

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der ver- schiedenen Stadien des Prostatakarzinoms

Langversion 4.0 - Dezember 2016

AWMF-Register-Nummer 043/022OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	6
1.1.	Herausgeber	6
1.2.	Federführende Fachgesellschaft.....	6
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	6
1.4.	Kontakt.....	6
1.5.	Zitierweise	6
1.6.	Besonderer Hinweis	7
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	7
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	8
1.9.	Autoren dieser Leitlinie	8
1.9.1.	Steuergruppe der Leitlinie.....	8
1.9.2.	Beteiligte Autoren und Mitglieder der Leitliniengruppe	8
1.9.3.	Beteiligte Organisationen.....	12
1.9.4.	Redaktion, Koordination und methodische Begleitung.....	12
1.9.5.	Beteiligte externe Experten:.....	13
1.9.6.	Patientenbeteiligung.....	13
1.10.	Verwendete Abkürzungen	13
1.11.	Einführung	16
1.11.1.	Wesentliche Neuerungen durch die 3. Aktualisierung der Leitlinie (Version 4, 2016)..	16
1.11.2.	Geltungsbereich und Zweck	16
1.12.	Grundlagen der Methodik.....	17
1.12.1.	Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	18
1.12.2.	Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	19
1.12.3.	Empfehlungen und deren Graduierung	19
1.12.4.	Statements.....	20
1.12.5.	Expertenkonsens (EK).....	20
1.13.	Aktualität der Empfehlungen	21
2.	Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung	22
2.1.	Epidemiologie	22
2.2.	Risikofaktoren.....	23
2.2.1.	Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms	23

2.2.2. Testosteronsubstitution.....	25
2.3. Prävention und Ernährung	28
3. Früherkennung und Biopsie.....	31
3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening	31
3.2. Stanzbiopsie der Prostata	44
4. Diagnostik und Stadieneinteilung	49
4.1. Primärdiagnose	49
4.2. Staging	58
4.3. Pathomorphologische Untersuchungen.....	67
4.3.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom	67
4.3.2. Allgemeine Grundsätze.....	68
4.3.3. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate.....	73
4.3.4. Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeprobe.....	80
5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms.....	81
5.1. Therapieplanung und Aufklärung	81
5.2. Aktive Überwachung (Active Surveillance)	90
5.3. Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.....	100
5.3.1. Radikale Prostatektomie	100
5.3.2. Perkutane Strahlentherapie	106
5.3.3. Brachytherapie	114
5.3.4. Lymphadenektomie	120
5.3.5. Andere interventionelle Verfahren.....	123
5.4. Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.....	127
5.4.1. Radikale Prostatektomie	127
5.4.2. Primäre perkutane Strahlentherapie	133
5.4.3. HDR-Brachytherapie	139
5.4.4. Lymphadenektomie	140
5.4.5. Andere interventionelle Verfahren.....	141
5.4.6. Adjuvante perkutane Strahlentherapie	144
5.5. Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms	150
5.6. Neoadjuvante und adjuvante hormonablativ Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	155

5.7.	Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting	160
6.	Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms.....	165
6.1.	Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs.....	165
6.2.	Therapie des PSA-Rezidivs	170
6.2.1.	Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie ...	170
6.2.2.	Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie	171
6.2.3.	Hormonablative Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression.....	177
6.3.	Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms.....	179
6.4.	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms	186
6.4.1.	Erstlinientherapie asymptomatische oder gering symptomatische Patienten	191
6.4.2.	Erstlinientherapie symptomatische Patienten.....	197
6.4.3.	Zweitlinientherapie	201
6.5.	Therapie von Knochenmetastasen.....	206
6.6.	Therapie der tumorbedingten Harnstauung	213
6.7.	Supportiv- und Palliativtherapie.....	217
6.7.1.	Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen.....	217
6.7.2.	Palliativtherapie.....	225
7.	Rehabilitation und Nachsorge.....	230
7.1.	Rehabilitation nach kurative intendierter Therapie	230
7.2.	Nachsorge und Verlaufskontrollen.....	236
7.2.1.	Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie.....	236
7.2.2.	Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom.....	238
7.2.3.	Follow-up unter hormonablativer Therapie	239
8.	Psychoziale Aspekte und Lebensqualität	242
8.1.	Aufklärung und Beratung.....	242
8.2.	Psychoziale Unterstützung.....	243
9.	Qualitätsindikatoren	249
10.	Forschungsfragen.....	255

11. Abbildungsverzeichnis	257
12. Tabellenverzeichnis	258
13. Anhänge	259
13.1. Schlüsselfragen und Autorengruppen	259
13.2. Änderungen der Empfehlungen durch Aktualisierung 2016.....	266
13.3. Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung	269
14. Literatur	272

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 Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

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

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

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

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

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

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

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

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

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

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

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

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

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

1.9. Autoren dieser Leitlinie

1.9.1. Steuergruppe der Leitlinie

Manfred Wirth (Vorsitzender), Richard Berges (seit Aktualisierung 2016), Michael Fröhner, Kurt Miller, Herbert Rübben, Michael Stöckle (seit Aktualisierung 2011), Fredrik Wenz (seit Aktualisierung 2011), Thomas Wiegel, Bernhard Wörmann, Oliver Hakenberg (seit Aktualisierung 2016)

1.9.2. Beteiligte Autoren und Mitglieder der Leitliniengruppe

Die bei der Erstellung der Leitlinie 2009, die bei der 1. Aktualisierung 2011 und 2. Aktualisierung 2013/2014 sowie die bei der 3. Aktualisierung 2016 beteiligten Personen sind im Folgenden aufgeführt. Eine Übersicht der themenbezogenen Autorengruppen befindet sich im Anhang 13.1.

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe 2006-2016

Name	Organisation	Zeitraum
Ackermann, Prof. Dr. med. Rolf	DGU	2006-2009
Aebersold, Prof. Dr. med. Daniel	DEGRO	2016
Ahmadzahdefar, PD Dr. Hojjat	DGN	2016
Albers, Univ.-Prof. Dr. med. Peter	DGU	2016
Alberti, Prof. Dr. med. Winfried	DEGRO	2006-2009
Albrecht, Dr. med. Clemens	DEGRO/ BDVST BVDST	2006-2016 2016
Asbach, PD Dr. med. Patrick	BDR	2016
Baumann, PD Dr. Freerk	ASORS	2016
Berges, Dr. med. Richard	BDU	2016
Beyersdorff, PD Dr. med. Dirk	DRG	2006-2009, 2016
Blana, PD Dr. med Andreas	DGU	2011-2016
Böhmer, PD Dr. med. Dirk	DEGRO, BVDST	2006-2016
Börgermann, Dr. med. Christof	DGU	2006-2016
Borchers, Dr. med. Holger	DGU	2006-2009
Burchardt, Prof. Dr. med. Martin	DGU	2006-2016
Carl, Ernst-Günther	BPS	2016
Deger, Prof. Dr. med. Serdar	DGU	2006-2009
Dietz, Josef	BPS	2016
Doehn, Prof. Dr. med. Christian	DGU	2006-2016
Donner-Banzhoff, Prof. Dr. Norbert	DEGAM	2013-2014
Ebermayer, Dr. med. Johann	DGU	2006-2009
Ebert, Prof. Dr. med. Thomas	DGU	2006-2009
Egidi, Dr. med. Günther	DEGAM	2013-2014
Ehrmann, Udo	BPS	2016
Enders, Dipl. Ing. Paul	BPS	2006-2016
Fichtner, Prof. Dr. med. Jan	DGU	2006-2009
Fiebrandt, Hanns-Jörg	BPS	2006-2014
Flentje, Prof. Dr. med. Michael	DEGRO	2016
Fornara, Univ.-Prof. Dr. med. Paolo	DGU	2006-2016
Fröhner, PD Dr. med. Michael	DGU	2006-2016
Galalae, PD Dr. med. Razvan-Mircea	DEGRO	2006-2009
Ganswindt, PD Dr. med. Ute	DEGRO	2013-2016
Ghadjar, PD Dr. med. Pirus	DEGRO	2016
Göckel-Beining, Dr. med. Bernt	BDU	2006-2014
Goldner, Dr. med. Gregor	DGU	2006-2009
Graefen, Prof. Dr. med. Markus	DGU	2006-2016
Grimm, Prof. Dr. med. habil. Marc-Oliver	DGU	2006-2016
Grün, Dr. med. Arne	DEGRO	2006-2009
Hampel, PD Dr. med. Christian	DGU	2006-2009

