy Specimen on an Individual Basis*, *J Urol*, 1995. **153**(5): p. 1543-1548. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714976>.
379. Jack, G.S., et al., *Pathological Parameters of Radical Prostatectomy for Clinical Stages T1c Versus T2 Prostate Adenocarcinoma: Decreased Pathological Stage and Increased Detection of Transition Zone Tumors*, *J Urol*, 2002. **168**(2): p. 519-524.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131301>.
380. Lee, A.K., et al., *Can the Core Length Involved with Prostate Cancer Identify Clinically Insignificant Disease in Low Risk Patients Diagnosed on the Basis of a Single Positive Core?*, *Urol Oncol*, 2003. **21**(2): p. 123-127. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12856640>.
381. Miyake, H., et al., *Prediction of Potentially Insignificant Prostate Cancer in Men Undergoing Radical Prostatectomy for Clinically Organ-Confining Disease*, *Int J Urol*, 2005. **12**(3): p. 270-274. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15828954>.
382. Noguchi, M., et al., *Relationship Between Systematic Biopsies and Histological Features of 222 Radical Prostatectomy Specimens: Lack of Prediction of Tumor Significance for Men with Nonpalpable Prostate Cancer*, *J Urol*, 2001. **166**(1): 104-9; discussion 109-10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435833>.
383. Spitz, M.R., et al., *Epidemiologic Determinants of Clinically Relevant Prostate Cancer*, *Int J Cancer*, 2000. **89**(3): p. 259-264. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861502>.
384. Stamey, T.A., et al., *Localized Prostate Cancer. Relationship of Tumor Volume to Clinical Significance for Treatment of Prostate Cancer*, *Cancer*, 1993. **71**(3 Suppl): p. 933-938.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679045>.
385. Terris, M.K., J.E. McNeal, and T.A. Stamey, *Detection of Clinically Significant Prostate Cancer by Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsies*, *J Urol*, 1992. **148**(3): p. 829-832.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1380991>.
386. Terris, M.K., et al., *Prediction of Prostate Cancer Volume Using Prostate-Specific Antigen Levels, Transrectal Ultrasound, and Systematic Sextant Biopsies*, *Urology*, 1995. **45**(1): p. 75-80.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7529450>.

387. Hirano, D., et al., *Morphological Analysis and Classification of Latent Prostate Cancer Using a 3-Dimensional Computer Algorithm: Analysis of Tumor Volume, Grade, Tumor Doubling Time and Life Expectancy*, J Urol, 1998. **159**(4): p. 1265–1269.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507849>.
388. Harnden, P., et al., *The Clinical Management of Patients with a Small Volume of Prostatic Cancer on Biopsy: What Are the Risks of Progression? a Systematic Review and Meta-Analysis*, Cancer, 2008. **112**(5): p. 971–981. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18186496>.
389. Al Otaibi, M., et al., *Role of Repeated Biopsy of the Prostate in Predicting Disease Progression in Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance*, Cancer, 2008. **113**(2): p. 286–292.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484590>.
390. Khatami, A., et al., *PSA Doubling Time Predicts the Outcome After Active Surveillance in Screening-Detected Prostate Cancer: Results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Sweden Section*, Int J Cancer, 2007. **120**(1): p. 170–174.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17013897>.
391. Shappley, W.V., et al., *Prospective Study of Determinants and Outcomes of Deferred Treatment or Watchful Waiting Among Men with Prostate Cancer in a Nationwide Cohort*, J Clin Oncol, 2009. **27**(30): p. 4980–4985. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720918>.
392. Sugimoto, M., et al., *Pathological Findings at Radical Prostatectomy in Japanese Prospective Active Surveillance Cohort*, Jpn J Clin Oncol, 2010. **40**(10): p. 973–979.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20534686>.
393. Stephenson, A.J., et al., *Prostate Cancer-Specific Mortality After Radical Prostatectomy for Patients Treated in the Prostate-Specific Antigen Era*, J Clin Oncol, 2009. **27**(26): p. 4300–4305.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636023>.
394. Guzzo, T.J., et al., *Prediction of Mortality After Radical Prostatectomy by Charlson Comorbidity Index*, Urology, 2010. **76**(3): p. 553–557. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627284>.
395. Louie-Johnsun, M., et al., *Final Outcomes of Patients with Low-Risk Prostate Cancer Suitable for Active Surveillance but Treated Surgically*, BJU Int, 2009. **104**(10): p. 1501–1504.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19426187>.
396. Choo, R., et al., *How Much Does Gleason Grade of Follow-up Biopsy Differ from That of Initial Biopsy in Untreated, Gleason Score 4-7, Clinically Localized Prostate Cancer?*, Prostate, 2007. **67**(15): p. 1614–1620. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823923>.
397. Griffin, C.R., et al., *Pathological Features After Radical Prostatectomy in Potential Candidates for Active Monitoring*, J Urol, 2007. **178**(3 Pt 1): 860-3; discussion 863.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631347>.
398. Suardi, N., et al., *Currently Used Criteria for Active Surveillance in Men with Low-Risk Prostate Cancer: An Analysis of Pathologic Features*, Cancer, 2008. **113**(8): p. 2068–2072.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18792067>.
399. Conti, S.L., et al., *Pathological Outcomes of Candidates for Active Surveillance of Prostate Cancer*, J Urol, 2009. **181**(4): 1628-33; discussion 1633-4.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233388>.
400. Thaxton, C.S., et al., *Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy in Potential Candidates for 3 Published Active Surveillance Protocols*, Urology, 2010. **75**(2): p. 414–418.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963249>.
401. Ganz, P.A., et al., *NIH State-of-the-Science Conference Statement: Role of Active Surveillance in the Management of Men with Localized Prostate Cancer*, NIH Consens State Sci Statements, 2011. **28**(1): p. 1–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392076>.
402. Dall'Era, M.A., et al., *Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature*, Eur Urol, 2012. **62**(6): p. 976–983.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698574>.
403. Carter, H.B., et al., *Gleason Score 6 Adenocarcinoma: Should It Be Labeled as Cancer?*, J Clin Oncol, 2012. **30**(35): p. 4294–4296. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032616>.
404. Ross, H.M., et al., *Do Adenocarcinomas of the Prostate with Gleason Score (GS) ≤6 Have the Potential to Metastasize to Lymph Nodes?*, Am J Surg Pathol, 2012. **36**(9): p. 1346–1352.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531173>.
405. Stöckle, M. and T. Wiegel, *Evaluation of Four Treatment Modalities in Prostate Cancer With Low or „Early Intermediate“ Risk (PREFERE)*. 2013. [cited: 2020-09-23].  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01717677>.



406. Reese, A.C., et al., *Expanded Criteria to Identify Men Eligible for Active Surveillance of Low Risk Prostate Cancer at Johns Hopkins: A Preliminary Analysis*, J Urol, 2013. **190**(6): p. 2033–2038. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680308>.
407. Kundu, S.D., et al., *Prostate Specific Antigen Density Correlates with Features of Prostate Cancer Aggressiveness*, J Urol, 2007. **177**(2): p. 505–509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222621>.
408. Loeb, S., et al., *PSA Velocity Is Associated with Gleason Score in Radical Prostatectomy Specimen: Marker for Prostate Cancer Aggressiveness*, Urology, 2008. **72**(5): 1116-20; discussion 1120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18571700>.
409. Isharwal, S., et al., *ProPSA and Diagnostic Biopsy Tissue DNA Content Combination Improves Accuracy to Predict Need for Prostate Cancer Treatment Among Men Enrolled in an Active Surveillance Program*, Urology, 2011. **77**(3): 763.e1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216447>.
410. Martin, R.M., et al., *Continuing Controversy over Monitoring Men with Localized Prostate Cancer: A Systematic Review of Programs in the Prostate Specific Antigen Era*, J Urol, 2006. **176**(2): p. 439–449. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813862>.
411. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*, Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228–1242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>.
412. Stattin, P., et al., *Outcomes in Localized Prostate Cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden Follow-up Study*, J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(13): p. 950–958. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562373>.
413. Dall'Era, M.A., et al., *Active Surveillance for the Management of Prostate Cancer in a Contemporary Cohort*, Cancer, 2008. **112**(12): p. 2664–2670. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433013>.
414. van den Bergh, R.C.N., et al., *Short-Term Outcomes of the Prospective Multicentre 'Prostate Cancer Research International: Active Surveillance' Study*, BJU Int, 2010. **105**(7): p. 956–962. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817747>.
415. Eggener, S.E., et al., *A Multi-Institutional Evaluation of Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer*, J Urol, 2009. **181**(4): 1635-41; discussion 1641. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233410>.
416. Ross, A.E., et al., *Prostate-Specific Antigen Kinetics During Follow-up Are an Unreliable Trigger for Intervention in a Prostate Cancer Surveillance Program*, J Clin Oncol, 2010. **28**(17): p. 2810–2816. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439642>.
417. Stephenson, A.J., et al., *Utility of PSA Doubling Time in Follow-up of Untreated Patients with Localized Prostate Cancer*, Urology, 2002. **59**(5): p. 652–656. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992834>.
418. San Francisco, I.F., et al., *Risk Stratification and Validation of Prostate Specific Antigen Density as Independent Predictor of Progression in Men with Low Risk Prostate Cancer During Active Surveillance*, J Urol, 2011. **185**(2): p. 471–476. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167525>.
419. Droz, J.-P., et al., *Management of Prostate Cancer in Older Men: Recommendations of a Working Group of the International Society of Geriatric Oncology*, BJU Int, 2010. **106**(4): p. 462–469. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346033>.
420. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. 2011, Arnhem: EAU.
421. Bill-Axelsson, A., et al., *Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2005. **352**(19): p. 1977–1984. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698>.
422. Swindle, P., et al., *Do Margins Matter? the Prognostic Significance of Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy Specimens: The Prognostic Significance of Positive Surgical Margins in Radical Prostatectomy Specimens*, J Urol, 2005. **174**(3): p. 903–907. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093984>.
423. Nuttall, M., et al., *A Systematic Review and Critique of the Literature Relating Hospital or Surgeon Volume to Health Outcomes for 3 Urological Cancer Procedures*, J Urol, 2004. **172**(6 Pt 1): p. 2145–2152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538220>.
424. Hollenbeck, B.K., et al., *Volume-Based Referral for Cancer Surgery: Informing the Debate*, J Clin Oncol, 2007. **25**(1): p. 91–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194909>.

425. Tooher, R., et al., *Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review of Comparative Studies*, J Urol, 2006. 175(6): p. 2011–2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697787>.
426. Australian Cancer Network (ACN), *Clinical Practice Guidelines: Evidence-based information and recommendations for the management of localised prostate cancer*. 2002, Canberra: NHMRC.
427. Steineck, G., et al., *Quality of Life After Radical Prostatectomy or Watchful Waiting*, N Engl J Med, 2002. 347(11): p. 790–796. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226149>.
428. Schmeller, N. and W. Lubos, *Early Endocrine Therapy Versus Radical Prostatectomy Combined with Early Endocrine Therapy for Stage D1 Prostate Cancer*, Br J Urol, 1997. 79(2): p. 226–234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052475>.
429. Asimakopoulos, A.D., et al., *Randomized Comparison Between Laparoscopic and Robot-Assisted Nerve-Sparing Radical Prostatectomy*, J Sex Med, 2011. 8(5): p. 1503–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324093>.
430. Michl, U., et al., *Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie*, Urologe A, 2003. 42(9): p. 1196–1202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504752>.
431. Loeb, S., et al., *Complications of Open Radical Retropubic Prostatectomy in Potential Candidates for Active Monitoring*, Urology, 2008. 72(4): p. 887–891. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329080>.
432. Barocas, D.A., et al., *Impact of Surgeon and Hospital Volume on Outcomes of Radical Prostatectomy*, Urol Oncol, 2010. 28(3): p. 243–250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395287>.
433. Wilt, T.J., et al., *Association Between Hospital and Surgeon Radical Prostatectomy Volume and Patient Outcomes: A Systematic Review*, J Urol, 2008. 180(3): 820–8; discussion 828–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635233>.
434. Kupelian, P.A., et al., *Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy <72 Gy, External Beam Radiotherapy or =72 Gy, Permanent Seed Implantation, or Combined Seeds/external Beam Radiotherapy for Stage T1-T2 Prostate Cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 58(1): p. 25–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>.
435. Yu, T., et al., *The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures*, PLoS One, 2016. 11(5): e0154499. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171271>.
436. Bauman, G., et al., *Intensity-Modulated Radiotherapy in the Treatment of Prostate Cancer*, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012. 24(7): p. 461–473. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22673744>.
437. Zelefsky, M.J., et al., *Improved Clinical Outcomes with High-Dose Image Guided Radiotherapy Compared with Non-IGRT for the Treatment of Clinically Localized Prostate Cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 84(1): p. 125–129. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330997>.
438. Wortel, R.C., et al., *Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results from 2 Prospective Cohorts*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 95(2): p. 680–689. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055398>.
439. Zapatero, A., et al., *Reduced Late Urinary Toxicity with High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy Using Intra-Prostate Fiducial Markers for Localized Prostate Cancer*, Clin Transl Oncol, 2017. 19(9): p. 1161–1167. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28374321>.
440. Sveistrup, J., et al., *Improvement in Toxicity in High Risk Prostate Cancer Patients Treated with Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy Compared to 3D Conformal Radiotherapy Without Daily Image Guidance*, Radiat Oncol, 2014. 9: p. 44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495815>.
441. Peeters, S.T.H., et al., *Localized Volume Effects for Late Rectal and Anal Toxicity After Radiotherapy for Prostate Cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 64(4): p. 1151–1161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414208>.
442. Zietman, A.L., et al., *Comparison of Conventional-Dose Vs High-Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate: A Randomized Controlled Trial*, JAMA, 2005. 294(10): p. 1233–1239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>.

443. Dearnaley, D.P., et al., *Escalated-Dose Versus Standard-Dose Conformal Radiotherapy in Prostate Cancer: First Results from the MRC RT01 Randomised Controlled Trial*, *Lancet Oncol*, 2007. **8**(6): p. 475–487. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>.
444. Kuban, D.A., et al., *Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **70**(1): p. 67–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>.
445. Zapatero, A., et al., *Risk-Adapted Androgen Deprivation and Escalated Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Does Radiation Dose Influence Outcome of Patients Treated with Adjuvant Androgen Deprivation? a GICOR Study*, *J Clin Oncol*, 2005. **23**(27): p. 6561–6568. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170164>.
446. Viani, G.A., E.J. Stefano, and S.L. Afonso, *Higher-Than-Conventional Radiation Doses in Localized Prostate Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(5): p. 1405–1418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743>.
447. Al-Mamgani, A., et al., *Subgroup Analysis of Patients with Localized Prostate Cancer Treated Within the Dutch-Randomized Dose Escalation Trial*, *Radiother Oncol*, 2010. **96**(1): p. 13–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227123>.
448. Zietman, A.L., et al., *Randomized Trial Comparing Conventional-Dose with High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09*, *J Clin Oncol*, 2010. **28**(7): p. 1106–1111. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124169>.
449. Al-Mamgani, A., et al., *Dose Escalation and Quality of Life in Patients with Localized Prostate Cancer Treated with Radiotherapy: Long-Term Results of the Dutch Randomized Dose-Escalation Trial (CKTO 96-10 Trial)*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **79**(4): p. 1004–1012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421153>.
450. Beckendorf, V., et al., *The GETUG 70 Gy Vs. 80 Gy Randomized Trial for Localized Prostate Cancer: Feasibility and Acute Toxicity*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(4): p. 1056–1065. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>.
451. Dearnaley, D., et al., *Conventional Versus Hypofractionated High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: 5-Year Outcomes of the Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 CHHiP Trial*, *Lancet Oncol*, 2016. **17**(8): p. 1047–1060. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115>.
452. Wilkins, A., et al., *Hypofractionated Radiotherapy Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Intermediate-Risk Localised Prostate Cancer: 2-Year Patient-Reported Outcomes of the Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 CHHiP Trial*, *Lancet Oncol*, 2015. **16**(16): p. 1605–1616. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522334>.
453. Lee, W.R., et al., *Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients with Low-Risk Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2016. **34**(20): p. 2325–2332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935>.
454. Aluwini, S., et al., *Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Prostate Cancer (HYPRO): Late Toxicity Results from a Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2016. **17**(4): p. 464–474. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968359>.
455. Aluwini, S., et al., *Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Prostate Cancer (HYPRO): Acute Toxicity Results from a Randomised Non-Inferiority Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2015. **16**(3): p. 274–283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287>.
456. Incrocci, L., et al., *Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients with Localised Prostate Cancer (HYPRO): Final Efficacy Results from a Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2016. **17**(8): p. 1061–1069. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116>.
457. Cozzarini, C., et al., *Higher-Than-Expected Severe (Grade 3-4) Late Urinary Toxicity After Postprostatectomy Hypofractionated Radiotherapy: A Single-Institution Analysis of 1176 Patients*, *Eur Urol*, 2014. **66**(6): p. 1024–1030. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24985964>.
458. Lewis, S.L., et al., *Image Guided Hypofractionated Postprostatectomy Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. **94**(3): p. 605–611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867889>.