Name	Organisation	Zeitraum
Hadaschik, Prof. Dr. Boris	DGU	2016
Hakenberg, Prof. Dr. med. Oliver	DGU	2006-2016
Hammerer, Prof. Dr. med. Peter	DGU	2006-2009
Hartmann, Prof. Dr. med. Arndt	DGP/BDP	2013-2016
Hautmann, Prof. Dr. med. Richard	DGU	2006-2009
Heidenreich, Prof. Dr. med. Axel	DGU	2006-2016
Henkel, Dr. med. Thomas-Oliver	DGU	2006-2016
Hinkelbein, Prof. Dr. med. Wolfgang	DEGRO	2006-2014
Höcht, Prof. Dr. med. Stefan	DEGRO	2006-2016
Hölscher, Dr. med. Tobias	DEGRO	2006-2014
Hoffmann, Dr. Med. Wilfried	ASORS	2016
Hoffmann, Prof. Dr. med. Wolfgang	BVDST	2013-2016
Jakse, Prof. Dr. med. Gerhard	DGU	2006-2009
Jocham, Prof. Dr. med. Dieter	DGU	2006-2009
Jünemann, Prof. Dr. med. Klaus-Peter	DGU	2006-2009
Kahl, Dr. med. Philip	DGP	2006-2009
Kaiser, Prof. Dr. Ulrich	DGHO	2016
Karger, André	PSO	2016
Kaufmann, Dr. med. Sascha	DGU	2006-2009
Klein, Tobias	KOK	2013-2014
Kötter, Dr. med. Thomas, MPH	DEGAM	2016
Kotzerke, Prof. Dr. med. habil. Jörg	DGN	2013-2016
Krause, Prof. Dr. med. Bernd	DGN	2011-2016
Kristiansen, Prof. Dr. med. Glen	DGP/BDP	2013-2016
Küfer, PD Dr. med. Rainer	DGU	2006-2009
Lein, Prof. Dr. med. Michael	DGU	2011-2016
Loch, Prof. Dr. med. Tillmann	DGU	2006-2016
Loertzer, Prof. Dr. med. Hagen	DGU	2006-2016
Luboldt, PD Dr. med. Hans-Joachim	DGU	2006-2016
Lümmen, Prof. Dr. med. Gerd	DGU	2006-2016
Machtens, Dr. med. Stefan	DGU	2006-2016
Martin, Dr. med. Thomas	DEGRO	2006-2016
Micke, Prof. Dr. med. Oliver	PRiO	2016
Miller, Prof. Dr. med. Kurt	DGU	2006-2016
Moser, Dr. med. Lutz	DEGRO	2006-2014
Mueller-Lisse, Prof. Dr. med. Ullrich G.	DRG	2006-2016
Ohlmann, PD. Dr. Med. Carsten	DGU	2016
Otto, Prof. Dr. med. Ullrich	DGU	2006-2016
Palmedo, Prof. Dr. med. Holger	DGN	2006-2014
Paradies, Kerstin	KOK	2016

Name	Organisation	Zeitraum
Pelzer, Prof. Dr. med. univ. Alexandre	DGU	2016
Pöppel, Dr. Thorsten	DGN	2016
Pummer, Univ.-Prof. Dr. med. Karl	DGU	2006–2016
Rahbar, Dr. Kambiz	DGN	2016
Rohde, Dr. med. Volker	DGU	2006–2016
Roth, Prof. Dr. med. Wilfried	DGP/BDP	2013–2016
Rübben, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herbert	DGU	2006–2016
Schlemmer, Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Heinz-Peter	DRG	2016
Schmidt, Dr. Thorsten	PRiO	2016
Schmitz-Dräger, Prof. Dr. med. Bernd Jürgen	DGU	2006–2016
Schostak, Prof. Dr. med. Martin	DGU	2006–2016
Schrader, Prof. Dr. med. Mark	DGU	2006–2016
Schulz, Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Arthur	DGU	2006–2009
Sedlmayer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix	DEGRO	2006–2016
Semjonow, Prof. Dr. med. Axel	DGU	2006–2016
Steuber, PD Dr. Thomas	DGU	2006–2009, 2013–2016
Stöckle, Prof. Dr. med. Michael	DGU	2011–2016
Tedsen, Dr. med. Sönke	DGU	2006–2009
Thomas, Dr. med. Christian	DGU	2006–2009
Thüroff, Prof. Dr. med. Joachim W.	DGU	2006–2009
Uebel, Dr. med. Til	DEGAM	2016
Vögeli, Prof. Dr. med. Thomas-Alexander	DGU	2011–2016
Volkmer, Prof. Dr. med. Björn	DGP	2016
Volkmer, Dr. med. Jens-Peter	DGU	2006–2009
von Amsberg, Priv.-Doz. Dr. Gunhild	DGHO	2016
Wagner, Dr. med. Sigrid	DGU	2009–2016
Walden, Dr. med. Oliver	DGU	2006–2009
Wawroschek, PD Dr. Friedhelm	DGU	2016
Wedding, PD Dr. med. Ulrich	DGG	2013–2016
Weißbach, Prof. Dr. med. Lothar	DGU	2006–2014
Wenz, Prof. Dr. med. Frederik	DEGRO	2006–2016
Wernert, Prof. Dr. med. Nicolas*	DGP	2006–2014
Wetterauer, Prof. Dr. med. Ulrich	DGU	2006–2009
Wiedemann, PD Dr. med. Andreas	DGG	2013–2016
Wiegel, Prof. Dr. med. Thomas	DEGRO	2006–2016
Wirth, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred P.	DGU	2006–2016
Wörmann, Prof. Dr. Bernhardt	DGHO	2006–2016
Wolff, Prof. Dr. med. Johannes M.	DGU	2006–2016
Zacharias, Dipl. Ing. Jens-Peter	BPS	2006–2016
Zastrow, Dr. med. Stefan	DGU	2013–2016

Name	Organisation	Zeitraum
Zips, Prof. Dr. med. Daniel	DEGRO	2013–2016

Abkürzungen: ASORS = Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin, BDP = Bundesverband Deutscher Pathologen e.V., BDR = Berufsverband der Deutschen Radiologen, BDU = Berufsverband der Deutschen Urologen, BPS = Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe, BVDST = Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten, DEGAM = Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, DEGRO = Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, DGG = Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, DGHO = Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, DGN = Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, DGP = Deutsche Gesellschaft für Pathologie, DGP = Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, DGU = Deutsche Gesellschaft für Urologie, DRG = Deutsche Röntgengesellschaft, KOK = Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, PriO = Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie, PSO = Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie.