459. Koontz, B.F., et al., *A Systematic Review of Hypofractionation for Primary Management of Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2015. **68**(4): p. 683–691.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171903>.
460. Pommier, P., et al., *Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Preliminary Results of GETUG-01: Preliminary Results of GETUG-01*, *J Clin Oncol*, 2007. **25**(34): p. 5366–5373. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>.
461. Lawton, C.A., et al., *An Update of the Phase III Trial Comparing Whole Pelvic to Prostate Only Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression: Updated Analysis of RTOG 94-13, with Emphasis on Unexpected Hormone/radiation Interactions*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. **69**(3): p. 646–655. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>.
462. Morikawa, L.K. and M. Roach, *Pelvic Nodal Radiotherapy in Patients with Unfavorable Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: Evidence, Rationale, and Future Directions*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **80**(1): p. 6–16.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481721>.
463. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (3. Update-Recherche)*. 2008. [cited: 2020-05-18]. [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19\\_Abschluss\\_Protonen-Prostatakarzinom.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf).
464. Ollendorf, D.A., et al., *Brachytherapy & Proton Beam Therapy for treatment of clinically-localized, low-risk prostate cancer. Institute for Clinical and Economic Review. Final Appraisal Document*. 2008. [cited: 2020-05-18]. <http://www.icer-review.org/index.php/Download-document/43-Executive-Summary-Brachytherapy-and-Proton-Beam-Therapy-for-Treatment-of-Clinically-Localized-Low-Risk-Prostate-Cancer.html>.
465. Nihei, K., et al., *Multi-Institutional Phase II Study of Proton Beam Therapy for Organ-Confined Prostate Cancer Focusing on the Incidence of Late Rectal Toxicities*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **81**(2): p. 390–396. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832180>.
466. Terasawa, T., et al., *Systematic Review: Charged-Particle Radiation Therapy for Cancer*, *Ann Intern Med*, 2009. **151**(8): p. 556–565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>.
467. Mendenhall, N.P., et al., *Early Outcomes from Three Prospective Trials of Image-Guided Proton Therapy for Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **82**(1): p. 213–221.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093164>.
468. Brada, M., M. Pijls-Johannesma, and D. de Ruyscher, *Current Clinical Evidence for Proton Therapy*, *Cancer J*, 2009. **15**(4): p. 319–324. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672149>.
469. Fang, P., et al., *A Case-Matched Study of Toxicity Outcomes After Proton Therapy and Intensity-Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer*, *Cancer*, 2015. **121**(7): p. 1118–1127.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25423899>.
470. Yu, J.B., et al., *Proton Versus Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: Patterns of Care and Early Toxicity*, *J Natl Cancer Inst*, 2013. **105**(1): p. 25–32.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243199>.
471. Sheets, N.C., et al., *Intensity-Modulated Radiation Therapy, Proton Therapy, or Conformal Radiation Therapy and Morbidity and Disease Control in Localized Prostate Cancer*, *JAMA*, 2012. **307**(15): p. 1611–1620. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511689>.
472. Hodapp, N., *Vergleich der Kombination aus IMRT und IGRT mit konventioneller 3D-CRT bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms: Die Untersuchung des Vorteils hängt stark von den Bedingungen ab*, *Strahlenther Onkol*, 2017. **193**(5): p. 431–432.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28321456>.
473. Kuban, D.A., et al., *Long-Term Failure Patterns and Survival in a Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. Who Dies of Disease?*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **79**(5): p. 1310–1317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493642>.
474. Goldner, G., et al., *Moderate Risk-Adapted Dose Escalation with Three-Dimensional Conformal Radiotherapy of Localized Prostate Cancer from 70 to 74 Gy. First Report on 5-Year Morbidity and Biochemical Control from a Prospective Austrian-German Multicenter Phase II Trial*, *Strahlenther Onkol*, 2009. **185**(2): p. 94–100.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240995>.
475. Pilepich, M.V., et al., *Extended Field (Periaortic) Irradiation in Carcinoma of the Prostate—Analysis of RTOG 75-06*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986. **12**(3): p. 345–351.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3514555>.

476. Asbell, S.O., et al., *Impact of Surgical Staging in Evaluating the Radiotherapeutic Outcome in RTOG #77-06, a Phase III Study for T1BNOMO (A2) and T2NOMO (B) Prostate Carcinoma*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**(4): p. 769–782.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531360>.
477. Bolla, M., et al., *Long-Term Results with Immediate Androgen Suppression and External Irradiation in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer (an EORTC Study): A Phase III Randomised Trial*, Lancet, 2002. **360**(9327): p. 103–106.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>.
478. Zelefsky, M.J., et al., *Long-Term Outcome Following Three-Dimensional Conformal/intensity-Modulated External-Beam Radiotherapy for Clinical Stage T3 Prostate Cancer*, Eur Urol, 2008. **53**(6): p. 1172–1179. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222596>.
479. Kim, S., et al., *Late Gastrointestinal Toxicities Following Radiation Therapy for Prostate Cancer*, Eur Urol, 2011. **60**(5): p. 908–916. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684064>.
480. Hoppe, B.S., et al., *Comparative Effectiveness Study of Patient-Reported Outcomes After Proton Therapy or Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer*, Cancer, 2014. **120**(7): p. 1076–1082. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382757>.
481. Gray, P.J., et al., *Patient-Reported Outcomes After 3-Dimensional Conformal, Intensity-Modulated, or Proton Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer*, Cancer, 2013. **119**(9): p. 1729–1735. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436283>.
482. Giberti, C., et al., *Radical Retropubic Prostatectomy Versus Brachytherapy for Low-Risk Prostatic Cancer: A Prospective Study*, World J Urol, 2009. **27**(5): p. 607–612.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455340>.
483. Giberti, C., et al., *Robotic Prostatectomy Versus Brachytherapy for the Treatment of Low Risk Prostate Cancer*, Can J Urol, 2017. **24**(2): p. 8728–8733.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436359>.
484. Sharkey, J., et al., *103Pd Brachytherapy Versus Radical Prostatectomy in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer: A 12-Year Experience from a Single Group Practice*, Brachytherapy, 2005. **4**(1): p. 34–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737905>.
485. Zaorsky, N.G., et al., *Do Theoretical Potential and Advanced Technology Justify the Use of High-Dose Rate Brachytherapy as Monotherapy for Prostate Cancer?*, Expert Rev Anticancer Ther, 2014. **14**(1): p. 39–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24124755>.
486. Hinnen, K.A., et al., *Long-Term Biochemical and Survival Outcome of 921 Patients Treated with I-125 Permanent Prostate Brachytherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(5): p. 1433–1438. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540075>.
487. Koukourakis, G., et al., *Brachytherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review*, Adv Urol, 2009: p. 327945. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730753>.
488. Beyer, D.C. and D.G. Brachman, *Failure Free Survival Following Brachytherapy Alone for Prostate Cancer: Comparison with External Beam Radiotherapy*, Radiother Oncol, 2000. **57**(3): p. 263–267. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/111104883>.
489. Morris, W.J., et al., *Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. **98**(2): p. 275–285. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262473>.
490. Rodda, S., et al., *ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. **98**(2): p. 286–295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28433432>.
491. Jackson, W.C., et al., *Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials*, J Clin Oncol, 2020. **38**(26): 3024–3031.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32396488>.
492. Davis, B.J., et al., *American Brachytherapy Society Consensus Guidelines for Transrectal Ultrasound-Guided Permanent Prostate Brachytherapy*, Brachytherapy, 2012. **11**(1): p. 6–19.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265434>.
493. Nag, S., et al., *American Brachytherapy Society recommendations for reporting morbidity after prostate brachytherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(2): p. 462–470.

494. Nag, S., et al., *The American Brachytherapy Society Recommendations for Permanent Prostate Brachytherapy Postimplant Dosimetric Analysis*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **46**(1): p. 221–230. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10656396>.
495. Salembier, C., et al., *Tumour and Target Volumes in Permanent Prostate Brachytherapy: A Supplement to the ESTRO/EAU/EORTC Recommendations on Prostate Brachytherapy*, *Radiother Oncol*, 2007. **83**(1): p. 3–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321620>.
496. Ash, D., et al., *ESTRO/EAU/EORTC Recommendations on Permanent Seed Implantation for Localized Prostate Cancer*, *Radiother Oncol*, 2000. **57**(3): p. 315–321. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892>.
497. Nag, S., et al., *American Brachytherapy Society (ABS) Recommendations for Transperineal Permanent Brachytherapy of Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **44**(4): p. 789–799. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386635>.
498. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Qualitätssicherungs-Richtlinie zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil: Beschluss*. 2020. [cited: 2021-02-05]. <https://www.g-ba.de/beschluesse/4476/>.
499. Eccles, B.K., et al., *SABRE 1 (Surgery Against Brachytherapy - a Randomised Evaluation): Feasibility Randomised Controlled Trial (RCT) of Brachytherapy Vs Radical Prostatectomy in Low-Intermediate Risk Clinically Localised Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2013. **112**(3): p. 330–337. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826842>.
500. Crook, J.M., et al., *Comparison of Health-Related Quality of Life 5 Years After SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial*, *J Clin Oncol*, 2011. **29**(4): p. 362–368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149658>.
501. Wiegel, T., et al., *Results of a Randomized Trial of Treatment Modalities in Patients with Low or Early-Intermediate Risk Prostate Cancer (PREFERE Trial)*, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021. **147**(1): 235–242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32886212>.
502. Jani, A.B., et al., *Role of External Beam Radiotherapy with Low-Dose-Rate Brachytherapy in Treatment of Prostate Cancer*, *Urology*, 2006. **67**(5): p. 1007–1011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635512>.
503. Stock, R.G., et al., *Impact of Hormonal Therapy on Intermediate Risk Prostate Cancer Treated with Combination Brachytherapy and External Beam Irradiation*, *J Urol*, 2010. **183**(2): p. 546–550. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006854>.
504. Koontz, B.F., 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): p. 191–196. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433320>.
505. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Qualitätssicherungs-Richtlinie zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil: Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für die Behandlung mit interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil*. 2020. [cited: 2021-02-05]. <https://www.g-ba.de/richtlinien/121/>.
506. Awad, M.A., et al., *Prostate Cancer Radiation and Urethral Strictures: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. **21**(2): p. 168–174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296018>.
507. Lardas, M., et al., *Quality of Life Outcomes After Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Eur Urol*, 2017. **72**(6): p. 869–885. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757301>.
508. Ramsay, C.R., et al., *Ablative Therapy for People with Localised Prostate Cancer: A Systematic Review and Economic Evaluation*, *Health technology assessment (winchester, england)*, 2015. **19**(49): p. 1–490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140518>.
509. van Tol-Geerdink, J.J., et al., *Quality of Life After Prostate Cancer Treatments in Patients Comparable at Baseline*, *Br J Cancer*, 2013. **108**(9): p. 1784–1789. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23612450>.
510. Eade, T.N., et al., *A Comparison of Acute and Chronic Toxicity for Men with Low-Risk Prostate Cancer Treated with Intensity-Modulated Radiation Therapy or (125I) Permanent Implant*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **71**(2): p. 338–345. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207665>.

511. Potters, L., et al., *12-Year Outcomes Following Permanent Prostate Brachytherapy in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer*, J Urol, 2005. **173**(5): p. 1562–1566. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>.
512. Niehaus, A., et al., *The Influence of Isotope and Prostate Volume on Urinary Morbidity After Prostate Brachytherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(1): p. 136–143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198062>.
513. Quan, A.L., et al., *Improved Biochemical Relapse-Free Survival for Patients with Large/wide Glands Treated with Prostate Seed Implantation for Localized Adenocarcinoma of Prostate*, Urology, 2006. **68**(6): p. 1237–1241. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169646>.
514. Potters, L., et al., *Examining the Role of Neoadjuvant Androgen Deprivation in Patients Undergoing Prostate Brachytherapy*, J Clin Oncol, 2000. **18**(6): p. 1187–1192. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715287>.
515. Lee, H.K., et al., *Seed Implant Retention Score Predicts the Risk of Prolonged Urinary Retention After Prostate Brachytherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(5): p. 1445–1449. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553032>.
516. Roeloffzen, E.M.A., et al., *Acute Urinary Retention After I-125 Prostate Brachytherapy in Relation to Dose in Different Regions of the Prostate*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **80**(1): p. 76–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605364>.
517. Pal, R.P., et al., *Prostatic Length Predicts Functional Outcomes After Iodine-125 Prostate Brachytherapy*, Brachytherapy, 2011. **10**(2): p. 107–116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724223>.
518. Kollmeier, M.A., et al., *Urinary Morbidity and Incontinence Following Transurethral Resection of the Prostate After Brachytherapy*, J Urol, 2005. **173**(3): p. 808–812. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711274>.
519. Henry, A.M., et al., *Outcomes Following Iodine-125 Monotherapy for Localized Prostate Cancer: The Results of Leeds 10-Year Single-Center Brachytherapy Experience*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(1): p. 50–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005453>.
520. Sylvester, J.E., et al., *15-Year Biochemical Relapse Free Survival in Clinical Stage T1-T3 Prostate Cancer Following Combined External Beam Radiotherapy and Brachytherapy; Seattle Experience*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(1): p. 57–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084544>.
521. Sylvester, J.E., et al., *Ten-Year Biochemical Relapse-Free Survival After External Beam Radiation and Brachytherapy for Localized Prostate Cancer: The Seattle Experience*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(4): p. 944–952. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14575824>.
522. Prestidge, B.R., et al., *Initial Report of NRG Oncology/RTOG 0232: A Phase 3 Study Comparing Combined External Beam Radiation and Transperineal Interstitial Permanent Brachytherapy With Brachytherapy Alone for Selected Patients With Intermediate-Risk Prostatic Carcinoma*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. **96**(2): S4.
523. Merrick, G.S., et al., *Influence of Body Mass Index on Biochemical Outcome After Permanent Prostate Brachytherapy*, Urology, 2005. **65**(1): p. 95–100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667872>.
524. Zelefsky, M.J., et al., *Multi-Institutional Analysis of Long-Term Outcome for Stages T1-T2 Prostate Cancer Treated with Permanent Seed Implantation*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(2): p. 327–333. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084558>.
525. Prada, P.J., et al., *Prostate-Specific Antigen Relapse-Free Survival and Side-Effects in 734 Patients with up to 10 Years of Follow-up with Localized Prostate Cancer Treated by Permanent Iodine Implants*, BJU Int, 2010. **106**(1): p. 32–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20067460>.
526. Taira, A.V., et al., *Natural History of Clinically Staged Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer Treated with Monotherapeutic Permanent Interstitial Brachytherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(2): p. 349–354. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467793>.
527. Wong, W.W., et al., *Radiation Dose Escalation for Localized Prostate Cancer: Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Permanent Transperineal Brachytherapy*, Cancer, 2009. **115**(23): p. 5596–5606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670452>.
528. Kao, J., et al., *(125)I Monotherapy Using D90 Implant Doses of 180 Gy or Greater*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(1): p. 96–101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980505>.

529. Stone, N.N., et al., *Influence of Pretreatment and Treatment Factors on Intermediate to Long-Term Outcome After Prostate Brachytherapy*, J Urol, 2011. 185(2): p. 495-500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167528>.
530. Ho, A.Y., et al., *Radiation Dose Predicts for Biochemical Control in Intermediate-Risk Prostate Cancer Patients Treated with Low-Dose-Rate Brachytherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 75(1): p. 16-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289266>.
531. Munro, N.P., et al., *Outcomes from Gleason 7, Intermediate Risk, Localized Prostate Cancer Treated with Iodine-125 Monotherapy over 10 Years*, Radiother Oncol, 2010. 96(1): p. 34-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20362348>.
532. Vassil, A.D., et al., *Five Year Biochemical Recurrence Free Survival for Intermediate Risk Prostate Cancer After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy or Permanent Seed Implantation*, Urology, 2010. 76(5): p. 1251-1257. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378156>.
533. Merrick, G.S., et al., *Does Hormonal Manipulation in Conjunction with Permanent Interstitial Brachytherapy, with or Without Supplemental External Beam Irradiation, Improve the Biochemical Outcome for Men with Intermediate or High-Risk Prostate Cancer?*, BJU Int, 2003. 91(1): p. 23-29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614244>.
534. Blasko, J.C., et al., *The Role of External Beam Radiotherapy with I-125/Pd-103 Brachytherapy for Prostate Carcinoma*, Radiother Oncol, 2000. 57(3): p. 273-278. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104885>.
535. Singh, A.M., 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): p. 54-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389809>.
536. Nilsson, S., B.J. Norlén, and A. Widmark, *A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Prostate Cancer*, Acta Oncol, 2004. 43(4): p. 316-381. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303499>.
537. Valakh, V., 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, 2011. 10(3): p. 195-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030319>.
538. Routman, D.M., et al., *Permanent Prostate Brachytherapy Monotherapy with I-125 for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer: Outcomes in 974 Patients*, Brachytherapy, 2019. 18(1): p. 1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30293836>.
539. Tom, M.C., et al., *Validation of the NCCN Prostate Cancer Favorable- and Unfavorable-Intermediate Risk Groups Among Men Treated with I-125 Low Dose Rate Brachytherapy Monotherapy*, Brachytherapy, 2020. 19(1): p. 43-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31813740>.
540. Fellin, G., et al., *Low Dose Rate Brachytherapy (LDR-BT) as Monotherapy for Early Stage Prostate Cancer in Italy: Practice and Outcome Analysis in a Series of 2237 Patients from 11 Institutions*, Br J Radiol, 2016. 89(1065): p. 20150981. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27384381>.
541. Lo, A.C., et al., *Patterns of Recurrence After Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy: A Population-Based Study of 2223 Consecutive Low- and Intermediate-Risk Patients*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. 91(4): p. 745-751. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752387>.
542. Goy, B.W., et al., *Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients with Intermediate-Risk Prostate Cancer*, Urology, 2020. 136: p. 180-189. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31704459>.
543. Pompe, R.S., et al., *Population-Based Validation of the 2014 ISUP Gleason Grade Groups in Patients Treated with Radical Prostatectomy, Brachytherapy, External Beam Radiation, or No Local Treatment*, Prostate, 2017. 77(6): p. 686-693. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28156003>.
544. Krishnan, V., et al., *The Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score Predicts Biochemical Recurrence in Intermediate-Risk Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy (EBRT) Dose Escalation or Low-Dose Rate (LDR) Brachytherapy*, BJU Int, 2014. 114(6): p. 865-871. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24274784>.



545. Smith, G.D., et al., *Brachytherapy Improves Biochemical Failure-Free Survival in Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer Compared with Conventionally Fractionated External Beam Radiation Therapy: A Propensity Score Matched Analysis*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. **91**(3): p. 505–516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25596107>.
546. Martinez, A.A., et al., *Lack of Benefit from a Short Course of Androgen Deprivation for Unfavorable Prostate Cancer Patients Treated with an Accelerated Hypofractionated Regime*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **62**(5): p. 1322–1331. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029788>.
547. Galalae, R.M., et al., *Long-Term Outcome by Risk Factors Using Conformal High-Dose-Rate Brachytherapy (HDR-BT) Boost with or Without Neoadjuvant Androgen Suppression for Localized Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **58**(4): p. 1048–1055. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001244>.
548. Deger, S., et al., *High Dose Rate (HDR) Brachytherapy with Conformal Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2005. **47**(4): p. 441–448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774239>.
549. Demanes, D.J., et al., *High-Dose-Rate Intensity-Modulated Brachytherapy with External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer: California Endocurietherapy's 10-Year Results*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(5): p. 1306–1316. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817332>.
550. Galalae, R.M., et al., *Long-Term Outcome After Elective Irradiation of the Pelvic Lymphatics and Local Dose Escalation Using High-Dose-Rate Brachytherapy for Locally Advanced Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **52**(1): p. 81–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>.
551. Galalae, R.M., et al., *Hypofractionated Conformal HDR Brachytherapy in Hormone Naïve Men with Localized Prostate Cancer. Is Escalation to Very High Biologically Equivalent Dose Beneficial in All Prognostic Risk Groups?*, *Strahlenther Onkol*, 2006. **182**(3): p. 135–141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520907>.
552. Hoskin, P.J., et al., *High Dose Rate Brachytherapy in Combination with External Beam Radiotherapy in the Radical Treatment of Prostate Cancer: Initial Results of a Randomised Phase Three Trial*, *Radiother Oncol*, 2007. **84**(2): p. 114–120. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>.
553. Sathya, J.R., et al., *Randomized Trial Comparing Iridium Implant Plus External-Beam Radiation Therapy with External-Beam Radiation Therapy Alone in Node-Negative Locally Advanced Cancer of the Prostate*, *J Clin Oncol*, 2005. **23**(6): p. 1192–1199. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718316>.
554. Vargas, C.E., et al., *High-Dose Irradiation for Prostate Cancer via a High-Dose-Rate Brachytherapy Boost: Results of a Phase I to II Study*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **66**(2): p. 416–423. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879929>.
555. Yoshioka, Y., et al., *High-Dose-Rate Interstitial Brachytherapy as a Monotherapy for Localized Prostate Cancer: Treatment Description and Preliminary Results of a Phase I/II Clinical Trial*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(3): p. 675–681. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020563>.
556. Pollack, A., et al., *Prostate Cancer Radiation Dose Response: Results of the M. D. Anderson Phase III Randomized Trial*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(5): p. 1097–1105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128107>.
557. Martinez, A.A., et al., *Dose Escalation Using Conformal High-Dose-Rate Brachytherapy Improves Outcome in Unfavorable Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **53**(2): p. 316–327. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023135>.
558. Brenner, D.J., et al., *Direct Evidence That Prostate Tumors Show High Sensitivity to Fractionation (Low Alpha/beta Ratio), Similar to Late-Responding Normal Tissue*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. **52**(1): p. 6–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777617>.
559. Wirth, M.P., et al., *Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom*, *Strahlenther Onkol*, 2002. **178**(2): p. 115–119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942038>.
560. Kovács, G., et al., *GEC/ESTRO-EAU Recommendations on Temporary Brachytherapy Using Stepping Sources for Localised Prostate Cancer*, *Radiother Oncol*, 2005. **74**(2): p. 137–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734201>.

561. Corner, C., et al., *A Phase II Study of High-Dose-Rate Afterloading Brachytherapy as Monotherapy for the Treatment of Localized Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **72**(2): p. 441–446. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249501>.
562. Martin, T., et al., *3-D Conformal HDR Brachytherapy as Monotherapy for Localized Prostate Cancer. a Pilot Study*, *Strahlenther Onkol*, 2004. **180**(4): p. 225–232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15057433>.
563. Martinez, A.A., et al., *Phase II Prospective Study of the Use of Conformal High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for the Treatment of Favorable Stage Prostate Cancer: A Feasibility Report*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **49**(1): p. 61–69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163498>.
564. Bader, P., et al., *Is a Limited Lymph Node Dissection an Adequate Staging Procedure for Prostate Cancer?*, *J Urol*, 2002. **168**(2): 514-8; discussion 518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>.
565. Briganti, A., et al., *Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Invasion Among Patients Undergoing Radical Prostatectomy and an Extended Pelvic Lymphadenectomy*, *Eur Urol*, 2006. **49**(6): 1019-26; discussion 1026-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530933>.
566. Joslyn, S.A. and B.R. Konety, *Impact of Extent of Lymphadenectomy on Survival After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer*, *Urology*, 2006. **68**(1): p. 121–125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>.
567. Touijer, K., et al., *Standard Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer in Patients with a Predicted Probability of Nodal Metastasis Greater Than 1%*, *J Urol*, 2007. **178**(1): p. 120–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499306>.
568. Weckermann, D., et al., *Incidence of Positive Pelvic Lymph Nodes in Patients with Prostate Cancer, a Prostate-Specific Antigen (PSA) Level of < or =10 Ng/mL and Biopsy Gleason Score of < or =6, and Their Influence on PSA Progression-Free Survival After Radical Prostatectomy*, *BJU Int*, 2006. **97**(6): p. 1173–1178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686707>.
569. Weckermann, D., et al., *Sentinel Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: Experience with More Than 1,000 Patients*, *J Urol*, 2007. **177**(3): p. 916–920. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>.
570. DiMarco, D.S., et al., *The Extent of Lymphadenectomy for PTXNO Prostate Cancer Does Not Affect Prostate Cancer Outcome in the Prostate Specific Antigen Era*, *J Urol*, 2005. **173**(4): p. 1121–1125. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758719>.
571. Allaf, M.E., et al., *Anatomical Extent of Lymph Node Dissection: Impact on Men with Clinically Localized Prostate Cancer*, *J Urol*, 2004. **172**(5 Pt 1): p. 1840–1844. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540734>.
572. Bhatta-Dhar, N., et al., *No Difference in Six-Year Biochemical Failure Rates with or Without Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy in Low-Risk Patients with Localized Prostate Cancer*, *Urology*, 2004. **63**(3): p. 528–531. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028451>.
573. Azzouzi, A.-R., et al., *Padeliporfin Vascular-Targeted Photodynamic Therapy Versus Active Surveillance in Men with Low-Risk Prostate Cancer (CLIN1001 PCM301): An Open-Label, Phase 3, Randomised Controlled Trial*, *Lancet Oncol*, 2017. **18**(2): p. 181–191. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007457>.
574. Gill, I.S., et al., *Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy Versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness*, *J Urol*, 2018. **200**(4): p. 786–793. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29864437>.
575. Rodriguez-Rivera, J.A., et al., *Extensión De La Indicación De Terapia Fotodinámica Dirigida Vascular Con Padeliporfina (WST11): Resultados De Un Estudio Multicéntrico Latinoamericano Del Cáncer De Próstata*, *Actas Urol Esp*, 2018. **42**(10): p. 632–638. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29699883>.
576. Aus, G., *Current Status of HIFU and Cryotherapy in Prostate Cancer—a Review*, *Eur Urol*, 2006. **50**(5): 927-34; discussion 934. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>.
577. Blana, A., et al., *Eight Years' Experience with High-Intensity Focused Ultrasonography for Treatment of Localized Prostate Cancer*, *Urology*, 2008. **72**(6): 1329-33; discussion 1333-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829078>.

578. Cordeiro, E.R., et al., *High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Definitive Treatment of Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2012. **110**(9): p. 1228–1242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672199>.
579. Golan, R., et al., *Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review*, *J Urol*, 2017. **198**(5): p. 1000–1009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28433640>.
580. Shoji, S., et al., *Urethra-Sparing High-Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer: Functional and Oncological Outcomes*, *Int J Urol*, 2015. **22**(11): p. 1043–1049. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251127>.
581. Muto, S., et al., *Focal Therapy with High-Intensity-Focused Ultrasound in the Treatment of Localized Prostate Cancer*, *Jpn J Clin Oncol*, 2008. **38**(3): p. 192–199. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281309>.
582. Ziglioli, F., et al., *Oncologic Outcome, Side Effects and Comorbidity of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Localized Prostate Cancer. a Review*, *Ann Med Surg (Lond)*, 2020. **56**: p. 110–115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32637083>.
583. Crouzet, S., et al., *Whole-Gland Ablation of Localized Prostate Cancer with High-Intensity Focused Ultrasound: Oncologic Outcomes and Morbidity in 1002 Patients*, *Eur Urol*, 2014. **65**(5): p. 907–914. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669165>.
584. Uchida, T., et al., *Improved Outcomes with Advancements in High Intensity Focused Ultrasound Devices for the Treatment of Localized Prostate Cancer*, *J Urol*, 2015. **193**(1): p. 103–110. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079940>.
585. Thüroff, S. and C. Chaussy, *Evolution and Outcomes of 3 MHz High Intensity Focused Ultrasound Therapy for Localized Prostate Cancer During 15 Years*, *J Urol*, 2013. **190**(2): p. 702–710. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415962>.
586. Dickinson, L., 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): p. 668–674. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951947>.
587. Ganzer, R., et al., *Fourteen-Year Oncological and Functional Outcomes of High-Intensity Focused Ultrasound in Localized Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2013. **112**(3): p. 322–329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356910>.
588. Berge, V., et al., *Morbidity Associated with Primary High Intensity Focused Ultrasound and Redo High Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer*, *J Urol*, 2014. **191**(6): p. 1764–1769. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373800>.
589. Cytron, S., et al., *Cryoablation of the Prostate: Technical Recommendations*, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2009. **12**(4): p. 339–346. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901934>.
590. Donnelly, B.J., et al., *A Randomized Trial of External Beam Radiotherapy Versus Cryoablation in Patients with Localized Prostate Cancer*, *Cancer*, 2010. **116**(2): p. 323–330. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937954>.
591. Shelley, M., et al., *Cryotherapy for Localised Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): CD005010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636783>.
592. Chin, J.L., et al., *Extended Followup Oncologic Outcome of Randomized Trial Between Cryoablation and External Beam Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer (T2c-T3b)*, *J Urol*, 2012. **188**(4): p. 1170–1175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901586>.
593. Jung, J.H., et al., *Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018(5): CD005010.
594. Gao, L., et al., *Cryosurgery Would Be an Effective Option for Clinically Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review*, *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 27490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27271239>.
595. Blazevski, A., et al., *Irreversible Electroporation (IRE): A Narrative Review of the Development of IRE from the Laboratory to a Prostate Cancer Treatment*, *BJU Int*, 2020. **125**(3): p. 369–378. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31725935>.
596. Colletini, F., et al., *Image-Guided Irreversible Electroporation of Localized Prostate Cancer: Functional and Oncologic Outcomes*, *Radiology*, 2019. **292**(1): p. 250–257. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31161973>.
597. Blazevski, A., et al., *Oncological and Quality-of-Life Outcomes Following Focal Irreversible Electroporation as Primary Treatment for Localised Prostate Cancer: A Biopsy-Monitored*

- Prospective Cohort*, Eur Urol Oncol, 2020. 3(3): p. 283–290.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31103721>.
598. Morozov, A., et al., *A Systematic Review of Irreversible Electroporation in Localised Prostate Cancer Treatment*, Andrologia, 2020: e13789.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32786087>.
599. Akakura, K., et al., *A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy Plus Endocrine Therapy Versus External Beam Radiotherapy Plus Endocrine Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results at Median Follow-up of 102 Months*, Jpn J Clin Oncol, 2006. 36(12): p. 789–793. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082219>.
600. White, W.M., et al., *Quality of Life in Men with Locally Advanced Adenocarcinoma of the Prostate: An Exploratory Analysis Using Data from the CaPSURE Database*, J Urol, 2008. 180(6): 2409-13; discussion 2414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930270>.
601. Carver, B.S., et al., *Long-Term Outcome Following Radical Prostatectomy in Men with Clinical Stage T3 Prostate Cancer*, J Urol, 2006. 176(2): p. 564–568.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890>.
602. Edamura, K., et al., *Long-Term Clinical Outcomes of 420 Consecutive Prostate Cancer Patients in a Single Institute*, Acta Med Okayama, 2005. 59(5): p. 195–199.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286958>.
603. Fletcher, S.G., et al., *Case-Matched Comparison of Contemporary Radiation Therapy to Surgery in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 66(4): p. 1092–1099. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965872>.
604. Hachiya, T., et al., *A Retrospective Study of the Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer by Six Institutions in Eastern and North-Eastern Japan*, BJU Int, 2005. 95(4): p. 534–540.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705075>.
605. Johnstone, P.A.S., et al., *Radical Prostatectomy for Clinical T4 Prostate Cancer*, Cancer, 2006. 106(12): p. 2603–2609. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>.
606. Saito, T., et al., *Outcomes of Locally Advanced Prostate Cancer: A Single Institution Study of 209 Patients in Japan*, Asian J Androl, 2006. 8(5): p. 555–561.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847528>.
607. Ward, J.F., et al., *Radical Prostatectomy for Clinically Advanced (CT3) Prostate Cancer Since the Advent of Prostate-Specific Antigen Testing: 15-Year Outcome*, BJU Int, 2005. 95(6): p. 751–756. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>.
608. Namiki, S., et al., *Long-Term Quality of Life Following Primary Treatment in Men with Clinical Stage T3 Prostate Cancer*, Qual Life Res, 2011. 20(1): p. 111–118.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680687>.
609. Amling, C.L., et al., *Primary Surgical Therapy for Clinical Stage T3 Adenocarcinoma of the Prostate*, Semin Urol Oncol, 1997. 15(4): p. 215–221.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9421448>.
610. Berglund, R.K., et al., *Radical Prostatectomy as Primary Treatment Modality for Locally Advanced Prostate Cancer: A Prospective Analysis*, Urology, 2006. 67(6): p. 1253–1256.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678888>.
611. Freedland, S.J., et al., *Radical Prostatectomy for Clinical Stage T3a Disease*, Cancer, 2007. 109(7): p. 1273–1278. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165>.
612. Gerber, G.S., et al., *Results of Radical Prostatectomy in Men with Locally Advanced Prostate Cancer: Multi-Institutional Pooled Analysis*, Eur Urol, 1997. 32(4): p. 385–390.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>.
613. Ham, W.S., et al., *Robotic Radical Prostatectomy for Patients with Locally Advanced Prostate Cancer Is Feasible: Results of a Single-Institution Study*, J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2009. 19(3): p. 329–332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19397390>.
614. Hsu, C.-Y., et al., *Outcome of Surgery for Clinical Unilateral T3a Prostate Cancer: A Single-Institution Experience*, Eur Urol, 2007. 51(1): 121-8; discussion 128-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>.
615. Hsu, C.-Y., et al., *Prognostic Factors for and Outcome of Locally Advanced Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*, BJU Int, 2010. 105(11): p. 1536–1540.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912180>.