* Bei der 2. Aktualisierung 2014 als Beratendes Mitglied der Leitliniengruppe

Für die 3. Aktualisierung 2016 waren folgende Experten lediglich als Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt: Baumann, PD Dr. Freerk (ASORS), Mücke, Prof. Dr. med. Oliver (PriO), Zacharias, Dipl. Ing. Jens-Peter (BPS).

1.9.3. Beteiligte Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)
- Berufsverband der Deutschen Radiologen (BDR)
- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
- Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)
- Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PriO)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)

1.9.4. Redaktion, Koordination und methodische Begleitung

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin ÄZQ, Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.
 - a. Ersterstellung (Version1): Christoph Röllig, Christina Niederstadt, Monika Lelgemann, Achim Wöckel, Monika Nothacker, Marga Cox, Susanne Weinbrenner, Günter Ollenschläger
 - b. 1. Aktualisierung (Version2): Monika Nothacker, Thomas Langer, Susanne Weinbrenner, Günter Ollenschläger
 - c. 2. Aktualisierung (Version 3): Susanne Schorr, Carmen Khan

- d. 3. Aktualisierung (Version 4): Corinna Schaefer, Leah Eissing
- 2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (Ina Kopp, Monika Nothacker (nur 2. Aktualisierung))
- 3. Leitlinienprogramm Onkologie, OL (Markus Follmann, Thomas Langer (nur 2. und 3. Aktualisierung))

1.9.5. **Beteiligte externe Experten:**

- 1. Ersterstellung (2006 – 2009, Version 1):
 - a. Behre, Prof. Dr. med. Hermann M.; Kapitel 2.2.2. Testosteronsubstitution
 - b. Koller, Prof. Dr. med. Michael; Kapitel 8.1.2. Psychosoziale Unterstützung
- 2. 1. Aktualisierung (2011, Version 2):
 - a. Dubben, PD Dr. rer. nat Hans-Herrmann.; Kapitel 3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening
- 3. 2. Aktualisierung (2014, Version 3):
 - a. Böcking, Prof. Dr. med. Alfred; Kapitel 4.3 Pathomorphologische Untersuchungen
 - b. Seitz, Prof. Dr. med. Gerhard; Kapitel 4.3 Pathomorphologische Untersuchungen

1.9.6. **Patientenbeteiligung**

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

1.10. **Verwendete Abkürzungen**

Abkürzung	Erläuterung
ACP	American College of Physicians
AD	Androgendeprivation
AHB	Anschlussheilbehandlung
AP	Anteroposterior
AS	Active Surveillance (Aktive Überwachung)
AS	Androgen Suppression
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
AUA	American Urological Association
BMV	Bundesmantelverträge
BOO	Bladder outlet (oder: orifice) obstruction
BT	Brachytherapie
CAB	Complete Androgen Blockade (Androgenblockade)
COMB	Combined Seeds and External Beam Radiotherapy
CSI	Chemical Shift Imaging
CT	Computertomographie

Abkürzung	Erläuterung
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	Fluorodesoxyglucose
fPSA	freies Prostata-spezifisches-Antigen
GCP	Good Clinical Practice
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	hormonablative Therapie
HTA	Health Technology Assessment
ICI	Intrakavernöse Injektionen
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement
IGeL	Individuelle Gesundheits-Leistungen
IGF	Insulin-like Growth Factors (deutsch Insulinähnliche Wachstumsfaktoren)
IGRT	Image-guided radiation therapy (Bildgesteuerte Strahlentherapie)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPSS	International Prostate Symptom Score
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmetastase
LDR	Low-Dose Rate
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LND	Lymph node dissection
LoE	Level of Evidence
MRS	Magnetresonanztomographie
MRSI	Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Number Needed to Treat
NW	Nebenwirkungen
OL	Onkologisches Leitlinienprogramm

Abkürzung	Erläuterung
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
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

1.11. Einführung

1.11.1. Wesentliche Neuerungen durch die 3. Aktualisierung der Leitlinie (Version 4, 2016)

1. Als weitere mögliche Methode zur Primärdiagnostik ist die MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie hinzugekommen, diese kann unter bestimmten Bedingungen eingesetzt werden (siehe Empfehlung 4.6.).
2. In der Rezidivdiagnostik kann mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden eine PET-Hybrid-Bildgebung zum Einsatz kommen (siehe Empfehlungen 4.15 und 4.19)
3. Eine Strahlentherapie mit moderater Hypofraktionierung kann unter definierten Voraussetzungen erwogen und durchgeführt werden (siehe Empfehlungen 5.20, 5.21, 5.22).
4. Bei Patienten mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom in gutem Allgemeinzustand sollte die kombinierte Hormon-Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen werden (siehe Empfehlungen 6.17 bis 6.21).

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen der Empfehlungen/Statements im Vergleich zur vorhergehenden Version 3 (2014) befindet sich im Anhang 13.2.

1.11.2. Geltungsbereich und Zweck

1.11.2.1. Zielsetzung und Fragestellung

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms 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 Patienten (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 Prostatakarzinoms erfasst werden. Die Fragen, zu denen in dieser Leitlinie insbesondere Stellung genommen wird, sind im Anhang 13.1 aufgeführt.

1.11.2.2. Adressaten

Die folgenden Empfehlungen richten sich an alle Betroffenen und alle Berufsgruppen, die mit der Prävention und Früherkennung von Prostatakarzinom befasst sind sowie alle Berufsgruppen, die Patienten mit Verdacht auf bzw. mit nachgewiesenem Prostatakarzinom jeglichen Stadiums behandeln, sowie deren Angehörige betreuen. Weitere Adressaten dieser Leitlinie sind übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen und Einrichtungen der ärztlichen Selbstverwaltung) und die interessierte Fachöffentlichkeit.

1.11.2.3. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 2-3-jährlichen Abstand.

Kommentare und Änderungsvorschläge zur Leitlinie bitte an folgende Adresse:

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

1.12. Grundlagen der Methodik

Die Evidenzrecherche und -bewertung sowie die Koordination und 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., 2. und 3. Aktualisierung können dem Methodenbericht zu dieser Leitlinie entnommen werden.

Beteiligte Mitarbeiter Ersterstellung (2006-2009, Version 1.0): Dr. med. Christoph Röllig MSc, Dr. med. Monika Nothacker MPH, Dipl. -Soz. Wiss. Thomas Langer, Dr. med. Monika Lelgemann MSc, Dr. med. Christina Niederstadt MPH, Dana Rütters, Dr. med. Achim Wöckel, Dr. med. Susanne Weinbrenner MPH, Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger.

Beteiligte Mitarbeiter 1. Aktualisierung (2011, Version 2.0): Dr. med. Monika Nothacker MPH, Dipl. -Soz. Wiss. Thomas Langer, Dana Rütters, Dr. med. Susanne Weinbrenner MPH, Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger.

Beteiligte Mitarbeiter 2. Aktualisierung (2014, Version 3.0): Dr. Susanne Schorr, Dr. Carmen Khan, Dana Rütters, Natalie Drumm.

Beteiligte Mitarbeiter 3. Aktualisierung (2016, Version 4.0): Corinna Schaefer, Dr. Leah Eissing, Natalie Drumm, Andrea Haring.

Die Genannten leisteten wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung bei der Leitlinienerstellung. Eine Verantwortung für Themenschwerpunkte und Empfehlungen der Leitlinie ist hieraus nicht abzuleiten (siehe auch den Leitlinienreport zu dieser Leitlinie).

1.12.1. Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Organisationen.

An alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung 2009 wurden Formulare zur Erklärung von Interessenkonflikten verschickt. Die Bewertung inwiefern durch die jeweiligen Interessenkonflikte die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, sollte im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Ein Ausschluss von Experten wurde bei Ersterstellung der Leitlinie nicht vorgenommen.