616. Riva, I.M.d.I., et al., *Prostatectomía radical como monoterapia en el cancer de próstata localmente avanzado T3a: 12 años de seguimiento*, Arch Esp Urol, 2004. **57**(7): p. 679-692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>.
617. Mearini, L., et al., *Outcomes of Radical Prostatectomy in Clinically Locally Advanced NOMO Prostate Cancer*, Urol Int, 2010. **85**(2): p. 166-172. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558980>.
618. Patel, V.R., et al., *Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Perioperative Outcomes of 1500 Cases*, J Endourol, 2008. **22**(10): p. 2299-2305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837657>.
619. Powell, I.J., et al., *Neoadjuvant Therapy Before Radical Prostatectomy for Clinical T3/T4 Carcinoma of the Prostate: 5-Year Followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109*, J Urol, 2002. **168**(5): p. 2016-2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394698>.
620. Sciarra, A., et al., *Role of Radical Retropubic Prostatectomy in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer: The Influence of Gleason Score 8-10*, Urol Int, 2003. **70**(3): p. 186-194. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660455>.
621. van Poppel, H., et al., *Radical Prostatectomy Can Provide a Cure for Well-Selected Clinical Stage T3 Prostate Cancer*, Eur Urol, 2000. **38**(4): p. 372-379. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025373>.
622. Xylinas, E., et al., *Oncological Control After Radical Prostatectomy in Men with Clinical T3 Prostate Cancer: A Single-Centre Experience*, BJU Int, 2009. **103**(9): 1173-8; discussion 1178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040530>.
623. Yossepowitch, O., et al., *Secondary Therapy, Metastatic Progression, and Cancer-Specific Mortality in Men with Clinically High-Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy*, Eur Urol, 2008. **53**(5): p. 950-959. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950521>.
624. Loeb, S., et al., *Intermediate-Term Potency, Continence, and Survival Outcomes of Radical Prostatectomy for Clinically High-Risk or Locally Advanced Prostate Cancer*, Urology, 2007. **69**(6): p. 1170-1175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>.
625. van Poppel, H., et al., *Radical Prostatectomy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results of a Feasibility Study (EORTC 30001)*, Eur J Cancer, 2006. **42**(8): p. 1062-1067. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>.
626. Casey, J.T., et al., *Outcomes of Locally Advanced (T3 or Greater) Prostate Cancer in Men Undergoing Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy*, J Endourol, 2009. **23**(9): p. 1519-1522. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694528>.
627. Walz, J., et al., *Pathological Results and Rates of Treatment Failure in High-Risk Prostate Cancer Patients After Radical Prostatectomy*, BJU Int, 2011. **107**(5): p. 765-770. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875089>.
628. Verhagen, P.C.M.S., et al., *Does Local Treatment of the Prostate in Advanced And/or Lymph Node Metastatic Disease Improve Efficacy of Androgen-Deprivation Therapy? a Systematic Review: A Systematic Review*, Eur Urol, 2010. **58**(2): p. 261-269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627403>.
629. Vickers, A.J., et al., *Effects of Pathologic Stage on the Learning Curve for Radical Prostatectomy: Evidence That Recurrence in Organ-Confined Cancer Is Largely Related to Inadequate Surgical Technique*, Eur Urol, 2008. **53**(5): p. 960-966. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207316>.
630. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. 2010. [cited: 2020-05-18]. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>.
631. Menon, M., et al., *Biochemical Recurrence Following Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Analysis of 1384 Patients with a Median 5-Year Follow-up*, Eur Urol, 2010. **58**(6): p. 838-846. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869162>.
632. Thompson, I.M., et al., *Adjuvant Radiotherapy for Pathologically Advanced Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2006. **296**(19): p. 2329-2335. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>.
633. Thompson, I.M., et al., *Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial*, J Urol, 2009. **181**(3): p. 956-962. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>.

634. Gontero, P., et al., *Is Radical Prostatectomy Feasible in All Cases of Locally Advanced Non-Bone Metastatic Prostate Cancer? Results of a Single-Institution Study: Results of a Single-Institution Study*, *Eur Urol*, 2007. **51**(4): 922-9; discussion 929-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049718>.
635. Bolla, M., et al., *Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2009. **360**(24): p. 2516-2527. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>.
636. Denham, J.W., et al., *Short-Term Androgen Deprivation and Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 Randomised Controlled Trial*, *Lancet Oncol*, 2005. **6**(11): p. 841-850. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257791>.
637. Pilepich, M.V., et al., *Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 86-10 of Androgen Deprivation Adjuvant to Definitive Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Prostate*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(5): p. 1243-1252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483335>.
638. Laverdière, J., et al., *The Efficacy and Sequencing of a Short Course of Androgen Suppression on Freedom from Biochemical Failure When Administered with Radiation Therapy for T2-T3 Prostate Cancer*, *J Urol*, 2004. **171**(3): p. 1137-1140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767287>.
639. Kumar, S., et al., *Neo-Adjuvant and Adjuvant Hormone Therapy for Localised and Locally Advanced Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): CD006019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>.
640. Pilepich, M.V., et al., *Androgen Suppression Adjuvant to Definitive Radiotherapy in Prostate Carcinoma—Long-Term Results of Phase III RTOG 85-31*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(5): p. 1285-1290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>.
641. Zagars, G.K., et al., *Adjuvant Estrogen Following Radiation Therapy for Stage C Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results of a Prospective Randomized Study*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. **14**(6): p. 1085-1091. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133327>.
642. Tyrrell, C.J., et al., *Bicalutamide (Casodex) 150 Mg as Adjuvant to Radiotherapy in Patients with Localised or Locally Advanced Prostate Cancer: Results from the Randomised Early Prostate Cancer Programme*, *Radiother Oncol*, 2005. **76**(1): p. 4-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145740>.
643. Granfors, T., et al., *Long-Term Followup of a Randomized Study of Locally Advanced Prostate Cancer Treated with Combined Orchiectomy and External Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone*, *J Urol*, 2006. **176**(2): p. 544-547. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813885>.
644. See, W.A. and C.J. Tyrrell, *The Addition of Bicalutamide 150 Mg to Radiotherapy Significantly Improves Overall Survival in Men with Locally Advanced Prostate Cancer*, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006. **132 Suppl 1**: S7-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>.
645. Shelley, M.D., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials of Neo-Adjuvant Hormone Therapy for Localised and Locally Advanced Prostate Carcinoma*, *Cancer Treat Rev*, 2009. **35**(1): p. 9-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>.
646. Widmark, A., et al., *Endocrine Treatment, with or Without Radiotherapy, in Locally Advanced Prostate Cancer (SPCG-7/SFUO-3): An Open Randomised Phase III Trial*, *Lancet*, 2009. **373**(9660): p. 301-308. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>.
647. Shelley, M.D., et al., *Adjuvant Hormone Therapy for Localised and Locally Advanced Prostate Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials*, *Cancer Treat Rev*, 2009. **35**(7): p. 540-546. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493624>.
648. Roach, M., et al., *Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy and External-Beam Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Results of RTOG 8610*, *J Clin Oncol*, 2008. **26**(4): p. 585-591. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>.
649. Cuppone, F., et al., *Impact of Hormonal Treatment Duration in Combination with Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials*, *BMC Cancer*, 2010. **10**: p. 675. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143897>.
650. Bria, E., et al., *Does Hormone Treatment Added to Radiotherapy Improve Outcome in Locally Advanced Prostate Cancer?: Meta-Analysis of Randomized Trials*, *Cancer*, 2009. **115**(15): p. 3446-3456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484790>.

651. Denham, J.W., et al., *Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation and Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data from the TROG 96.01 Randomised Trial*, *Lancet Oncol*, 2011. **12**(5): p. 451–459. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>.
652. Bolla, M., et al., *External Irradiation with or Without Long-Term Androgen Suppression for Prostate Cancer with High Metastatic Risk: 10-Year Results of an EORTC Randomised Study*, *Lancet Oncol*, 2010. **11**(11): p. 1066–1073. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>.
653. Zagars, G.K., et al., *Stage C Adenocarcinoma of the Prostate. an Analysis of 551 Patients Treated with External Beam Radiation*, *Cancer*, 1987. **60**(7): p. 1489–1499. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3113715>.
654. D'Amico, A.V., et al., *Short- Vs Long-Term Androgen Suppression Plus External Beam Radiation Therapy and Survival in Men of Advanced Age with Node-Negative High-Risk Adenocarcinoma of the Prostate*, *Cancer*, 2007. **109**(10): p. 2004–2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397033>.
655. D'Amico, A.V., et al., *Prostate Cancer-Specific Mortality After Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy in Men with 1 or More High-Risk Factors*, *Cancer*, 2007. **110**(1): p. 56–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530618>.
656. Hanks, G.E., et al., *Phase III Trial of Long-Term Adjuvant Androgen Deprivation After Neoadjuvant Hormonal Cyto-reduction and Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02*, *J Clin Oncol*, 2003. **21**(21): p. 3972–3978. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581419>.
657. Deger, S., et al., *High Dose Rate Brachytherapy of Localized Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2002. **41**(4): p. 420–426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074814>.
658. Kälkner, K.M., et al., *Clinical Outcome in Patients with Prostate Cancer Treated with External Beam Radiotherapy and High Dose-Rate Iridium 192 Brachytherapy Boost: A 6-Year Follow-up*, *Acta Oncol*, 2007. **46**(7): p. 909–917. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917823>.
659. Rades, D., et al., *Experiences with a New High-Dose-Rate Brachytherapy (HDR-BT) Boost Technique for T3b Prostate Cancer*, *Strahlenther Onkol*, 2007. **183**(7): p. 398–402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17609874>.
660. Heidenreich, A., Z. Varga, and R. von Knobloch, *Extended Pelvic Lymphadenectomy in Patients Undergoing Radical Prostatectomy: High Incidence of Lymph Node Metastasis*, *J Urol*, 2002. **167**(4): p. 1681–1686. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>.
661. Stone, N.N., R.G. Stock, and P. Unger, *Laparoscopic Pelvic Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: Comparison of the Extended and Modified Techniques*, *J Urol*, 1997. **158**(5): p. 1891–1894. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334624>.
662. Partin, A.W., et al., *Combination of Prostate-Specific Antigen, Clinical Stage, and Gleason Score to Predict Pathological Stage of Localized Prostate Cancer. a Multi-Institutional Update*, *JAMA*, 1997. **277**(18): p. 1445–1451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145716>.
663. Cagiannos, I., et al., *A Preoperative Nomogram Identifying Decreased Risk of Positive Pelvic Lymph Nodes in Patients with Prostate Cancer*, *J Urol*, 2003. **170**(5): p. 1798–1803. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532779>.
664. Pound, C.R., et al., *Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy*, *JAMA*, 1999. **281**(17): p. 1591–1597. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>.
665. Bader, P., et al., *Disease Progression and Survival of Patients with Positive Lymph Nodes After Radical Prostatectomy. Is There a Chance of Cure?*, *J Urol*, 2003. **169**(3): p. 849–854. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>.
666. Catalona, W.J., D.R. Miller, and L.R. Kavoussi, *Intermediate-Term Survival Results in Clinically Understaged Prostate Cancer Patients Following Radical Prostatectomy*, *J Urol*, 1988. **140**(3): p. 540–543. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3411669>.
667. Burkhard, F.C., M. Schumacher, and U.E. Studer, *The Role of Lymphadenectomy in Prostate Cancer*, *Nat Clin Pract Urol*, 2005. **2**(7): p. 336–342. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474786>.
668. Uchida, T., et al., *Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Localized Prostate Cancer: Eight-Year Experience*, *Int J Urol*, 2009. **16**(11): p. 881–886. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863624>.
669. Kneebone, A., et al., *Adjuvant Radiotherapy Versus Early Salvage Radiotherapy Following Radical Prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): A Randomised, Controlled, Phase 3, Non-*

- Inferiority Trial*, *Lancet Oncol*, 2020. **21**(10): p. 1331–1340.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002437>.
670. Parker, C.C., et al., *Timing of Radiotherapy After Radical Prostatectomy (RADICALS-RT): A Randomised, Controlled Phase 3 Trial*, *Lancet*, 2020. **396**(10260): 1413–1421.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002429>.
671. Sargos, P., et al., *Adjuvant Radiotherapy Versus Early Salvage Radiotherapy Plus Short-Term Androgen Deprivation Therapy in Men with Localised Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (GETUG-AFU 17): A Randomised, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2020. **21**(10): p. 1341–1352. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002438>.
672. Vale, C.L., et al., *Adjuvant or Early Salvage Radiotherapy for the Treatment of Localised and Locally Advanced Prostate Cancer: A Prospectively Planned Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data*, *Lancet*, 2020. **396**(10260): 1422–1431.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002431>.
673. Bolla, M., et al., *Postoperative Radiotherapy After Radical Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial (EORTC Trial 22911)*, *Lancet*, 2012. **380**(9858): p. 2018–2027. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084481>.
674. Wiegel, T., et al., *Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-Year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial*, *Eur Urol*, 2014. **66**(2): p. 243–250.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680359>.
675. Cornford, P., et al., *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2021. **79**(2): p. 263–282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33039206>.
676. Hackman, G., et al., *Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension*, *Eur Urol*, 2019. **76**(5): p. 586–595.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375279>.
677. Tilki, D. and A.V. D'Amico, *Timing of Radiotherapy After Radical Prostatectomy*, *Lancet*, 2020. **396**(10260): p. 1374–1375. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002430>.
678. Ghadjar, P. and T. Wiegel, *Re: Timing of Radiotherapy After Radical Prostatectomy (Radicals-RT): a Randomised, Controlled Phase 3 Trial* preprint (2021).
679. Swanson, G.P., I.M. Thompson, and J. Basler, *Treatment Options in Lymph Node-Positive Prostate Cancer*, *Cancer*, 2006. **106**(12): p. 2531–2539.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700035>.
680. Horwitz, E.M., et al., *Ten-Year Follow-up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: A Phase III Trial of the Duration of Elective Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2008. **26**(15): p. 2497–2504.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>.
681. Fossati, N., et al., *The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Eur Urol*, 2017. **72**(1): p. 84–109. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351>.
682. Da Pozzo, L.F., et al., *Long-Term Follow-up of Patients with Prostate Cancer and Nodal Metastases Treated by Pelvic Lymphadenectomy and Radical Prostatectomy: The Positive Impact of Adjuvant Radiotherapy*, *Eur Urol*, 2009. **55**(5): p. 1003–1011.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211184>.
683. Briganti, A., et al., *Combination of Adjuvant Hormonal and Radiation Therapy Significantly Prolongs Survival of Patients with PT2-4 PN+ Prostate Cancer: Results of a Matched Analysis*, *Eur Urol*, 2011. **59**(5): p. 832–840. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694>.
684. Abdollah, F., et al., *Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients with Node-Positive Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2014. **32**(35): p. 3939–3947.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445>.
685. Tilki, D., et al., *Adjuvant Radiation Therapy Is Associated with Better Oncological Outcome Compared with Salvage Radiation Therapy in Patients with PN1 Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy*, *BJU Int*, 2017. **119**(5): p. 717–723.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743493>.
686. Jegadeesh, N., et al., *The Role of Adjuvant Radiotherapy in Pathologically Lymph Node-Positive Prostate Cancer*, *Cancer*, 2017. **123**(3): p. 512–520.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859018>.



687. Schröder, F.H., et al., *Early Versus Delayed Endocrine Treatment of T2-T3 PN1-3 M0 Prostate Cancer Without Local Treatment of the Primary Tumour: Final Results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Protocol 30846 After 13 Years of Follow-up (a Randomised Controlled Trial)*, *Eur Urol*, 2009. 55(1): p. 14–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823693>.
688. Lawton, C.A., 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*, *J Clin Oncol*, 2005. 23(4): p. 800–807. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>.
689. Lawton, C.A., et al., *Updated Results of the Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 85-31 Evaluating the Potential Benefit of Androgen Suppression Following Standard Radiation Therapy for Unfavorable Prognosis Carcinoma of the Prostate*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 49(4): p. 937–946. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240234>.
690. Kleeberg, U.R., *Endokrine Therapie versus Beobachtung nach R0-Resektion nodal positiver Prostatakarzinome*, *Strahlenther Onkol*, 2000. 176(6): p. 293–294. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10897259>.
691. Iversen, P., et al., *Is the Efficacy of Hormonal Therapy Affected by Lymph Node Status? Data from the Bicalutamide (Casodex) Early Prostate Cancer Program: Data from the Bicalutamide (Casodex) Early Prostate Cancer Program*, *Urology*, 2004. 63(5): p. 928–933. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134983>.
692. Messing, E.M., et al., *Immediate Versus Deferred Androgen Deprivation Treatment in Patients with Node-Positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy*, *Lancet Oncol*, 2006. 7(6): p. 472–479. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>.
693. Aus, G., et al., *Prognostic Factors and Survival in Node-Positive (N1) Prostate Cancer—a Prospective Study Based on Data from a Swedish Population-Based Cohort*, *Eur Urol*, 2003. 43(6): p. 627–631. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363>.
694. Schmidt, J.D., et al., *Evaluation of Adjuvant Estramustine Phosphate, Cyclophosphamide, and Observation Only for Node-Positive Patients Following Radical Prostatectomy and Definitive Irradiation. Investigators of the National Prostate Cancer Project*, *Prostate*, 1996. 28(1): p. 51–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8545281>.
695. deVere White, R., et al., *Adjunctive Therapy with Interstitial Irradiation for Prostate Cancer*, *Urology*, 1982. 19(4): p. 395–398. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6803419>.
696. Robnett, T.J., et al., *Long-Term Use of Combined Radiation Therapy and Hormonal Therapy in the Management of Stage D1 Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 53(5): p. 1146–1151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128114>.
697. Briganti, A., et al., *Two Positive Nodes Represent a Significant Cut-Off Value for Cancer Specific Survival in Patients with Node Positive Prostate Cancer. a New Proposal Based on a Two-Institution Experience on 703 Consecutive N+ Patients Treated with Radical Prostatectomy, Extended Pelvic Lymph Node Dissection and Adjuvant Therapy*, *Eur Urol*, 2009. 55(2): p. 261–270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838212>.
698. Boorjian, S.A., et al., *Long-Term Outcome After Radical Prostatectomy for Patients with Lymph Node Positive Prostate Cancer in the Prostate Specific Antigen Era*, *J Urol*, 2007. 178(3 Pt 1): 864–70; discussion 870–1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631342>.
699. Wong, A.T., et al., *Adjuvant radiation with hormonal therapy is associated with improved survival in men with pathologically involved lymph nodes after radical surgery for prostate cancer*, *Urol Oncol*, 2016. 34(12): p. 529. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27443637>.
700. Aus, G., et al., *Three-Month Neoadjuvant Hormonal Therapy Before Radical Prostatectomy: A 7-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial*, *BJU Int*, 2002. 90(6): p. 561–566. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230618>.
701. Klotz, L.H., et al., *Long-Term Followup of a Randomized Trial of 0 Versus 3 Months of Neoadjuvant Androgen Ablation Before Radical Prostatectomy*, *J Urol*, 2003. 170(3): p. 791–794. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913699>.
702. Schulman, C.C., et al., *4-Year Follow-up Results of a European Prospective Randomized Study on Neoadjuvant Hormonal Therapy Prior to Radical Prostatectomy in T2-3N0M0 Prostate Cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2000. 38(6): p. 706–713. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111188>.

703. Kumar, S., et al., *Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer*, Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): CD006018.
704. Messing, E.M., et al., *Immediate Hormonal Therapy Compared with Observation After Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy in Men with Node-Positive Prostate Cancer*, N Engl J Med, 1999. **341**(24): p. 1781–1788. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>.
705. Wirth, M.P., et al., *Prospective Randomized Trial Comparing Flutamide as Adjuvant Treatment Versus Observation After Radical Prostatectomy for Locally Advanced, Lymph Node-Negative Prostate Cancer*, Eur Urol, 2004. **45**(3): 267-70; discussion 270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036669>.
706. McLeod, D.G., et al., *Bicalutamide 150 Mg Plus Standard Care Vs Standard Care Alone for Early Prostate Cancer*, BJU Int, 2006. **97**(2): p. 247–254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>.
707. Jones, C.U., et al., *Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2011. **365**(2): p. 107–118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>.
708. Schmidt-Hansen, M., et al., *Hormone and Radiotherapy Versus Hormone or Radiotherapy Alone for Non-Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review with Meta-Analyses*, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014. **26**(10): e21-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25059922>.
709. D'Amico, A.V., et al., *Androgen Suppression and Radiation Vs Radiation Alone for Prostate Cancer: A Randomized Trial*, JAMA, 2008. **299**(3): p. 289–295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>.
710. D'Amico, A.V., et al., *6-Month Androgen Suppression Plus Radiation Therapy Vs Radiation Therapy Alone for Patients with Clinically Localized Prostate Cancer: A Randomized Controlled Trial*, JAMA, 2004. **292**(7): p. 821–827. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315996>.
711. Hu, J., et al., *Neo-Adjuvant Hormone Therapy for Non-Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 5,194 Patients*, World J Surg Oncol, 2015. **13**: p. 73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884478>.
712. Bolla, M., et al., *Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991*, J Clin Oncol, 2016. **34**(15): p. 1748–1756. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976418>.
713. McPartlin, A.J., et al., *PMH 9907: Long-Term Outcomes of a Randomized Phase 3 Study of Short-Term Bicalutamide Hormone Therapy and Dose-Escalated External-Beam Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer*, Cancer, 2016. **122**(16): p. 2595–2603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219522>.
714. Zhou, Z.-R., et al., *Short-Term Versus Long-Term Hormone Therapy Plus Radiotherapy or Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, J Cancer Res Clin Oncol, 2013. **139**(5): p. 783–796. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380891>.
715. Leal, F., M.A.N.d. Figueiredo, and A.D. Sasse, *Optimal Duration of Androgen Deprivation Therapy Following Radiation Therapy in Intermediate- or High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis*, Int Braz J Urol, 2015. **41**(3): p. 425–434. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200535>.
716. Zapatero, A., et al., *High-Dose Radiotherapy with Short-Term or Long-Term Androgen Deprivation in Localised Prostate Cancer (DART01/05 GICOR): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial*, Lancet Oncol, 2015. **16**(3): p. 320–327. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702876>.
717. Denham, J.W., et al., *Short-Term Androgen Suppression and Radiotherapy Versus Intermediate-Term Androgen Suppression and Radiotherapy, with or Without Zoledronic Acid, in Men with Locally Advanced Prostate Cancer (TROG 03.04 RADAR): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Factorial Trial*, Lancet Oncol, 2014. **15**(10): p. 1076–1089. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130995>.
718. Noldus, J., *Die Nerverhaltende radikale retropubische Prostatektomie*, Forum DKI, 2002. **Sonderheft 1**: p. 49.
719. Soloway, M.S., et al., *Neoadjuvant Androgen Ablation Before Radical Prostatectomy in CT2bNxMo Prostate Cancer: 5-Year Results*, J Urol, 2002. **167**(1): p. 112–116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743286>.

720. Selli, C., et al., *Effects of Complete Androgen Blockade for 12 and 24 Weeks on the Pathological Stage and Resection Margin Status of Prostate Cancer*, J Clin Pathol, 2002. **55**(7): p. 508–513. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12101195>.
721. van der Kwast, T. H., F. Labrie, and B. Tetu, *Persistence of High-Grade Prostatic Intra-Epithelial Neoplasia Under Combined Androgen Blockade Therapy*, Hum Pathol, 1999. **30**(12): p. 1503–1507. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10667430>.
722. Gleave, M.E., et al., *Randomized Comparative Study of 3 Versus 8-Month Neoadjuvant Hormonal Therapy Before Radical Prostatectomy: Biochemical and Pathological Effects*, J Urol, 2001. **166**(2): 500-6; discussion 506-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458055>.
723. Zumsteg, Z.S., et al., *A New Risk Classification System for Therapeutic Decision Making with Intermediate-Risk Prostate Cancer Patients Undergoing Dose-Escalated External-Beam Radiation Therapy*, Eur Urol, 2013. **64**(6): p. 895–902. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541457>.
724. Lawton, C.A.F., et al., *Duration of Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 9202*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. **98**(2): p. 296–303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463149>.
725. Nabid, A., et al., *Duration of androgen deprivation therapy in high risk prostate cancer: Final results of a randomized phase III trial*, J Clin Oncol, 2017. **35**(15 Suppl): p. 5008.
726. D'Amico, A.V., et al., *Interval to Testosterone Recovery After Hormonal Therapy for Prostate Cancer and Risk of Death*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(1): p. 10–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395184>.
727. Nanda, A., et al., *Hormonal Therapy Use for Prostate Cancer and Mortality in Men with Coronary Artery Disease-Induced Congestive Heart Failure or Myocardial Infarction*, JAMA, 2009. **302**(8): p. 866–873. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706860>.
728. Nguyen, P.L., et al., *Radiation with or Without 6 Months of Androgen Suppression Therapy in Intermediate- and High-Risk Clinically Localized Prostate Cancer: A Postrandomization Analysis by Risk Group*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **77**(4): p. 1046–1052. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864082>.
729. Iversen, P., et al., *Bicalutamide 150 Mg in Addition to Standard Care for Patients with Early Non-Metastatic Prostate Cancer: Updated Results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study After a Median Follow-up Period of 7.1 Years*, Scand J Urol Nephrol, 2006. **40**(6): p. 441–452. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130095>.
730. Studer, U.E., et al., *Immediate or Deferred Androgen Deprivation for Patients with Prostate Cancer Not Suitable for Local Treatment with Curative Intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891*, J Clin Oncol, 2006. **24**(12): p. 1868–1876. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>.
731. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators, Group, *Immediate Versus Deferred Treatment for Advanced Prostatic Cancer: Initial Results of the Medical Research Council Trial. the Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group*, Br J Urol, 1997. **79**(2): p. 235–246. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>.
732. Parker, M.C., et al., *Is Delayed Treatment Justified in Carcinoma of the Prostate?*, Br J Urol, 1985. **57**(6): p. 724–728. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>.
733. Herr, H.W. and M. O'Sullivan, *Quality of Life of Asymptomatic Men with Nonmetastatic Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy*, J Urol, 2000. **163**(6): p. 1743–1746. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>.
734. Boustead, G. and S.J. Edwards, *Systematic Review of Early Vs Deferred Hormonal Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*, BJU Int, 2007. **99**(6): p. 1383–1389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346269>.
735. Nair, B., et al., *Early Versus Deferred Androgen Suppression in the Treatment of Advanced Prostatic Cancer*, Cochrane Database Syst Rev, 2002(1): CD003506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>.
736. Studer, U.E., et al., *Differences in Time to Disease Progression Do Not Predict for Cancer-Specific Survival in Patients Receiving Immediate or Deferred Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer: Final Results of EORTC Randomized Trial 30891 with 12 Years of Follow-up*, Eur Urol, 2014. **66**(5): p. 829–838. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932338>.

737. Studer, U.E., et al., *Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0-4 N0-2 M0 Prostate Cancer Not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891)*, *Eur Urol*, 2008. **53**(5): p. 941-949. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322>.
738. Loblaw, D.A., et al., *American Society of Clinical Oncology Recommendations for the Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2004. **22**(14): p. 2927-2941. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184404>.
739. Studer, U.E., et al., *19 which subgroups of patients with newly diagnosed to-4 no-2 mo prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent (eortc 30891) are at risk to die from prostate cancer and benefit from immediate androgen deprivation?*, *Eur Urol Suppl*, 2007. **6**(2): p. 27.
740. Byar, D.P. and D.K. Corle, *Hormone Therapy for Prostate Cancer: Results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Studies*, *NCI Monogr*, 1988(7): p. 165-170. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050535>.
741. Amling, C.L., et al., *Defining Prostate Specific Antigen Progression After Radical Prostatectomy: What Is the Most Appropriate Cut Point?*, *J Urol*, 2001. **165**(4): p. 1146-1151. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>.
742. Stephenson, A.J., et al., *Defining Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Proposal for a Standardized Definition*, *J Clin Oncol*, 2006. **24**(24): p. 3973-3978. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>.
743. Freedland, S.J., et al., *Defining the Ideal Cutpoint for Determining PSA Recurrence After Radical Prostatectomy. Prostate-Specific Antigen*, *Urology*, 2003. **61**(2): p. 365-369. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597949>.
744. Roach, M., et al., *Defining Biochemical Failure Following Radiotherapy with or Without Hormonal Therapy in Men with Clinically Localized Prostate Cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **65**(4): p. 965-974. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>.
745. Foster, L.S., et al., *The Value of Prostate Specific Antigen and Transrectal Ultrasound Guided Biopsy in Detecting Prostatic Fossa Recurrences Following Radical Prostatectomy*, *J Urol*, 1993. **149**(5): p. 1024-1028. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>.
746. Fowler, J.E., et al., *Variable Histology of Anastomotic Biopsies with Detectable Prostate Specific Antigen After Radical Prostatectomy*, *J Urol*, 1995. **153**(3 Pt 2): p. 1011-1014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>.
747. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer*. 2009, Arnhem: EAU.
748. Nguyen, P.L., et al., *Patient Selection, Cancer Control, and Complications After Salvage Local Therapy for Postradiation Prostate-Specific Antigen Failure: A Systematic Review of the Literature*, *Cancer*, 2007. **110**(7): p. 1417-1428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>.
749. Horwitz, E.M., et al., *Definitions of Biochemical Failure That Best Predict Clinical Failure in Patients with Prostate Cancer Treated with External Beam Radiation Alone: A Multi-Institutional Pooled Analysis*, *J Urol*, 2005. **173**(3): p. 797-802. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272>.
750. Fitch, D.L., et al., *Unification of a Common Biochemical Failure Definition for Prostate Cancer Treated with Brachytherapy or External Beam Radiotherapy with or Without Androgen Deprivation*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **66**(5): p. 1430-1439. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765527>.
751. Buyyounouski, M.K., et al., *Defining Biochemical Failure After Radiotherapy with and Without Androgen Deprivation for Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(5): p. 1455-1462. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169682>.
752. Denham, J.W., et al., *Recognizing False Biochemical Failure Calls After Radiation with or Without Neo-Adjuvant Androgen Deprivation for Prostate Cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(2): p. 404-411. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176272>.
753. Crook, J., et al., *Postradiotherapy Prostate Biopsies: What Do They Really Mean? Results for 498 Patients*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(2): p. 355-367. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974448>.
754. Scardino, P.T., *The Prognostic Significance of Biopsies After Radiotherapy for Prostatic Cancer*, *Semin Urol*, 1983. **1**(4): p. 243-252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6399610>.

755. Scattoni, V., et al., *Detection of Lymph-Node Metastases with Integrated 11Ccholine PET/CT in Patients with PSA Failure After Radical Retropubic Prostatectomy: Results Confirmed by Open Pelvic-Retroperitoneal Lymphadenectomy*, *Eur Urol*, 2007. 52(2): p. 423-429. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397992>.
756. Gomez, P., et al., *Radionuclide Bone Scintigraphy in Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: When Is It Indicated?*, *BJU Int*, 2004. 94(3): p. 299-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855>.
757. van den Broeck, T., et al., *Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Eur Urol*, 2019. 75(6): p. 967-987. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342843>.
758. Trock, B.J., et al., *Prostate Cancer-Specific Survival Following Salvage Radiotherapy Vs Observation in Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy*, *JAMA*, 2008. 299(23): p. 2760-2769. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>.
759. Carrie, C., et al., *Short-Term Androgen Deprivation Therapy Combined with Radiotherapy as Salvage Treatment After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer (GETUG-AFU 16): A 112-Month Follow-up of a Phase 3, Randomised Trial*, *Lancet Oncol*, 2019. 20(12): p. 1740-1749. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31629656>.
760. Shipley, W.U., et al., *Radiation with or Without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2017. 376(5): p. 417-428. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146658>.
761. Tilki, D., et al., *External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort*, *Eur Urol*, 2019. 75(6): p. 896-900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30955970>.
762. van den Broeck, T., et al., *Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations*, *Eur Urol Focus*, 2020. 6(2): p. 231-234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31248850>.
763. Tendulkar, R.D., et al., *Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy*, *J Clin Oncol*, 2016. 34(30): p. 3648-3654. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528718>.
764. Bottke, D., et al., *Effect of Early Salvage Radiotherapy at PSA < 0.5 Ng/ml and Impact of Post-SRT PSA Nadir in Post-Prostatectomy Recurrent Prostate Cancer*, *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2019. 22(2): p. 344-349. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30487644>.
765. Wiegel, T., et al., *Achieving an Undetectable PSA After Radiotherapy for Biochemical Progression After Radical Prostatectomy Is an Independent Predictor of Biochemical Outcome—Results of a Retrospective Study*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73(4): p. 1009-1016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>.
766. King, C.R., *The Dose-Response of Salvage Radiotherapy Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Radiother Oncol*, 2016. 121(2): p. 199-203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863963>.
767. Ghadjar, P., et al., *Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10*, *J Clin Oncol*, 2015. 33(35): p. 4158-4166. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527774>.
768. Ghadjar, P., et al., *Use of Androgen Deprivation and Salvage Radiation Therapy for Patients with Prostate Cancer and Biochemical Recurrence After Prostatectomy*, *Strahlenther Onkol*, 2018. 194(7): p. 619-626. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383406>.
769. Dess, R.T., et al., *Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy with Outcomes of Long-Term Antiandrogen Therapy in Men with Prostate Cancer*, *JAMA Oncol*, 2020. 6(5): p. 735-743. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215583>.
770. Spratt, D.E., et al., *A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2018. 73(2): p. 156-165. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716370>.
771. Kishan, A.U., et al., *Optimizing the Timing of Salvage Postprostatectomy Radiotherapy and the Use of Concurrent Hormonal Therapy for Prostate Cancer*, *Eur Urol Oncol*, 2018. 1(1): p. 3-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31100226>.

772. Bartkowiak, D., et al., *Lead-Time Bias Does Not Falsify the Efficacy of Early Salvage Radiotherapy for Recurrent Prostate Cancer*, *Radiother Oncol*, 2020. **154**: p. 255–259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32920006>.
773. Preisser, F., et al., *Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes*, *Eur Urol*, 2019. **76**(1): p. 106–114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30772034>.
774. Wiegel, T., et al., *Prostate-Specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy as a Predictive Factor of Clinical Relapse-Free Survival and Overall Survival: 10-Year Data of the ARO 96-02 Trial*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. **91**(2): p. 288–294. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445556>.
775. Bartkowiak, D., et al., *The Impact of Prostate-Specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy on the Efficacy of Salvage Radiotherapy in Patients with Primary NO Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2019. **124**(5): p. 785–791. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31220400>.
776. Ploussard, G., et al., *Management of Persistently Elevated Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of the Literature*, *Eur Urol Oncol*, 2021. **4**(2): 150–169. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33574012>.
777. Heidenreich, A., et al., *Prognostic Parameters, Complications, and Oncologic and Functional Outcome of Salvage Radical Prostatectomy for Locally Recurrent Prostate Cancer After 21st-Century Radiotherapy*, *Eur Urol*, 2010. **57**(3): p. 437–443. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>.
778. Parekh, A., P.L. Graham, and P.L. Nguyen, *Cancer Control and Complications of Salvage Local Therapy After Failure of Radiotherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Semin Radiat Oncol*, 2013. **23**(3): p. 222–234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763889>.
779. Crouzet, S., et al., *Salvage High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Locally Recurrent Prostate Cancer After Failed Radiation Therapy: Multi-Institutional Analysis of 418 Patients*, *BJU Int*, 2017. **119**(6): p. 896–904. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063191>.
780. Kanthabalan, A., et al., *Focal Salvage High-Intensity Focused Ultrasound in Radiorecurrent Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2017. **120**(2): p. 246–256. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258616>.
781. Leonardo, C., et al., *Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer After Radiation Therapy*, *Int J Urol*, 2009. **16**(6): p. 584–586. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453762>.
782. Murat, F.-J., et al., *Mid-Term Results Demonstrate Salvage High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) as an Effective and Acceptably Morbid Salvage Treatment Option for Locally Radiorecurrent Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2009. **55**(3): p. 640–647. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508188>.
783. Bianco, F.J., et al., *Long-Term Oncologic Results of Salvage Radical Prostatectomy for Locally Recurrent Prostate Cancer After Radiotherapy*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **62**(2): p. 448–453. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890586>.
784. Heidenreich, A., et al., *Die radikale Salvageprostatektomie: Therapie der lokalen Prostatakarcinomrezidivs nach Strahlentherapie*, *Urologe A*, 2008. **47**(11): p. 1441–1446. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806991>.
785. Goluboff, E.T., et al., *Safety and Efficacy of Exisulind for Treatment of Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*, *J Urol*, 2001. **166**(3): p. 882–886. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490238>.
786. Moul, J.W., et al., *Early Versus Delayed Hormonal Therapy for Prostate Specific Antigen Only Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*, *J Urol*, 2004. **171**(3): p. 1141–1147. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767288>.
787. Sweeney, C.J., et al., *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2015. **373**(8): p. 737–746. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>.
788. Fizazi, K., et al., *Abiraterone Plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2017. **377**(4): p. 352–360. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607>.
789. Fizazi, K., et al., *Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients with Newly Diagnosed High-Risk Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (LATITUDE): Final Overall Survival Analysis*