Für die 1., 2. und 3. Aktualisierung der Leitlinie haben alle Beteiligten das jeweils aktuelle Formblatt der AWMF zur Erklärung von Interessenkonflikte ausgefüllt. Die darin offengelegten Beziehungen und Sachverhalte sind im Leitlinienreport dargestellt. Die Gefahr von unangemessener Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur durch Methodikerinnen und Methodiker (des ÄZQ) ohne bedeutende Beziehungen zur Industrie oder Interessengruppen erfolgte. Die formale Konsensbildung und die interdisziplinäre Erstellung, sowie die Möglichkeit der öffentlichen Begutachtung sind weitere Elemente, die das Risiko von Verzerrungen (auch aufgrund von Interessenkonflikten einzelner Personen) reduzieren können. Bei der 3. Aktualisierung der Leitlinie 2016 wurde das Thema Interessenkonflikte während des Aktualisierungsprozesses mehrfach in der Leitliniengruppe besprochen. Experten wurde angehalten, sich bei den Abstimmungen zu enthalten, bei denen sie einen Interessenkonflikt haben.

Bei der Abstimmung zu Empfehlung 4.6 enthielten sich Dr. Beyersdorff (DRG) und Prof. Müller-Lisse (DRG); zu 4.15 enthielt sich Prof. Schostak (DGU); zu 4.19 enthielt sich Prof. Loch (DGU); zu 5.22a enthielten sich Prof. Schostak (DGU) und Prof. Semjonow (DGU); zu 5.22b enthielten sich Prof. Grimm (DGU), Prof. Loch (DGU) und Prof. Wörmann (DGHO); zu 5.22d enthielt sich Prof. Grimm (DGU); zu 5.22e enthielten sich Prof. Hadaschik (DGU), Prof. Loch (DGU) und Prof. Semjonow (DGU).

1.12.2. 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).

Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

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

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

1.12.3. Empfehlungen und deren Graduierung

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

Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrunde liegenden Studien auch die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaße, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit

im ärztlichen Alltag und ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt.

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

1.12.4. **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.

1.12.5. **Expertenkonsens (EK)**

Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Der Begriff ‚Expertenkonsens‘ ersetzt den in den bisherigen Versionen der Leitlinie genutzten Begriff ‚Good Clinical Practice‘ (GCP).

1.13. Aktualität der Empfehlungen

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:

- **2009** = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde bei der 1. Auflage der Leitlinie erstellt.
- **2011** = Die Empfehlung bzw. das Statement aus 2009 oder 2011 war Bestandteil der Aktualisierung 2011. Es wurde ohne Änderungen 2011 abgestimmt.
- **modifiziert 2011** = Die Empfehlung bzw. das Statement war Bestandteil der Aktualisierung 2011. Die Empfehlung bzw. das Statement wurden modifiziert.
- **neu 2011** = Die Empfehlung bzw. das Statement war Bestandteil der Aktualisierung 2011. Die Empfehlung bzw. das Statement wurden neu erstellt.
- **2014** = Die Empfehlung bzw. das Statement aus 2009 war Bestandteil der Aktualisierung 2014. Es wurde ohne Änderungen 2014 abgestimmt.
- **modifiziert 2014** = Die Empfehlung bzw. das Statement war Bestandteil der Aktualisierung 2014. Die Empfehlung bzw. das Statement wurden modifiziert.
- **neu 2014** = Die Empfehlung bzw. das Statement war Bestandteil der Aktualisierung 2014. Die Empfehlung bzw. das Statement wurden neu erstellt.
- **modifiziert 2016** = Die Empfehlung bzw. das Statement war Bestandteil der Aktualisierung 2016. Die Empfehlung bzw. das Statement wurden modifiziert.
- **neu 2016** = Die Empfehlung bzw. das Statement war Bestandteil der Aktualisierung 2014. Die Empfehlung bzw. das Statement wurden neu erstellt.

2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung

2.1. Epidemiologie

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

Die altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms ist weltweit unterschiedlich. In Europa zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle. Für Schweden liegen Inzidenzen von 90,9 Erkrankte/100.000 Männer vor, für Spanien werden 35,9 Erkrankte/100.000 Männer angegeben. Die weltweit höchste beschriebene Inzidenz findet sich in den USA (124,8/100.000), insbesondere bei afroamerikanischen Männern (185,4/100.000) [2].

Bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen bei Männern steht das Prostatakarzinom mit 10,1 % in Deutschland an dritter Stelle, bei der Betrachtung aller Todesursachen an siebter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren [1]. In Deutschland sterben pro Jahr etwa 12.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms. 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 [1; 3]. Im gleichen Umfang ist eine Zunahme der Prostatakreberkrankungen zu erwarten. Dieser demographischen Entwicklung müssen Diagnostik und Therapie 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 [4]. Die weitaus häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern sind die kardiovaskulären Erkrankungen [1]. 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 [5].

2.2. Risikofaktoren

2.1	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Männer sollen darauf hingewiesen werden, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ist. (Zu den Konsequenzen in Hinblick auf Früherkennung und Screening siehe Kapitel 3.1 „PSA und DRU in Früherkennung/ Screening“).	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

2.2	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 2++	Literatur: [6-8]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Hintergrundinformationen

2.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms

Zu Empfehlung 2.1

Die Grundlage dieser Empfehlung bilden epidemiologische Daten aus Krebsregistern, die eine stark altersabhängige Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigen. Laut Angaben des *Gemeinsamen Krebsregisters* liegen die Inzidenzen dieses Tumors in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen bei 1/100.000, während der Gipfel der Inzidenz in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen mit 58/100.000 erreicht wird [9]. 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 [10].

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 [2].

Zu Empfehlung 2.2

Die Assoziation zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, ist an Hand zweier Metaanalysen [6; 7] 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 2.1 Epidemiologie). Dieses wird mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten in den Ländern sowie sozioökonomischen Faktoren in Verbindung gebracht [11-13].

Bezüglich der **Ernährung** liegen Metaanalysen über Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien zu einer möglichen protektiven Wirkung von Phytoöstrogenen (insbesondere Soja) [14] und einer lycopenenreichen Kost (in Tomaten enthalten) vor [15; 16].

- **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 O₂-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 [17]. 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 1,48 und bei Vorliegen einer Prostatitis 1,6 [18; 19].

- **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 [20].

- **Diabetes mellitus**

Anders als bei anderen Tumorerkrankungen erhöht das Vorliegen eines Diabetes mellitus offensichtlich nicht das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken [21]. Metaanalysen zeigen im Gegenteil eher ein erniedrigtes Risiko für Prostatakarzinom bei Diabetikern [22; 23].

- **Adipositas**

Zum Einfluss von **Adipositas** auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms existieren aus methodisch problematischen Studien widersprüchliche Daten [24; 25].

2.2.2. Testosteronsubstitution

2.3	Statement	2009
Level of Evidence 2++	Die Höhe der Testosteronkonzentration im Serum lässt keine Aussage zum Risiko auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zu.	
	Literatur: [26]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

2.4	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	Bei hypogonadalen Patienten ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden. Bisher wurde ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom nicht nachgewiesen.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [27-32]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

2.5	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Bei Nachweis eines Hypogonadismus sollte der Patient vor einer Testosteronsubstitution digital-rektal untersucht und der PSA-Wert sollte bestimmt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

2.6	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Unter Testosteronsubstitution sollten im ersten Jahr halbjährlich und anschließend jährlich eine a) digital-rektale Untersuchung, b) Kontrolle des PSA-Wertes, c) Kontrolle des Testosteronwertes, d) Kontrolle des Hämatokritwertes erfolgen.	
Level of Evidence a-c: 4 d: 1+	Literatur: [27] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

Hintergrundinformation

Zu Empfehlung 2.3

In einer Übersicht von acht prospektiven Studien, die 644 Patienten mit Prostatakarzinom und 1.048 Kontrollen umfassten, wird geschlussfolgert, dass die Testosteronserumwerte keinen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms haben [26]. Zwei der acht bereits von Eaton et al. 1999 analysierten Arbeiten wurden von Shaneyfelt et al. (2000) [33] einer erneuten Metaanalyse unterzogen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Testosteronwerte in der höchsten Quartile des physiologischen Bereiches mit einem 2,34-fach höheren Risiko zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms verbunden sind. Sie finden eine ähnliche Korrelation für IGF-1, interessanterweise aber nicht für den biologisch aktiven Metaboliten von Testosteron, Dihydrotestosteron, oder für Östradiol. Eindeutige Kriterien für die Selektion gerade dieser beiden Arbeiten fehlen [33]. Die Auswertung einer Langzeitbeobachtung von 794 Männern der Baltimore Longitudinal Study of Aging ergab, dass zwar nicht das Gesamttestosteron, aber das höhere freie Testosteron mit einem erhöhten Risiko für ein Prostatakarzinom verbunden ist [34].

Zu Empfehlung 2.4

In einer Metaanalyse von 19 randomisierten placebokontrollierten Studien zur Behandlung von 651 Männern mit Testosteron und 433 mit Placebo zeigen Calof et al. (2005) [27], dass bei Patienten unter Testosterontherapie zwar häufiger Prostatabiopsien durchgeführt werden (38.7 vs. 2.8 pro 1.000 Patientenjahre), dass aber die Inzidenz der tatsächlich diagnostizierten Prostatakarzinome bei behandelten Patienten und Patienten mit Placebo gleich war (9.2 vs. 8.3 pro 1.000 Patientenjahre). Daraus kann geschlossen werden, dass die Testosteronsubstitution hypogonadaler Männer mit keinem erhöhten Risiko für ein PCa verbunden ist. Obgleich die mediane Behandlungsdauer und Nachbeobachtung der Patienten des Reviews bei nur sechs Monaten liegt und somit randomisierte Langzeitdaten fehlen, halten die Autoren dieser Leitlinie die Evidenz für ausreichend, um eine Empfehlung zur Substitution zu geben.

In diesem Zusammenhang können auch die klinischen Studien zur hormonellen männlichen Kontrazeption herangezogen werden, die auf der Gabe von Testosteron allein oder in Kombination mit einem Gestagen beruhen und an denen bisher etwa 3.000 Freiwillige in verschiedenen Zentren teilgenommen haben. Allerdings handelt es sich entsprechend der Zielgruppe immer um Männer unter 50 Jahren. Dennoch ist festzuhalten, dass diese Testosteronbehandlungen, die in der Dosierung auf Werte leicht über den für die Substitution hypogonadaler Patienten verwandter Konzentrationen liegen, nicht zu pathologischen Befunden im Hinblick auf die Prostata geführt haben (Übersichten bei [35; 36]).

Zu Empfehlung 2.5

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

Zu Empfehlung 2.6

Da nicht auszuschließen ist, dass manifeste unentdeckte Prostatakarzinome unter Testosteronsubstitution stimuliert werden könnten (siehe Hintergrundinformation zu Empfehlung 2.5), sollen DRU und PSA-Wert-Kontrolle ein okkultes, unter Testosteron dann progredientes und klinisch erkennbares PCa frühzeitig identifizieren. Diese Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens. Eine ähnliche Empfehlung findet sich auch im systematischen Review von Calof et al. [27].

Verschiedene Arbeiten berichten über die Entstehung eines Prostatakarzinoms unter Testosterontherapie. So konnten Gaylis et al. (2005) [38] beim Durchsuchen der Akten sechs urologischer Praxen 20 Männer diagnostizieren, die innerhalb von zwei Jahren nach Initiierung einer Testosterontherapie ein PCa entwickelt hatten. Allerdings fehlt in dieser Studie eine Bezugsgröße, denn weder wird mitgeteilt, wie viele Patienten mit Testosteron behandelt wurden und kein PCa entwickelten, noch wird die Inzidenz des Prostatakarzinoms in diesen Praxen allgemein mitgeteilt.

Eine andere Studie berichtet über acht Patienten, die wegen Hypophyseninsuffizienz Testosteron erhielten und unter dieser Therapie ein PCa entwickelten [39]. Ein weiterer Fall wird von Halland et al. (2005) [40] berichtet. Zwei weitere Arbeiten berichten über die Entwicklung eines PCa beim Klinefeltersyndrom [41; 42]. Bei der Häufigkeit dieses Syndroms, das meist einer Testosteronsubstitution bedarf, deuten diese beiden Beobachtungen eher auf die Seltenheit eines PCa bei Patienten mit Klinefeltersyndrom

hin. Dieser Schluss wird auch durch große epidemiologische Studien belegt, die zeigen, dass bei Patienten mit Klinefeltersyndrom generell eine erhöhte Morbidität und Mortalität besteht, wobei das PCA nicht häufiger ist als bei den Kontrollpopulationen [43; 44].

Die Empfehlung zur Kontrolle des Testosteronspiegels folgt einem klinischen Handlungsbedarf und „*Good-Clinical-Practice*“ bei der Hormonsubstitution. Ziel der Kontrolle ist eine Überprüfung der Resorption bzw. therapeutischen Wirksamkeit der begonnenen Substitution.

Die Metaanalyse von Calof et al. [27] erbrachte ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines Hämatokritanstiegs über 50 % in der Gruppe der Patienten mit Testosteronsubstitution im Vergleich zur Kontrollgruppe. Aufgrund des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse durch die erhöhte Blutviskosität bei einem Hämatokritanstieg sollte dieser regelmäßig kontrolliert werden.

2.3. Prävention und Ernährung

2.7	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Männer sollen über eine gesunde Lebensweise beraten werden. Hierzu gehören Aspekte der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 86 %	

2.8	Statement	2009
Level of Evidence 4	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: [45-48]	
	Gesamtabstimmung: 86 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 2.7

Die Autoren dieser Leitlinie wissen um das Bedürfnis von Männern nach Informationen über mögliche Präventionsstrategien im Hinblick auf die Entwicklung eines Prostata-

karzinoms 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“ [49]. 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 [50]. 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 Übergewicht 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, Schreibern, 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 2.8

Auf der Grundlage experimenteller und klinischer Beobachtungen wurde 1993 der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) initiiert [45]. 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) [46]. Bezogen auf den Gleason-Score der Karzinome fanden sich im Interventionsarm statistisch signifikant mehr Tumore 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 [51]). Bei den vorliegenden Analysen handelt es sich um retrospektive Auswertungen.

Finasterid ist die erste Substanz, für die eine präventive Wirkung beim Prostatakarzinom bewiesen ist [47; 48; 52]. 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 [53] 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.