- of a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial, *Lancet Oncol*, 2019. **20**(5): p. 686–700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30987939>.
790. Kunath, F., et al., *Early Versus Deferred Standard Androgen Suppression Therapy for Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. **6**: CD003506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31194882>.
791. Chi, K.N., et al., *Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2019. **381**(1): p. 13–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150574>.
792. Agarwal, N., et al., *Health-Related Quality of Life After Apalutamide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (TITAN): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study*, *Lancet Oncol*, 2019. **20**(11): p. 1518–1530. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31578173>.
793. Armstrong, A.J., et al., *ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*, *J Clin Oncol*, 2019. **37**(32): p. 2974–2986. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31329516>.
794. James, N.D., et al., *Addition of Docetaxel, Zoledronic Acid, or Both to First-Line Long-Term Hormone Therapy in Prostate Cancer (STAMPEDE): Survival Results from an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform Randomised Controlled Trial*, *Lancet*, 2016. **387**(10024): p. 1163–1177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>.
795. Gravis, G., et al., *Androgen-Deprivation Therapy Alone or with Docetaxel in Non-Castrate Metastatic Prostate Cancer (GETUG-AFU 15): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2013. **14**(2): p. 149–158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>.
796. Magnan, S., et al., *Intermittent Vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *JAMA Oncol*, 2015. **1**(9): p. 1261–1269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418>.
797. Niraula, S., L.W. Le, and I.F. Tannock, *Treatment of Prostate Cancer with Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials*, *J Clin Oncol*, 2013. **31**(16): p. 2029–2036. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>.
798. Hussain, M., et al., *Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2013. **368**(14): p. 1314–1325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669>.
799. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Apalutamid (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung. Auftrag: A20-20. Version: 1.0 IQWiG-Berichte 919. 2020. [cited: 2021-02-04].* [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3561/2020-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Apalutamid\\_D-532.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3561/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf).
800. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Apalutamid (Prostatakarzinom). Addendum zum Auftrag A20-20. Version: 1.0 IQWiG-Berichte 954. 2020. [cited: 2021-02-04].* [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3746/2020-08-20\\_Addendum-IQWiG\\_Apalutamid\\_D-532.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3746/2020-08-20_Addendum-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf).
801. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). 2020. [cited: 2021-02-04].* [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-532\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf).
802. James, N.D., et al., *Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy*, *N Engl J Med*, 2017. **377**(4): p. 338–351. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578639>.
803. Vale, C.L., et al., *Addition of Docetaxel or Bisphosphonates to Standard of Care in Men with Localised or Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analyses of Aggregate Data*, *Lancet Oncol*, 2016. **17**(2): p. 243–256. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929>.
804. Gravis, G., et al., *Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 Studies*, *Eur Urol*, 2018. **73**(6): p. 847–855. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29475737>.
805. Clarke, N.W., et al., *Addition of Docetaxel to Hormonal Therapy in Low- and High-Burden Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Results from the STAMPEDE*

- Trial*, *Ann Oncol*, 2019. **30**(12): p. 1992–2003.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31560068>.
806. Jakob, J.J., et al., *Degarelix for Treating Advanced Hormone-sensitive Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **2017**(2): CD012548.
807. Cameron, M.G., et al., *Palliative Pelvic Radiotherapy of Symptomatic Incurable Prostate Cancer - a Systematic Review*, *Radiother Oncol*, 2014. **110**(1): p. 55–60.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24044801>.
808. Gzell, C.E., et al., *Biopsy-Proven Brain Metastases from Prostate Cancer: A Series of Four Cases with Review of the Literature*, *Int Urol Nephrol*, 2013. **45**(3): p. 735–742.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666549>.
809. Repetto, L., et al., *Performance Status and Comorbidity in Elderly Cancer Patients Compared with Young Patients with Neoplasia and Elderly Patients Without Neoplastic Conditions*, *Cancer*, 1998. **82**(4): p. 760–765. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9477110>.
810. Extermann, M., et al., *Comorbidity and Functional Status Are Independent in Older Cancer Patients*, *J Clin Oncol*, 1998. **16**(4): p. 1582–1587.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552069>.
811. Puts, M.T.E., et al., *Use of Geriatric Assessment for Older Adults in the Oncology Setting: A Systematic Review*, *J Natl Cancer Inst*, 2012. **104**(15): p. 1133–1163.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851269>.
812. Friedrich, C., et al., *Comprehensive Geriatric Assessment in the Elderly Cancer Patient*, *Onkologie*, 2003. **26**(4): p. 355–360. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972703>.
813. Extermann, M., et al., *Use of Comprehensive Geriatric Assessment in Older Cancer Patients: Recommendations from the Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG)*, *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005. **55**(3): p. 241–252.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084735>.
814. Pallis, A.G., et al., *EORTC Elderly Task Force Position Paper: Approach to the Older Cancer Patient*, *Eur J Cancer*, 2010. **46**(9): p. 1502–1513.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227872>.
815. Pallis, A.G., et al., *Questionnaires and Instruments for a Multidimensional Assessment of the Older Cancer Patient: What Clinicians Need to Know?*, *Eur J Cancer*, 2010. **46**(6): p. 1019–1025.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138506>.
816. Droz, J.-P., et al., *Background for the Proposal of SIOG Guidelines for the Management of Prostate Cancer in Senior Adults*, *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010. **73**(1): p. 68–91.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836968>.
817. Extermann, M., et al., *Predicting the Risk of Chemotherapy Toxicity in Older Patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) Score*, *Cancer*, 2012. **118**(13): p. 3377–3386. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072065>.
818. Hurria, A., et al., *Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults with Cancer: A Prospective Multicenter Study*, *J Clin Oncol*, 2011. **29**(25): p. 3457–3465.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685>.
819. Soubeyran, P., et al., *Predictors of Early Death Risk in Older Patients Treated with First-Line Chemotherapy for Cancer*, *J Clin Oncol*, 2012. **30**(15): p. 1829–1834.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508806>.
820. Cornford, P., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2017. **71**(4): p. 630–642. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27591931>.
821. Smith, M.R., et al., *Apalutamide Treatment and Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2018. **378**(15): p. 1408–1418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420164>.
822. Saad, F., et al., *Effect of Apalutamide on Health-Related Quality of Life in Patients with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Analysis of the SPARTAN Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2018. **19**(10): p. 1404–1416.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213449>.
823. Small, E.J., et al., *Apalutamide and Overall Survival in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *Ann Oncol*, 2019. **30**(11): p. 1813–1820.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31560066>.
824. Smith, M.R., et al., *Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2020. **79**(1): p. 150–158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32907777>.



825. Fizazi, K., et al., *Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2019. **380**(13): p. 1235–1246. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30763142>.
826. Fizazi, K., et al., *Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide*, N Engl J Med, 2020. **383**(11): p. 1040–1049. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32905676>.
827. Sternberg, C.N., et al., *Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2020. **382**(23): p. 2197–2206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32469184>.
828. Hussain, M., et al., *Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2018. **378**(26): p. 2465–2474. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949494>.
829. Tombal, B., et al., *Patient-Reported Outcomes Following Enzalutamide or Placebo in Men with Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial*, Lancet Oncol, 2019. **20**(4): p. 556–569. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30770294>.
830. Smith, M.R., et al., *Natural History of Rising Serum Prostate-Specific Antigen in Men with Castrate Nonmetastatic Prostate Cancer*, J Clin Oncol, 2005. **23**(13): p. 2918–2925. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850>.
831. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V*. 2020. [cited: 2021-02-18]. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/542/>.
832. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V*. 2020. [cited: 2021-02-18]. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/548/>.
833. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, Hochrisiko): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V*. 2020. [cited: 2021-02-18]. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/551/>.
834. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), *Arzneimittelinteraktionen. Onkopedia-Leitlinien*. 2020. [cited: 2021-02-18]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/arzneimittelinteraktionen/@@guideline/html/index.html>.
835. Tannock, I.F., et al., *Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer*, N Engl J Med, 2004. **351**(15): p. 1502–1512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.
836. Ryan, C.J., et al., *Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy*, N Engl J Med, 2013. **368**(2): p. 138–148. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>.
837. Berthold, D.R., et al., *Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study*, J Clin Oncol, 2008. **26**(2): p. 242–245. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.
838. Beer, T.M., et al., *Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer Before Chemotherapy*, N Engl J Med, 2014. **371**(5): p. 424–433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>.
839. Scher, H.I., et al., *Design and End Points of Clinical Trials for Patients with Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group*, J Clin Oncol, 2008. **26**(7): p. 1148–1159. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>.
840. Berthold, D.R., et al., *Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer with Docetaxel or Mitoxantrone: Relationships Between Prostate-Specific Antigen, Pain, and Quality of Life Response and Survival in the TAX-327 Study*, Clin Cancer Res, 2008. **14**(9): p. 2763–2767. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451243>.
841. Ryan, C.J., et al., *Abiraterone Acetate Plus Prednisone Versus Placebo Plus Prednisone in Chemotherapy-Naive Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (COU-AA-302): Final Overall Survival Analysis of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study*, Lancet Oncol, 2015. **16**(2): p. 152–160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341>.

842. European Medicines Agency, *Abirateron. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2013. [cited: 2020-05-18]. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf).
843. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V. Dossierbewertung A14-48. Version 1.0*. 2015. [cited: 2020-05-18]. [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Enzalutamid\\_nAWG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf).
844. Beer, T.M., et al., *Enzalutamide in Men with Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study*, *Eur Urol*, 2017. **71**(2): p. 151–154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477525>.
845. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), *Xtandi © (Enzalutamid)*. 2013. [cited: 2020-05-18]. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201315-Xtandi.pdf>.
846. European Medicines Agency, *Xtandi. Enzalutamid. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2013. [cited: 2020-05-18]. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf).
847. Attard, G., et al., *Abiraterone Alone or in Combination with Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment*, *J Clin Oncol*, 2018. **36**(25): p. 2639–2646. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30028657>.
848. Khalaf, D.J., et al., *Optimal Sequencing of Enzalutamide and Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 2, Crossover Trial*, *Lancet Oncol*, 2019. **20**(12): p. 1730–1739. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31727538>.
849. Kellokumpu-Lehtinen, P.-L., et al., *2-Weekly Versus 3-Weekly Docetaxel to Treat Castration-Resistant Advanced Prostate Cancer: A Randomised, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2013. **14**(2): p. 117–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294853>.
850. European Medicines Agency, *Docetaxel. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. [cited: 2020-05-18]. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf).
851. Parker, C., et al., *Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2013. **369**(3): p. 213–223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>.
852. Wit, R. de, et al., *Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2019. **381**(26): p. 2506–2518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566937>.
853. de Bono, J.S., et al., *Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2020. **382**(22): p. 2091–2102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32343890>.
854. Hussain, M., et al., *Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2020. **383**(24): 2345–2357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32955174>.
855. Nakazawa, M., et al., *Serial Blood-Based Analysis of AR-V7 in Men with Advanced Prostate Cancer*, *Ann Oncol*, 2015. **26**(9): p. 1859–1865. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26117829>.
856. Nakazawa, M., C. Paller, and N. Kyrianiou, *Mechanisms of Therapeutic Resistance in Prostate Cancer*, *Curr Oncol Rep*, 2017. **19**(2): p. 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28229393>.
857. Pritchard, C.C., et al., *Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2016. **375**(5): p. 443–453. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27433846>.
858. Castro, E., et al., *Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-Specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2015. **68**(2): p. 186–193. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454609>.
859. Gallagher, D.J., et al., *Germline BRCA Mutations Denote a Clinicopathologic Subset of Prostate Cancer*, *Clin Cancer Res*, 2010. **16**(7): p. 2115–2121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215531>.
860. European Medicines Agency (EMA), *Lynparza: Olaparib*. 2020. [cited: 2021-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>.

861. de Bono, J.S., et al., *Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer*, *N Engl J Med*, 2011. **364**(21): p. 1995–2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>.
862. Fizazi, K., et al., *Abiraterone Acetate for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study*, *Lancet Oncol*, 2012. **13**(10): p. 983–992. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>.
863. Logothetis, C.J., et al., *Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone Compared with Placebo and Prednisone on Pain Control and Skeletal-Related Events in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analysis of Data from the COU-AA-301 Randomised Trial*, *Lancet Oncol*, 2012. **13**(12): p. 1210–1217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>.
864. Scher, H.I., et al., *Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer After Chemotherapy*, *N Engl J Med*, 2012. **367**(13): p. 1187–1197. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>.
865. de Bono, J.S., et al., *Prednisone Plus Cabazitaxel or Mitoxantrone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial*, *Lancet*, 2010. **376**(9747): p. 1147–1154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.
866. Fizazi, K., et al., *Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study*, *Lancet*, 2011. **377**(9768): p. 813–822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>.
867. Saad, F., et al., *A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma*, *J Natl Cancer Inst*, 2002. **94**(19): p. 1458–1468. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>.
868. Yuen, K.K., et al., *Bisphosphonates for Advanced Prostate Cancer*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): CD006250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>.
869. Vogelzang, N.J., et al., *Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated with Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial*, *Clin Genitourin Cancer*, 2017. **15**(1): 42–52.e8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27613490>.
870. Parker, C.C., et al., *Three-Year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial*, *Eur Urol*, 2018. **73**(3): p. 427–435. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705540>.
871. Smith, M., et al., *Addition of Radium-223 to Abiraterone Acetate and Prednisone or Prednisolone in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases (ERA 223): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial*, *Lancet Oncol*, 2019. **20**(3): p. 408–419. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30738780>.
872. Fosså, S.D., et al., *Weekly Docetaxel and Prednisolone Versus Prednisolone Alone in Androgen-Independent Prostate Cancer: A Randomized Phase II Study*, *Eur Urol*, 2007. **52**(6): p. 1691–1698. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441>.
873. Yadav, M.P., et al., *Radioligand Therapy with (177) Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *AJR Am J Roentgenol*, 2019. **213**(2): p. 275–285. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30995089>.
874. Heidenreich, A., et al., *Cabazitaxel Plus Prednisone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel: Results from the German Compassionate-Use Programme*, *Eur Urol*, 2013. **63**(6): p. 977–982. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116658>.
875. de Bono, J.S., et al., *Phase III non-inferiority study of cabazitaxel © 20 mg/m<sup>2</sup> (C20) versus 25 mg/m<sup>2</sup> (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D)*, *J Clin Oncol*, 2016. **34**(15 Suppl): p. 5008.
876. European Medicines Agency, *Cabazitaxel. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2013. [cited: 2020-05-18]. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002018/WC500104764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002018/WC500104764.pdf).
877. European Medicines Agency (EMA), *Radium. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2013. [cited: 2020-05-18]. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002653/WC500156172.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf).

878. European Medicines Agency (EMA), *Radium-233-Dichloride: Xofigo. Assessment report*. 2013. [cited: 2021-02-18]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xofigo>.
879. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid (Erneute Nutzenbewertung § 13: Prostatakarzinom): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V*. 2020. [cited: 2021-02-18]. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/455/>.
880. Tombal, B.F., et al., *Decreased fracture rate by mandating bone-protecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial comparing enzalutamide and Ra223 versus enzalutamide alone: An interim safety analysis*, *J Clin Oncol*, 2019. **37**(15\_suppl): p. 5007.
881. Yennurajalingam, S., et al., *The Impact of an Outpatient Palliative Care Consultation on Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer Patients*, *J Palliat Med*, 2012. **15**(1): p. 20–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22141432>.
882. Rahbar, K., et al., *German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients*, *J Nucl Med*, 2017. **58**(1): p. 85–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27765862>.
883. Hofman, M.S., et al., *[177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomised, open-label, phase 2 trial*, *Lancet*, 2021. **351**(suppl 1): p. 1502.
884. Cassinello, J., et al., *Optimal Treatment Sequencing of Abiraterone Acetate Plus Prednisone and Enzalutamide in Patients with Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Cancer Treat Rev*, 2021. **93**: p. 102152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33486302>.
885. Fossà, S.D., et al., *Flutamide Versus Prednisone in Patients with Prostate Cancer Symptomatically Progressing After Androgen-Ablative Therapy: A Phase III Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group*, *J Clin Oncol*, 2001. **19**(1): p. 62–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134196>.
886. Venkitaraman, R., et al., *Efficacy of Low-Dose Dexamethasone in Castration-Refractory Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2008. **101**(4): p. 440–443. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17941935>.
887. Parker, C.C., et al., *Radiotherapy to the Primary Tumour for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial*, *Lancet*, 2018. **392**(10162): p. 2353–2366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355464>.
888. Burdett, S., et al., *Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-Analysis*, *Eur Urol*, 2019. **76**(1): p. 115–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30826218>.
889. Buelens, S., et al., *Metastatic Burden in Newly Diagnosed Hormone-Naive Metastatic Prostate Cancer: Comparing Definitions of CHARTED and LATITUDE Trial*, *Urol Oncol*, 2018. **36**(4): 158.e13-158.e20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336978>.
890. Boevé, L.M.S., et al., *Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial*, *Eur Urol*, 2019. **75**(3): p. 410–418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266309>.
891. Slaoui, A., et al., *A Systematic Review of Contemporary Management of Oligometastatic Prostate Cancer: Fighting a Challenge or Tilting at Windmills?*, *World J Urol*, 2019. **37**(11): p. 2343–2353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30706122>.
892. Xiao, M., et al., *Might Definitive Local Therapy of the Primary Tumor Improve the Survival Benefits of Metastatic Prostate Cancer?—Evidence from a Meta-Analysis*, *Ann Palliat Med*, 2020. **9**(3): p. 648–660. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32312070>.
893. Heidenreich, A. and D. Pfister, *Radical Cytoreductive Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Oligometastatic Disease*, *Curr Opin Urol*, 2020. **30**(1): p. 90–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31724996>.
894. Connor, M.J., et al., *Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials*, *Eur Urol Oncol*, 2020. **3**(5): p. 582–593. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32891600>.
895. Falkmer, U., et al., *A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Skeletal Metastases*, *Acta Oncol*, 2003. **42**(5-6): p. 620–633. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>.

896. Bauman, G., et al., *Radiopharmaceuticals for the Palliation of Painful Bone Metastasis-a Systemic Review*, *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258-270.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>.
897. James, N.D., et al., *Clinical Outcomes and Survival Following Treatment of Metastatic Castrate-Refractory Prostate Cancer with Docetaxel Alone or with Strontium-89, Zoledronic Acid, or Both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial*, *JAMA Oncol*, 2016. 2(4): p. 493-499.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794729>.
898. Kamba, T., et al., *A Phase III Multicenter, Randomized, Controlled Study of Combined Androgen Blockade with Versus Without Zoledronic Acid in Prostate Cancer Patients with Metastatic Bone Disease: Results of the ZAPCA Trial*, *Int J Clin Oncol*, 2017. 22(1): p. 166-173.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614621>.
899. Smith, M.R., et al., *Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men with Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance)*, *J Clin Oncol*, 2014. 32(11): p. 1143-1150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590644>.
900. Smith, M.R., et al., *Denosumab for the Prevention of Skeletal Complications in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Skeletal-Related Events and Symptomatic Skeletal Events*, *Ann Oncol*, 2015. 26(2): p. 368-374.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25425475>.
901. Saad, F., *Clinical Benefit of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Advanced Prostate Cancer*, *Clin Prostate Cancer*, 2005. 4(1): p. 31-37.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992459>.
902. Bubendorf, L., et al., *Metastatic Patterns of Prostate Cancer: An Autopsy Study of 1,589 Patients*, *Hum Pathol*, 2000. 31(5): p. 578-583.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836297>.
903. Carlin, B.I. and G.L. Andriole, *The Natural History, Skeletal Complications, and Management of Bone Metastases in Patients with Prostate Carcinoma*, *Cancer*, 2000. 88(12 Suppl): p. 2989-2994. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898342>.
904. Eaton, C.L. and R.E. Coleman, *Pathophysiology of Bone Metastases from Prostate Cancer and the Role of Bisphosphonates in Treatment*, *Cancer Treat Rev*, 2003. 29(3): p. 189-198.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12787713>.
905. Saad, F., et al., *Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer*, *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(11): p. 879-882. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173273>.
906. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), *Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen*. 3rd ed. *Arzneiverordnung in der Praxis*; 34. 2007, Berlin: AkdÄ.
907. Hartsell, W.F., et al., *Randomized Trial of Short- Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases*, *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(11): p. 798-804.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>.
908. Roos, D.E., et al., *Randomized Trial of 8 Gy in 1 Versus 20 Gy in 5 Fractions of Radiotherapy for Neuropathic Pain Due to Bone Metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05)*, *Radiother Oncol*, 2005. 75(1): p. 54-63.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878101>.
909. Sze, W.M., et al., *Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(5): CD004721.
910. Chow, E., et al., *Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review*, *J Clin Oncol*, 2007. 25(11): p. 1423-1436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863>.
911. Koswig, S. and V. Budach, *Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie (10 mal 3 Gy vs. 1 mal 8 Gy). Eine prospektive Studie*, *Strahlenther Onkol*, 1999. 175(10): p. 500-508.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554645>.
912. Patchell, R.A., et al., *Direct Decompressive Surgical Resection in the Treatment of Spinal Cord Compression Caused by Metastatic Cancer: A Randomised Trial*, *Lancet*, 2005. 366(9486): p. 643-648. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>.
913. George, R., et al., *Interventions for the Treatment of Metastatic Extradural Spinal Cord Compression in Adults*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): CD006716.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843728>.

914. Sartor, O., et al., *Samarium-153-Lexidronam Complex for Treatment of Painful Bone Metastases in Hormone-Refractory Prostate Cancer*, *Urology*, 2004. 63(5): p. 940–945.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134985>.
915. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), *Rote-Hand-Brief zu Aclasta © (Wirkstoff: Zoledronsäure): Berichte über Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen*. 2010. [cited: 2020-05-18].  
<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/rhb-aclasta.pdf>.
916. Paul Ehrlich Institut (PEI), *Rote-Hand-Brief: Prolia © (Denosumab)*. 2014. [cited: 2020-05-18].  
<http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/rhb/14-09-04-rhb-prolia.pdf>.
917. Paul Ehrlich Institut (PEI), *Rote-Hand-Brief: Xgeva © (Denosumab)*. 2015. [cited: 2020-05-18].  
<http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/rhb/15-07-30-rhb-xgeva.pdf>.
918. Leitlinienprogramm Onkologie (OL), et al., *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen*. AWMF-Register-Nummer (032/054OL). Langversion 1.1. 2017. [cited: 2020-05-18]. [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.1.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf).
919. Saad, F., et al., *Continuing Benefit of Zoledronic Acid in Preventing Skeletal Complications in Patients with Bone Metastases*, *Clin Genitourin Cancer*, 2007. 5(6): p. 390–396.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956712>.
920. World Health Organization (WHO), *Palliative care [Internet]*. 2015. [cited: 2021-02-22].  
<https://www.who.int/health-topics/palliative-care>.
921. Vernia, P., et al., *Topical Butyrate for Acute Radiation Proctitis: Randomised, Crossover Trial*, *Lancet*, 2000. 356(9237): p. 1232–1235. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072942>.
922. Sanguineti, G., et al., *Sucralfate Versus Mesalazine Versus Hydrocortisone in the Prevention of Acute Radiation Proctitis During Conformal Radiotherapy for Prostate Carcinoma. a Randomized Study*, *Strahlenther Onkol*, 2003. 179(7): p. 464–470.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835883>.
923. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of Surgical Complications: A New Proposal with Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey*, *Ann Surg*, 2004. 240(2): p. 205–213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273542>.
924. Musch, M., et al., *Complications of Pelvic Lymphadenectomy in 1,380 Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy Between 1993 and 2006*, *J Urol*, 2008. 179(3): 923-8; discussion 928-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207170>.
925. Briganti, A., et al., *Complications and Other Surgical Outcomes Associated with Extended Pelvic Lymphadenectomy in Men with Localized Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2006. 50(5): p. 1006–1013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959399>.
926. Beyer, J., et al., *Incidence, Risk Profile and Morphological Pattern of Venous Thromboembolism After Prostate Cancer Surgery*, *J Thromb Haemost*, 2009. 7(4): p. 597–604.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19143928>.
927. National Institutes of Health (NIH) and National Cancer Institute (NCI), *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03*. 2010. [cited: 2020-05-18].  
[http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).
928. Sherman, D.M., et al., *Double-blind comparison of loperamide and placebo in the treatment of radiation-induced diarrhea*, *Adv Ther*, 1989. 6: p. 103–111.
929. Yavuz, M.N., et al., *The Efficacy of Octreotide in the Therapy of Acute Radiation-Induced Diarrhea: A Randomized Controlled Study*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54(1): p. 195–202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182992>.
930. Denton, A., et al., *Non Surgical Interventions for Late Radiation Proctitis in Patients Who Have Received Radical Radiotherapy to the Pelvis*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1): CD003455.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869662>.
931. McGough, C., et al., *Role of Nutritional Intervention in Patients Treated with Radiotherapy for Pelvic Malignancy*, *Br J Cancer*, 2004. 90(12): p. 2278–2287.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>.
932. Spetz, A.-C., et al., *Incidence and Management of Hot Flashes in Prostate Cancer*, *J Support Oncol*, 2003. 1(4): 263-6, 269-70, 272-3; discussion 267-8, 271-2.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15334868>.

933. Cervenákov, I., et al., 'Hot Flush', an Unpleasant Symptom Accompanying Antiandrogen Therapy of Prostatic Cancer and Its Treatment by Cyproterone Acetate, *Int Urol Nephrol*, 2000. **32**(1): p. 77–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11057778>.
934. Morote, J., et al., Redefining Clinically Significant Castration Levels in Patients with Prostate Cancer Receiving Continuous Androgen Deprivation Therapy, *J Urol*, 2007. **178**(4 Pt 1): p. 1290–1295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698136>.
935. Abrahamsen, B., et al., Fracture Risk in Danish Men with Prostate Cancer: A Nationwide Register Study, *BJU Int*, 2007. **100**(4): p. 749–754. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822455>.
936. Malcolm, J.B., et al., Osteoporosis and Fractures After Androgen Deprivation Initiation for Prostate Cancer, *Can J Urol*, 2007. **14**(3): p. 3551–3559. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594745>.
937. Qaseem, A., et al., Evidence-Based Interventions to Improve the Palliative Care of Pain, Dyspnea, and Depression at the End of Life: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians, *Ann Intern Med*, 2008. **148**(2): p. 141–146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195338>.
938. Weissbach, L., Diagnostik von Knochenmetastasen urologischer Tumoren und deren Behandlung mit Bisphosphonaten. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Frankfurt 2006, *Urologe A*, 2006. **45**(12): p. 1527–1531. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091278>.
939. Hakimian, P., et al., Metabolic and Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy, *BJU Int*, 2008. **102**(11): p. 1509–1514. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18727614>.
940. Saylor, P.J. and M.R. Smith, Metabolic Complications of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer, *J Urol*, 2009. **181**(5): 1998–2006; discussion 2007–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225>.
941. Efstathiou, J.A., et al., Cardiovascular Mortality After Androgen Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: RTOG 85-31, *J Clin Oncol*, 2009. **27**(1): p. 92–99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047297>.
942. Efstathiou, J.A., et al., Cardiovascular Mortality and Duration of Androgen Deprivation for Locally Advanced Prostate Cancer: Analysis of RTOG 92-02, *Eur Urol*, 2008. **54**(4): p. 816–823. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498>.
943. Beer, T.M. and A. Myrthue, Calcitriol in the Treatment of Prostate Cancer, *Anticancer Res*, 2006. **26**(4A): p. 2647–2651. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16886675>.
944. Johansson, J.E., et al., Efficacy of Epoetin Beta on Hemoglobin, Quality of Life, and Transfusion Needs in Patients with Anemia Due to Hormone-Refractory Prostate Cancer—a Randomized Study, *Scand J Urol Nephrol*, 2001. **35**(4): p. 288–294. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11676354>.
945. Bogdanos, J., et al., Epoetin Beta (NeoRecormon) Corrects Anaemia in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Bone Metastases, *Anticancer Res*, 2004. **24**(3b): p. 1957–1961. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15274384>.
946. Winquist, E., et al., Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Epoetin Alfa in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer and Anemia, *J Clin Oncol*, 2009. **27**(4): p. 644–646. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103725>.
947. Iversen, P., et al., A Randomised Comparison of Bicalutamide (Casodex) 150 Mg Versus Placebo as Immediate Therapy Either Alone or as Adjuvant to Standard Care for Early Non-Metastatic Prostate Cancer. First Report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6, *Eur Urol*, 2002. **42**(3): p. 204–211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234503>.
948. Widmark, A., New Principles in the Treatment of Prostate Cancer—the Oncologist's View, *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2003(212): p. 23–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12841324>.
949. Tyrrell, C., Immediate Treatment with Bicalutamide, 150 Mg/d, Following Radiotherapy in Localized or Locally Advanced Prostate Cancer, *Rev Urol*, 2004. **6 Suppl 2**: S29–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985858>.
950. Perdonà, S., et al., Efficacy of Tamoxifen and Radiotherapy for Prevention and Treatment of Gynaecomastia and Breast Pain Caused by Bicalutamide in Prostate Cancer: A Randomised Controlled Trial, *Lancet Oncol*, 2005. **6**(5): p. 295–300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863377>.

951. Dachverband Osteologie (DVO), *Evidenz-basierte Konsensus-Leitlinien zur Osteoporose*. 2006. [cited: 2020-05-18]. [http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202006/Osteoporose-Leitlinie\\_Langfassung.pdf](http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202006/Osteoporose-Leitlinie_Langfassung.pdf).
952. Levy, M.H., et al., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care*, J Natl Compr Canc Netw, 2009. 7(4): p. 436–473. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406043>.
953. Roila, F., P.J. Hesketh, and J. Herrstedt, *Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference*, Ann Oncol, 2006. 17(1): p. 20–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314401>.
954. Kris, M.G., et al., *American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006*, J Clin Oncol, 2006. 24(18): p. 2932–2947. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717289>.
955. Jordan, K., C. Sippel, and H.-J. Schmoll, *Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations*, Oncologist, 2007. 12(9): p. 1143–1150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17914084>.
956. Smith, T.J., et al., *2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline*, J Clin Oncol, 2006. 24(19): p. 3187–3205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682719>.
957. European Society for Medical Oncology (ESMO), *ESMO Clinical Recommendations*. 2009, Viganello-Lugano: ESMO.
958. Schiffer, C.A., et al., *Platelet Transfusion for Patients with Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology*, J Clin Oncol, 2001. 19(5): p. 1519–1538. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230498>.
959. Bohlius, J., et al., *Recombinant Human Erythropoiesis-Stimulating Agents and Mortality in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of Randomised Trials*, Lancet, 2009. 373(9674): p. 1532–1542. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410717>.
960. Rizzo, J.D., et al., *Use of Epoetin and Darbepoetin in Patients with Cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update*, J Clin Oncol, 2008. 26(1): p. 132–149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954713>.
961. Peterson, D.E., R.-J. Bensadoun, and F. Roila, *Management of Oral and Gastrointestinal Mucositis: ESMO Clinical Recommendations*, Ann Oncol, 2008. 19 Suppl 2: ii122-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456749>.
962. Gilbar, P., A. Hain, and V.-M. Peereboom, *Nail Toxicity Induced by Cancer Chemotherapy*, J Oncol Pharm Pract, 2009. 15(3): p. 143–155. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171552>.
963. Scotté, F., et al., *Matched Case-Control Phase 2 Study to Evaluate the Use of a Frozen Sock to Prevent Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Foot*, Cancer, 2008. 112(7): p. 1625–1631. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286527>.
964. Scotté, F., et al., *Multicenter Study of a Frozen Glove to Prevent Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Hand*, J Clin Oncol, 2005. 23(19): p. 4424–4429. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994152>.
965. Leitliniengruppe Hessen, *Palliativversorgung. Hausärztliche Leitlinie*. 2009, Leitliniengruppe Hessen.
966. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) and Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), *Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung*. 2008, München: Zuckschwerdt.
967. Oefelein, M.G., *Prognostic Significance of Obstructive Uropathy in Advanced Prostate Cancer*, Urology, 2004. 63(6): p. 1117–1121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183963>.
968. Ku, J.H., et al., *Percutaneous Nephrostomy Versus Indwelling Ureteral Stents in the Management of Extrinsic Ureteral Obstruction in Advanced Malignancies: Are There Differences?*, Urology, 2004. 64(5): p. 895–899. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533473>.
969. Chung, S.Y., et al., *15-Year Experience with the Management of Extrinsic Ureteral Obstruction with Indwelling Ureteral Stents*, J Urol, 2004. 172(2): p. 592–595. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247739>.
970. Docimo, S.G. and W.C. Dewolf, *High Failure Rate of Indwelling Ureteral Stents in Patients with Extrinsic Obstruction: Experience at 2 Institutions*, J Urol, 1989. 142(2 Pt 1): p. 277–279. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746744>.