3. Früherkennung und Biopsie

3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening

3.1	Statement	2014
Level of Evidence 1++	<p>Der Anteil von nachgewiesenen Prostatakarzinomen ist signifikant höher in Screeninggruppen verglichen mit Beobachtungsgruppen.</p> <p>Durch das Screening werden auch zahlreiche Karzinome entdeckt, die keiner Behandlung bedürfen.</p> <p>Die prostatakarzinomspezifische Mortalität wird durch das Screening entweder gesenkt oder nicht signifikant beeinflusst.</p> <p>Ein Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht nachgewiesen.</p>	
	Literatur: [54-59]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

3.2	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	<p>Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen prinzipiell 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>	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

Sondervotum der DEGAM für den hausärztlichen Bereich zu Empfehlung 3.2		neu 2014
Empfehlungsgrad A	<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>	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
3.3	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A für PSA als Testverfahren B für DRU als zusätzliches Testverfahren	<p>Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden. Zusätzlich sollte eine digital-rektale Untersuchung empfohlen werden.</p>	
Level of Evidence 2+ für DRU und PSA als Testverfahren	Literatur: [60-65]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	
3.4	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence 2-3	Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung nicht geeignet.	
	Literatur: [60-65] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

3.5	Empfehlung	2014
Empfehlungsgrad A	Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

3.6	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad B	<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 > 10 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA < 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre • PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre • PSA > 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr <p>Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.</p>	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [66]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

3.7	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	<p>Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren; • karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung; • auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens) <p>Bei jüngeren Patienten kann individuell auch bei niedrigeren PSA-Werten eine Biopsie-Indikation gestellt werden.</p>	
Level of Evidence 2+	Literatur: [60] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

Hintergrundinformationen

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur im organbegrenzten Stadium möglich. Das Prostatakarzinom hat unbehandelt meist einen langsamen „natürlichen“ Verlauf, so dass nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10-15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren. Ziel der Früherkennung ist es, organbegrenzte aggressive Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren zu erkennen. Da der weitaus größte Teil der Patienten mit Prostatakarzinom an einer anderen Ursache verstirbt, ist eine signifikante Senkung der allgemeinen Mortalität aufgrund eines Screenings bzw. einer Früherkennungsuntersuchung auf Prostatakrebs auch bei gegebenenfalls erfolgreicher Senkung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität nicht zu erwarten. 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.

Zu Statement 3.1

Alle randomisierten PSA-gestützten Früherkennungsstudien von Prostatakarzinomen beziehen sich im Wesentlichen auf einen zu einem bestimmten Alterszeitpunkt einmalig durchgeführten PSA-Wert. Bei einem bestimmten Grenzwert, der in den verschiedenen Studien unterschiedlich festgelegt wird, wird von diesem PSA-Wert dann eine weitergehende Diagnostik abgeleitet. Dieses Vorgehen gibt jedoch nicht die Versorgungssituation in Deutschland wieder. Es 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.

Völlig unbeeinflusst von dieser Beobachtung muss sich jedoch die Entwicklung einer Leitlinie ausschließlich am publizierten Datenmaterial orientieren. Trotzdem soll darauf hingewiesen werden, dass die durchgeführten randomisierten Studien nur sehr be-

grenzt geeignet sind, Daten aufzuzeigen, die den derzeitigen Gebrauch der PSA-gestützten Prostatakarzinom-Früherkennung wissenschaftlich belegen.

Zum Nutzen des Prostatakarzinom-Screenings

Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien ergeben ein heterogenes Bild bezüglich des Nutzens eines populationsbezogenen Screenings (alle 2-4 Jahre). 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 11 Jahren in einer Größenordnung von etwa 21 % (Screeninggruppe 0,39 pro 1.000 Patientenjahre vs. Kontrollgruppe 0,50 pro 1.000 Patientenjahre) aufgezeigt [55]. In absoluten Zahlen starben in der Screeninggruppe 163 Männer weniger an Prostatakrebs als in der Kontrollgruppe (299 vs. 462 Todesfälle) [55]. Die Studie zeigte keinen Unterschied bzgl. der Gesamtmortalität zwischen der Screeninggruppe und der Kontrollgruppe. Bei einem angenommenen 3 % Risiko (ohne PSA-Screening) für einen Mann am Prostatakarzinom zu versterben entspricht dies einer Senkung des Risiko nach 11 Jahren auf 2,4 % (mit PSA-Screening). 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 prostatakrebspezifische Sterblichkeit nach 14 Jahren von 0,9 % in der Kontrollgruppe auf 0,5 % in der Screeninggruppe gesenkt [54]. In drei anderen RCTs (n = 46.486, 9.026 bzw. 76.693) ergaben sich bei Nachbeobachtungszeiten von sechs bis 13 Jahren keine signifikanten Effekte auf die prostatakrebspezifische Mortalität [56-58]. In den Metaanalysen der Ergebnisse aus den RCTs zeigte sich weder in der Gesamtgruppe, noch für unterschiedliche Altersgruppen, noch für die Studien mit geringem Verzerrungspotential eine Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität oder des Gesamtüberlebens [59]. Die zusammenfassende Interpretation der bisherigen Studienergebnisse wird erschwert durch die Unterschiedlichkeit der Screeningprogramme (z. B. bzgl. des Intervalls oder PSA-Grenzwertes), der untersuchten Populationen (Beteiligung an der Intervention und Kontamination in der Kontrollgruppe, allgemeines Erkrankungsrisiko) und der Nachbeobachtungszeiträume.

Zum Schaden des Prostatakarzinom-Screenings

In der europäischen Studie wurden in der Screeninggruppe 1.567 Fälle an Prostatakarzinom mehr diagnostiziert als in der Kontrollgruppe (6.963 vs. 5.396), das entspricht einer kumulativen Inzidenz von 9,6 % bzw. 6,0 % [55]. Die „Number Needed to Invite (zu einem populationsbezogenem Screening)“ nach elf Jahren wird mit 1.055 (Spannbreite zwischen den unterschiedlichen Studienzentren: 936 - 2.111) angegeben. In der Folge mussten 37 Prostatakarzinompatienten zusätzlich in der Screeninggruppe detektiert werden, damit statistisch ein Todesfall an Prostatakarzinom verhindert werden konnte.

Die Ergebnisse nach elf Jahren, pro 10.000 Männern ausgedrückt:

- pro 10.000 Männer werden in der Screeninggruppe 955 Prostatakarzinome detektiert. 41 Männer versterben an einem PCa.
- pro 10.000 Männer werden in der Kontrollgruppe 604 Prostatakarzinome detektiert. 52 Männer versterben an einem PCa.

Auf einen verhinderten PCa-Todesfall kommen 37 Männern 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) [54]. 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) [67].

Die Ergebnisse aus der schwedischen Studie sind nicht bedenkenlos übertragbar, da nicht nur die Inzidenz des Prostatakarzinoms in Schweden höher ist als in Deutschland, sondern auch die prostatakrebspezifische Mortalität. Diese liegt in Schweden – in relativen Zahlen ausgedrückt – um 72 %¹ höher als in Deutschland.

Zu Empfehlung 3.2

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) [68]. Derzeit besteht bei Wunsch des screeninginteressierten Mannes eine Aufklärungspflicht über die Möglichkeit einer PSA-gesteuerten Früherkennung des Prostatakarzinoms. Bei Aufklärung über eine PSA-gestützte Früherkennungsuntersuchung muss darauf hingewiesen werden, dass anhand eines PSA-Testergebnisses nur das Risiko für das Vorliegen eines PCa vorhergesagt werden kann. Die an der Früherkennung interessierten Männer sollen darüber informiert werden, dass die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu versterben, in Deutschland etwa 3 % beträgt und eine Früherkennung diese Wahrscheinlichkeit bei Annahme der positivsten Ergebnisse [54] auf 2,4 % bis maximal etwa 1,8 % senken kann. Dies soll in absoluten Zahlen vermittelt werden (drei von hundert versus drei bis im günstigsten Fall etwa zwei von hundert Männern die ohne bzw. mit Screening an Prostatakarzinom versterben).