971. Yossepowitch, O., et al., *Predicting the Success of Retrograde Stenting for Managing Ureteral Obstruction*, J Urol, 2001. **166**(5): p. 1746–1749. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586215>.
972. Feng, M.I., G.C. Bellman, and C.E. Shapiro, *Management of Ureteral Obstruction Secondary to Pelvic Malignancies*, J Endourol, 1999. **13**(7): p. 521–524. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569528>.
973. Anast, J.W., G.L. Andriole, and R.L. Grubb, *Managing the Local Complications of Locally Advanced Prostate Cancer*, Curr Urol Rep, 2007. **8**(3): p. 211–216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459270>.
974. Ganatra, A.M. and K.R. Loughlin, *The Management of Malignant Ureteral Obstruction Treated with Ureteral Stents*, J Urol, 2005. **174**(6): p. 2125–2128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280741>.
975. Dowling, R.A., C.H. Carrasco, and R.J. Babaian, *Percutaneous Urinary Diversion in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer*, Urology, 1991. **37**(2): p. 89–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1992595>.
976. MacDonald, R., et al., *Pelvic Floor Muscle Training to Improve Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy: A Systematic Review of Effectiveness*, BJU Int, 2007. **100**(1): p. 76–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433028>.
977. Manassero, F., et al., *Contribution of Early Intensive Prolonged Pelvic Floor Exercises on Urinary Continence Recovery After Bladder Neck-Sparing Radical Prostatectomy: Results of a Prospective Controlled Randomized Trial*, Neurourol Urodyn, 2007. **26**(7): p. 985–989. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487874>.
978. Anderson, C.A., et al., *Conservative Management for Postprostatectomy Urinary Incontinence*, Cochrane Database Syst Rev, 2015. **1**: CD001843. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25602133>.
979. Wang, W., et al., *Effectiveness of Preoperative Pelvic Floor Muscle Training for Urinary Incontinence After Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis*, BMC Urol, 2014. **14**: p. 99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515968>.
980. Zhu, Y.-P., et al., *Pelvic Floor Electrical Stimulation for Postprostatectomy Urinary Incontinence: A Meta-Analysis*, Urology, 2012. **79**(3): p. 552–555. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386394>.
981. Geraerts, I., et al., *Pelvic Floor Muscle Training for Erectile Dysfunction and Climacturia 1 Year After Nerve Sparing Radical Prostatectomy: A Randomized Controlled Trial*, Int J Impot Res, 2016. **28**(1): p. 9–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538105>.
982. Prota, C., et al., *Early Postoperative Pelvic-Floor Biofeedback Improves Erectile Function in Men Undergoing Radical Prostatectomy: A Prospective, Randomized, Controlled Trial*, Int J Impot Res, 2012. **24**(5): p. 174–178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573231>.
983. Zippe, C.D. and G. Pahlajani, *Penile Rehabilitation Following Radical Prostatectomy: Role of Early Intervention and Chronic Therapy*, Urol Clin North Am, 2007. **34**(4): 601–18, viii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983900>.
984. Otto, U. and O. Dombo, *Studie zur Identifikation von Prädiktoren für die individuelle Rehabilitationsdauer und den langfristigen Rehabilitationserfolg. Patienten mit Prostatacarcinom*, in *Stationäre Rehabilitation bei Mamma-, Magen- und Prostatacarcinom*, Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung der Träger der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung im Lande Nordrhein-Westfalen, Editor. 2002, Regensburg: Roderer: p. 85–138.
985. Vahlensieck, W., et al., *Struktur- und Prozessqualität der stationären urologischen Rehabilitation*, Urologe A, 2005. **44**(1): p. 51–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602650>.
986. Dombo, O. and U. Otto, *Rehabilitation. Allgemeine Grundlagen*, in *Uroonkologie*, H. Rübben, Editor. 2007, Berlin: Springer: p. 203–218.
987. Dombo, O. and U. Otto, *Stress-Inkontinenz beim Mann: Anatomische und funktionelle Besonderheiten*, J Urol Gynaecol, 2004(1): p. 7–12.
988. Dorschner, W., J.U. Stolzenburg, and J. Neuhaus, *Anatomische Grundlagen der Harnkontinenz*, Urologe A, 2001. **40**(3): p. 223–233. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405132>.
989. Otto, U., et al., *Rehabilitation in der urologischen Onkologie*, Urologe B, 1998. **38**(Suppl 1): p. 35–40.

990. Dombo, O., *Rehabilitation der postoperativen Stressinkontinenz beim Mann nach radikaler Prostatovesikulektomie und Zystoprostatektomie*. Dissertation. 1998, Hamburg: Univ. Hamburg.
991. Hoffmann, W., S. Liedtke, and U. Otto, *Das videoendoskopische Biofeedback-Sphinktertraining zur Therapie der postoperativen Harninkontinenz nach radikalchirurgischen Operationen*, *Extracta Urol*, 2002. **3**: p. 32–33.
992. Hoffmann, W., et al., *Die Elektrostimulation in der Therapie der postoperativen Harninkontinenz. Therapeutischer Nutzen unter Berücksichtigung der Lebensqualität*, *Urologe A*, 2005. **44**(1): p. 33–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15580472>.
993. Davison, B.J., A.I. So, and S.L. Goldenberg, *Quality of Life, Sexual Function and Decisional Regret at 1 Year After Surgical Treatment for Localized Prostate Cancer*, *BJU Int*, 2007. **100**(4): p. 780–785. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578466>.
994. Herkommer, K., et al., *Versorgung der erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie in Deutschland. Einschätzung durch den Urologen vs. Patientenbefragung*, *Urologe A*, 2006. **45**(3): 336, 338–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16341512>.
995. Walsh, P.C., A.W. Partin, and J.I. Epstein, *Cancer Control and Quality of Life Following Anatomical Radical Retropubic Prostatectomy: Results at 10 Years*, *J Urol*, 1994. **152**(5 Pt 2): p. 1831–1836. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523730>.
996. Walsh, P.C., et al., *Patient-Reported Urinary Continence and Sexual Function After Anatomic Radical Prostatectomy*, *Urology*, 2000. **55**(1): p. 58–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654895>.
997. Walsh, P.C., *Preservation of Sexual Function in the Surgical Treatment of Prostatic Cancer—an Anatomic Surgical Approach*, *Important Adv Oncol*, 1988: p. 161–170. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3042603>.
998. Catalona, W.J., C.G. Ramos, and G.F. Carvalhal, *Contemporary Results of Anatomic Radical Prostatectomy*, *CA Cancer J Clin*, 1999. **49**(5): p. 282–296. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11198955>.
999. Michel, M.S., et al., *Bewährte und neue urologische Therapien des Prostatakarzinoms*, *Radiologe*, 2003. **43**(6): p. 441–447. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12827258>.
1000. Bannowsky, A., et al., *Nocturnal Tumescence: A Parameter for Postoperative Erectile Integrity After Nerve Sparing Radical Prostatectomy*, *J Urol*, 2006. **175**(6): p. 2214–2217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697842>.
1001. Sommer, F., T. Klotz, and B.J. Schmitz-Dräger, *Lifestyle Issues and Genitourinary Tumours*, *World J Urol*, 2004. **21**(6): p. 402–413. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673616>.
1002. Montorsi, F., et al., *Effect of Nightly Versus on-Demand Vardenafil on Recovery of Erectile Function in Men Following Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy*, *Eur Urol*, 2008. **54**(4): p. 924–931. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>.
1003. Bannowsky, A., et al., *Erektionsstatus nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie. Nächtliche Früherektion als Parameter der postoperativen organisch-erektilen Integrität*, *Urologe A*, 2005. **44**(5): p. 521–526. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726311>.
1004. Zellner, M. and R. Riedel, *Rehabilitation der Erektionsfunktion nach radikaler Prostatektomie*, *Uro news*, 2008(10): p. 28–34.
1005. Schwarz, R., *Psychosoziale Onkologie: Position, Prinzipien und Perspektiven*, *Forum DKG*, 2000. **15**: p. 22–24.
1006. Weis, J., *Leitlinien und Qualitätssicherung in der Psychoonkologie*, in *Diagnostik und Behandlungsziele in der Psychoonkologie*, A. Schumacher and S. Broeckmann, Editors. 2004, Lengerich: Pabst: p. 84–92.
1007. Cella, D., *Quality of life*, in *Psycho-Oncology*, J.C. Holland, Editor. 1998, Oxford: Oxford University Pr.: p. 1135–1146.
1008. Faller, H., *Krebs*, in *Psychologische Gesundheitsförderung. Diagnostik und Prävention*, M. Jerusalem and H. Weber, Editors. 2003, Göttingen: Hogrefe: p. 655–675.
1009. Koch, U. and J. Weis, *Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung*. 1998, Stuttgart: Schattauer.
1010. Mehnert, A., C. Lehmanns, and U. Koch, *Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie*, *Onkologie*, 2006. **12**(1): p. 18–26.
1011. Leitlinienprogramm Onkologie (OL), et al., *S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. AWMF-Register-Nummer (032/051OL)*.

- Langversion 1.1. 2014. [cited: 2020-05-18]. [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Psychoonkologieleitlinie\\_1.1/LL\\_PS\\_O\\_Langversion\\_1.1.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Psychoonkologieleitlinie_1.1/LL_PS_O_Langversion_1.1.pdf).
1012. Zettl, S., *Psychoonkologische Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom: Was kann der Urologe leisten?*, J Urol Urogyn, 2003. **10**: p. 12–15.
1013. Herschbach, P., *Das „Zufriedenheitsparadox“ in der Lebensqualitätsforschung - Wovon hängt unser Wohlbefinden ab?*, Psychother Psychosom Med Psychol, 2002. **52**(3-4): p. 141–150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11941521>.
1014. Colleoni, M., et al., *Depression and Degree of Acceptance of Adjuvant Cytotoxic Drugs*, Lancet, 2000. **356**(9238): p. 1326–1327. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073026>.
1015. Herschbach, P., et al., *Psycho-Onkologie. Perspektiven heute*. 2006, München: Dustri.
1016. Steginga, S.K., et al., *The Supportive Care Needs of Men with Prostate Cancer (2000)*, Psychooncology, 2001. **10**(1): p. 66–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180578>.
1017. Zettl, S. and J. Hartlapp, *Sexualstörungen durch Krankheit und Therapie*. 1997, Berlin: Springer.
1018. Küchler, T., et al., *Impact of Psychotherapeutic Support for Patients with Gastrointestinal Cancer Undergoing Surgery: 10-Year Survival Results of a Randomized Trial*, J Clin Oncol, 2007. **25**(19): p. 2702–2708. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602075>.
1019. Watzke, B., *Psychotherapeutische Versorgung in der Onkologie*, PsychotherapeutenJ, 2008. **4**: p. 328–336.
1020. Yang, B. and J. Wang, *Effects of Exercise on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*, Chin Med Sci J, 2017. **32**(1): p. 13–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399980>.
1021. Teleni, L., et al., *Exercise Improves Quality of Life in Androgen Deprivation Therapy-Treated Prostate Cancer: Systematic Review of Randomised Controlled Trials*, Endocr Relat Cancer, 2016. **23**(2): p. 101–112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584972>.
1022. Hasenoehrl, T., et al., *The Effects of Resistance Exercise on Physical Performance and Health-Related Quality of Life in Prostate Cancer Patients: A Systematic Review*, Support Care Cancer, 2015. **23**(8): p. 2479–2497. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003426>.
1023. Warren, K.S. and J.P. McFarlane, *Is Routine Digital Rectal Examination Required for the Followup of Prostate Cancer?*, J Urol, 2007. **178**(1): p. 115–119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499293>.
1024. Haider, M.A., et al., *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Localization of Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiotherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(2): p. 425–430. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881141>.
1025. Sarosdy, M.F., *Testosterone Replacement for Hypogonadism After Treatment of Early Prostate Cancer with Brachytherapy*, Cancer, 2007. **109**(3): p. 536–541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>.
1026. Agarwal, P.K. and M.G. Oefelein, *Testosterone Replacement Therapy After Primary Treatment for Prostate Cancer*, J Urol, 2005. **173**(2): p. 533–536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643240>.
1027. Kaufman, J.M. and R.J. Graydon, *Androgen Replacement After Curative Radical Prostatectomy for Prostate Cancer in Hypogonadal Men*, J Urol, 2004. **172**(3): p. 920–922. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>.
1028. López, A.M., et al., *Fracture Risk in Patients with Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy*, Osteoporos Int, 2005. **16**(6): p. 707–711. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714259>.
1029. Keating, N.L., A.J. O'Malley, and M.R. Smith, *Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer*, J Clin Oncol, 2006. **24**(27): p. 4448–4456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983113>.
1030. D'Amico, A.V., et al., *Influence of Androgen Suppression Therapy for Prostate Cancer on the Frequency and Timing of Fatal Myocardial Infarctions*, J Clin Oncol, 2007. **25**(17): p. 2420–2425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557956>.
1031. Pinthus, J.H., J. Trachtenberg, and L. Klotz, *Cardiovascular Effects of Androgen Depletion and Replacement Therapy*, Urology, 2006. **67**(6): p. 1126–1132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765164>.

1032. Bojesen, A., et al., *Increased Mortality in Klinefelter Syndrome*, J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(8): p. 3830–3834. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292313>.
1033. Bojesen, A., et al., *Morbidity in Klinefelter Syndrome: A Danish Register Study Based on Hospital Discharge Diagnoses*, J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(4): p. 1254–1260. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394093>.
1034. Edelman, M.J., F.J. Meyers, and D. Siegel, *The Utility of Follow-up Testing After Curative Cancer Therapy. a Critical Review and Economic Analysis*, J Gen Intern Med, 1997. **12**(5): p. 318–331. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9159703>.
1035. Echlin, K.N. and C.E. Rees, *Information Needs and Information-Seeking Behaviors of Men with Prostate Cancer and Their Partners: A Review of the Literature*, Cancer Nurs, 2002. **25**(1): p. 35–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838718>.
1036. Carlson, L.E., et al., *Partner Understanding of the Breast and Prostate Cancer Experience*, Cancer Nurs, 2001. **24**(3): p. 231–239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409068>.
1037. Lavery, J.F. and V.A. Clarke, *Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment*, Health Med, 1999. **4**: p. 289–302.
1038. Kornblith, A.B., et al., *Quality of Life of Patients with Prostate Cancer and Their Spouses. the Value of a Data Base in Clinical Care*, Cancer, 1994. **73**(11): p. 2791–2802. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194021>.
1039. Feldman-Stewart, D., et al., *What Questions Do Patients with Curable Prostate Cancer Want Answered?*, Med Decis Making, 2000. **20**(1): p. 7–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>.
1040. Crawford, E.D., et al., *Comparison of Perspectives on Prostate Cancer: Analyses of Survey Data*, Urology, 1997. **50**(3): p. 366–372. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>.
1041. da Silva, F.C., et al., *The Quality of Life of Patients with Newly Diagnosed M1 Prostate Cancer: Experience with EORTC Clinical Trial 30853*, Eur J Cancer, 1996. **32A**(1): p. 72–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695246>.
1042. Davison, B.J., et al., *Provision of Individualized Information to Men and Their Partners to Facilitate Treatment Decision Making in Prostate Cancer*, Oncol Nurs Forum, 2003. **30**(1): p. 107–114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515988>.
1043. Fischer, M., et al., *Treatment Decision Making in Prostate Cancer: Patients' Participation in Complex Decisions*, Patient Educ Couns, 2006. **63**(3): p. 308–313. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965887>.
1044. Voerman, B., et al., *Determinants of Participation in Social Support Groups for Prostate Cancer Patients*, Psychooncology, 2007. **16**(12): p. 1092–1099. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278186>.
1045. Roesch, S.C., et al., *Coping with Prostate Cancer: A Meta-Analytic Review*, J Behav Med, 2005. **28**(3): p. 281–293. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015462>.
1046. Gray, R.E., et al., *To Tell or Not to Tell: Patterns of Disclosure Among Men with Prostate Cancer*, Psychooncology, 2000. **9**(4): p. 273–282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960925>.
1047. Gray, R.E., et al., *Interviews with Men with Prostate Cancer About Their Self-Help Group Experience*, J Palliat Care, 1997. **13**(1): p. 15–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105153>.
1048. Fayers, P.M. and P. Machin, *Quality of Life: The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes*. 2nd ed. 2013, New York: Wiley. <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1118699459.html>.
1049. Cella, D.F. and D.S. Tulsky, *Quality of Life in Cancer: Definition, Purpose, and Method of Measurement*, Cancer Invest, 1993. **11**(3): p. 327–336. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8485655>.
1050. Koller, M. and W. Lorenz, *Quality of Life: A Deconstruction for Clinicians*, J R Soc Med, 2002. **95**(10): p. 481–488. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12356967>.
1051. Koller, M., et al., *Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung - konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen*, Gesundheitswesen, 2009. **71**(12): p. 864–872. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806535>.
1052. Efficace, F., et al., *Beyond the Development of Health-Related Quality-of-Life (HRQOL) Measures: A Checklist for Evaluating HRQOL Outcomes in Cancer Clinical Trials—Does HRQOL Evaluation in Prostate Cancer Research Inform Clinical Decision Making?*, J Clin Oncol, 2003. **21**(18): p. 3502–3511. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972527>.

1053. Martin, N.E., et al., *Defining a Standard Set of Patient-Centered Outcomes for Men with Localized Prostate Cancer*, *Eur Urol*, 2015. **67**(3): p. 460–467.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234359>.
1054. Szymanski, K.M., et al., *Development and Validation of an Abbreviated Version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite Instrument for Measuring Health-Related Quality of Life Among Prostate Cancer Survivors*, *Urology*, 2010. **76**(5): p. 1245–1250.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350762>.
1055. Beyer, B., et al., „Expanded prostate cancer index composite“ (EPIC-26): Funktionelles Behandlungsergebnis bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, *Urologe A*, 2015. **54**(11): p. 1591–1595. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347350>.
1056. Aaronson, N.K., *Methodologic Issues in Assessing the Quality of Life of Cancer Patients*, *Cancer*, 1991. **67**(3 Suppl): p. 844–850. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1986856>.
1057. van Andel, G., et al., *An International Field Study of the EORTC QLQ-PR25: A Questionnaire for Assessing the Health-Related Quality of Life of Patients with Prostate Cancer*, *Eur J Cancer*, 2008. **44**(16): p. 2418–2424. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774706>.
1058. Koller, M., et al., *Translation Procedures for Standardised Quality of Life Questionnaires: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Approach*, *Eur J Cancer*, 2007. **43**(12): p. 1810–1820. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689070>.
1059. Dewolf, L., et al., *EORTC Quality of Life Group translation procedure*. 3rd ed. 2009, Brüssel: EORTC.
1060. Leitlinienprogramm Onkologie (OL), *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1*. 2017. [cited: 2020-05-18].  
<http://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik>.
1061. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), *Jahresberichte mit Ergebnisse bestehender Qualitätsindikatoren an DKG-zertifizierten Organkrebszentren*. 2019. [cited: 2019-06-03].  
<https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html>.