Die Vorverlagerung der Diagnose als Prinzip der Früherkennung soll erläutert werden. Den an Früherkennung interessierten Männern soll das Risiko der Überdiagnostik und Übertherapie in absoluten Zahlen verständlich gemacht werden. Für die schwedische Studie [54] gelten folgende Angaben:

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

Aus den zusammengefassten Daten der vorliegenden randomisierten Studien geht hervor, dass auf 35 zum Screening eingeladene Männer eine Überbehandlung kommt (95 % Konfidenzintervall: 33 bis 38 Männer). Unter den durch Screening entdeckten – also unter Ausschluss der Intervallkarzinome, die seltener zu Überbehandlungen führen – und behandelten Tumoren wird ca. jeder zweite unnötig behandelt.

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

¹ Errechnet aus Tab.4 in Ferlay et al.: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 18: 581–592, 2007

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

http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/Patientenleitlinie_Prostatakrebs_Frueherkennung.pdf

Die Aufklärung sollte durch den behandelnden Arzt erfolgen und in der Patientenakte dokumentiert werden. Eine gute Dokumentation ist für den Fall einer juristischen Auseinandersetzung (falls sich der Patient nicht oder ungenügend aufgeklärt fühlt) wichtig, da es in diesem Falle zu einer Umkehr der Beweislast kommt. Die Beweislast liegt dann nicht wie bei Arzthaftpflichtfragen (Behandlungsfehler) beim Patienten, sondern beim aufklärenden Arzt. Für die Aufklärung können verschiedene Hilfsmittel (z. B. in der Praxis ausliegende Informationsmaterialien) verwendet oder geschultes Assistenzpersonal (z. B. Arzthelferin) eingesetzt 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 (www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/psa-test-frueherkennung.php).

Die vorliegende Empfehlung bezüglich der Altersgrenze von 45 Jahren stellt einen Kompromiss dar. Die aktuellen Empfehlungen der AUA 2013 lehnen ein Screening bei Männern < 40 Jahre ab, in der Altersgruppe von 40-54 Jahre soll kein routinemäßiges Screening stattfinden [69]. Andererseits empfiehlt die aktuelle EAU LL 2013 bereits ab 40 Jahren eine „Baseline“ PSA-Bestimmung [68]. In Anbetracht der Tatsache, dass in Deutschland kein populationsgebundenes Screening sondern ein opportunistisches Screening (Früherkennung) betrieben wird, sind die den o.g. Leitlinien zugrundeliegenden Arbeiten nicht ohne Einschränkungen anwendbar. Bis 2009 wurde eine Früherkennung mit PSA-Bestimmung erst ab dem 50. Lebensjahr empfohlen (bei familiärer Belastung ab 45 Jahren), seither sprach sich die Leitlinie für eine erste PSA-Testung im Alter von 40 Jahren ohne weitere Risikostratifizierung aus. Die gewonnene Zeit vor dem 50. Lebensjahr soll helfen, den PSA-Verlauf über einen längeren Zeitraum zu beurteilen, um eine etwaige Dynamik frühzeitig zu erfassen. Verschiedene Arbeiten konnten den Zusammenhang zwischen Progression der Tumorerkrankung und Anstieg des PSA-Wertes nachweisen. Ein homogener PSA-Bereich zu Beginn der Früherkennung könnte möglicherweise dazu beitragen, die Nutzbarkeit der PSA-Kinetik zu verbessern. Dabei wurde in der Empfehlung bewusst auf eine Differenzierung nach Risikogruppen verzichtet, da es keine Evidenz für eine verbesserte Überlebensrate durch einen früheren Beginn der Früherkennung gibt. Auch unabhängig von Risikogruppen wurde bisher kein Gesamt-Überlebensvorteil durch Früherkennungsuntersuchungen nachgewiesen.

Beim Prostatakarzinom spielt die Sorge vor einer Übertherapie eine große Rolle. In der Studie von Bill-Axelson et al. [70], die Patienten mit tastbaren Tumoren und deutlich erhöhten PSA-Werten einschloss, überlebten 66,6 % der Patienten die ersten 15 Jahre ohne Anhalt für Fernmetastasen. Durch die Absenkung des Eintrittsalters zur Früherkennung können Prostatakarzinome bei jüngeren Männern gefunden werden. Möglicherweise nimmt hierdurch auch die Zahl diagnostizierter, aber nicht therapiebedürftiger Prostatakarzinome zu.

Zum Sondervotum der DEGAM für den hausärztlichen Bereich zu Empfehlung 3.2

Zur Früherkennung des Prostatakrebs mittels PSA-Bestimmung liegt eine systematische Übersichtsarbeit aus der Cochrane Collaboration vor [59]. Die Autoren dieser Arbeit schlussfolgern aus den Ergebnissen ihrer Metaanalyse, einer Auswertung aller vorhandenen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, dass weder die Sterblichkeit an

Prostatakrebs noch die Gesamtsterblichkeit von einem Screening beeinflusst wird. Dagegen erhöht nach den Ergebnissen der Arbeit die Teilnahme an einem Früherkennungsprogramm das Risiko für Überdiagnose (richtig erkannte Prostatakreberkrankungen, die jedoch nie auffällig geworden wären) und Übertherapie (unnötige Behandlungen aufgrund einer Überdiagnose) deutlich. Illic et al. sprechen sich übereinstimmend mit der U.S. Preventive Services Task Force und dem American College of Physicians gegen ein proaktives PSA-Screening zur Früherkennung von Prostatakrebs aus [59; 71; 72].

Anders als in der urologischen Praxis, die von vielen Männern möglicherweise bewusst mit dem Interesse, eine Krebsfrüherkennungs-Untersuchung durchführen zu lassen, aufgesucht wird, eignet sich der Kontext einer Hausarztpraxis wenig für systematische Bemühungen, die Patienten grundsätzlich auf eine Früherkennung anzusprechen – zu heterogen sind die Gründe, eine Hausarztpraxis aufzusuchen.

Nach Auffassung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) ist die Datenlage zu Vor- und Nachteilen einer Früherkennung des Prostata-Karzinoms insgesamt so ungenügend, dass die in Frage kommenden Männer nicht proaktiv auf die Möglichkeit der PSA-Bestimmung angesprochen, sondern eher im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung gefragt werden sollten, ob sie allgemein Fragen zur Krebsfrüherkennung haben.

Zu Empfehlung 3.3 und Statement 3.4

Die alleinige digital-rektale Untersuchung wird zur Früherkennung als nicht ausreichend angesehen. Primäres Verfahren zur Früherkennung ist die PSA-Wert-Bestimmung, weil die Sensitivität der PSA-Bestimmung höher ist als die Sensitivität anderer Verfahren [60-65; 73]. Bildgebende Verfahren haben neben der geringeren Sensitivität auch eine deutlich geringere Spezifität [60-65].

Die Kombination aus PSA-Wert und DRU erhöht die Spezifität der PCa-Erkennung [60; 61]. 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 [60]. Zu beachten sind die zahlreichen falsch positiven Befunde auch bei Kombination beider Verfahren. Die Evidenz für den Nutzen einer digital-rektalen Untersuchung reicht nicht aus, um sie generell empfehlen zu können.

Zu Empfehlung 3.5

Jeder PSA-Wert, der zur weiteren, gegebenenfalls invasiven 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 3.7.

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 [74]. 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. Dies bedeutet, dass in Abhängigkeit von dem benutzten Messverfahren der Grenzwert von „4,0 ng/ml“ abweicht. Nach WHO standardisierte Messverfahren erreichen beispielsweise bei einem Grenzwert von 3,1 oder 3,2 ng/ml dieselben Sensitivitäts-Spezifitätsprofile, wie sie die traditionell nach dem Hybritech-Messverfahren kalibrierten Messsysteme bei 4,0 ng/ml erreichen. 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 [75].

Keine Zuverlässigkeit von Teststreifen

Neben den herkömmlichen quantitativen Messverfahren für PSA werden auch semiquantitative 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 [76-79].

Zu Empfehlung 3.6

Die spezifische Empfehlung für die Altersgruppe der 45-50 Jährigen basiert auf den Ergebnissen einer Analyse von Lilja et al. 2011 [66]. 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 in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: 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)	Risikogruppe	Kontrollintervall
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 Studienergebnisse legen nahe, dass eine jährliche Früherkennungsuntersuchung generell wahrscheinlich 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 [55] beruht auf einem Screeningintervall von 4 Jahren.

Diese Beobachtung rechtfertigt auch ein Untersuchungsintervall von vier Jahren. Gestützt wird diese Theorie durch eine Arbeit von van der Crujisen-Koeter [82] 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 Stadi-

um und somit kurativ behandelbar waren [82]. Eine Subgruppenanalyse aus dem Jahr 2005 von Roobol [83] 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 [83]. Roobol et al. schlussfolgern, dass für Männer mit einem initialen PSA-Wert < 1 ng/ml ein Screening-Intervall von acht Jahren ausreichend sei.

Die angegebenen Bereiche dienen dabei nur zur Orientierung: Die Versorgungsrealität in Deutschland ist, dass hier kein populationsgebundenes sondern ein opportunistisches Screening durchgeführt wird. Die Daten sind daher nur bedingt übertragbar. Des Weiteren ist ein Paradigmenwechsel zur Beurteilung der PSA-Dynamik erfolgt. Um diesen konsequent zu nutzen, sollten 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 %) [84]. 7 % wiesen nach 25 Jahren Metastasen auf und es wurde ein Todesfall an Prostatakarzinom verzeichnet. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass in den letzten 25 Jahren die Lebenserwartung drastisch zugenommen hat. Daher sollten bei Männern ab 70 Jahren weitere PSA-Untersuchungen zur Früherkennung nur bei einem kontrollierten PSA-Wert von mindestens 1 ng/ml durchgeführt werden.

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

Zu Empfehlung 3.7

a. ≥ 4 ng/ml, Einflussfaktoren:

Der Grenzwert von 4 ng/ml wurde in einer großen Untersuchung von Catalona et al. (1994) [85] an über 6.000 Probanden als sinnvoll beschrieben. Das in dieser Untersuchung benutzte PSA-Messverfahren (Hybritech) misst in identischen Proben um etwa 20 % höhere PSA-Werte als diejenigen Messverfahren, die in den vergangenen Jahren nach WHO kalibriert wurden und auf dem deutschen Markt weit verbreitet sind [74]. Um für die Erkennung von Prostatakarzinomen ein ähnliches Sensitivitäts- und Spezifitätsprofil zu erreichen, ist eine Anpassung des Grenzwertes an die Kalibrierung des benutzten Messverfahrens erforderlich. Seit Veröffentlichung der Biopsieergebnisse aus der Placebogruppe des Prostate Cancer Prevention Trials (hier wurden 2.950 Männer mit PSA-Werten unter 4 ng/ml einer Prostatabiopsie unterzogen), bestehen Kontroversen bezüglich eines Grenzwertes von 4 ng/ml: ein PSA-Grenzwert, oberhalb dessen die Häufigkeit von Prostatakarzinomen sprunghaft anstieg, konnte nicht identifiziert werden. Hingegen zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Wertes und dem Tumornachweis. Selbst bei sehr niedrigen PSA-Werten wurden in einem überraschend hohen Prozentsatz bei unauffälligem Tastbefund Prostatakarzinome gefunden. Dies führt derzeit bei Fachgesellschaften zu Empfehlungen, schon bei PSA-Werten zwischen 2,5 ng/ml und 4 ng/ml und Vorliegen von Risikofaktoren Biopsien zu erwägen [86]. Allerdings bleibt bislang 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. Männer, die eine urologische Praxis

aufsuchen (Patienten), haben häufiger Miktionsbeschwerden, Restharn, eine vergrößerte Prostata oder auch Harnwegsinfekte. Mit Ausnahme der „beschwerdefreien Männer“, die ausschließlich mit dem Wunsch für eine Früherkennungsuntersuchung auf Prostatakrebs die Praxis aufsuchen, ist es daher sinnvoll, besondere Charakteristika von Patienten in urologischen Praxen für eine sinnvolle Interpretation des PSA-Grenzwertes von 4 ng/ml zu berücksichtigen. 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 [87-90]. Steht darüber hinaus eine PSA-Verlaufskontrolle über viele Jahre zur Verfügung (mögliche Wechsel des PSA-Messverfahrens sollten berücksichtigt werden, siehe Empfehlung 3.5), spricht das Fehlen eines PSA-Anstieges zusätzlich für eine PSA-Erhöhung auf Grund des erhöhten Prostatavolumens. Eine weitere Entscheidungshilfe für oder gegen eine Prostata-Biopsie bietet die Bestimmung des freien PSA. Da der Anteil des freien PSA mit dem Volumen einer benignen Prostatavergrößerung steigt, ist die zusätzliche Bestimmung des freien PSA in dieser Situation hilfreich. 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 [90-92]. 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.

b. Auffälliger PSA-Anstieg:

Von Carter et al. (1992) wurde ein Grenzwert für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von $0,75 \text{ ng/ml*Jahr}$ vorgeschlagen [93]. In ihrer Untersuchung an 38 Männern konnten die Autoren auf serielle archivierte Proben zurückgreifen, die sieben bis 25 Jahre vor Diagnosestellung eingefroren worden waren.

In einer aktuellen Arbeit dieser Arbeitsgruppe wurden 980 Patienten über knapp 10 Jahre verlaufsbeobachtet. Dabei zeigte sich, dass beim Überschreiten eines Grenzwertes von $0,35 \text{ ng/ml pro Jahr}$ das tumorspezifische Überleben von 92 % auf 54 % sank. Eine weitere Arbeitsgruppe konnte an 4.800 Männern eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von $0,5 \text{ ng/ml pro Jahr}$ als besten Prädiktor zur Identifikation von Prostatakarzinomen zeigen [94]. Demgegenüber wurde bei 1.689 Männern im Rahmen der ERSPC-Studie mit zwei PSA-Werten im Abstand von 4 Jahren kein klinisch relevanter Nutzen der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit oder -Verdopplungszeit gefunden [95]. Andererseits wird innerhalb der gleichen Studie an 6844 Männern die Spezifität für eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von $0,4 \text{ ng/ml pro Jahr}$ mit 92 % angegeben [96].

Bei der Empfehlung sehr niedriger Grenzwerte für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit wie $0,35 \text{ ng/ml*Jahr}$ durch die National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline on Prostate Cancer Early Detection aus dem Jahr 2010 [97] 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 [98].

Zusammenfassend sollte bei erstmaliger Früherkennungsuntersuchung bei einem PSA-Wert $\geq 4 \text{ ng/ml}$ (Hybritec) eine biopsische Abklärung erwogen werden. Im Verlauf kann die Biopsieindikation individuell an der PSA-Dynamik festgemacht werden, wobei sich der Grenzwert zwischen $0,35 \text{ ng/ml*Jahr}$ und $0,75 \text{ ng/ml pro Jahr}$ bewegen sollte. Da-

bei sollten Mindeststandards der Qualitätssicherung für die PSA-Messung sichergestellt sein.

Die Höhe der PSA-Konzentration, die durch verschiedene PSA-Messverfahren ermittelt wird, hängt von der Kalibrierung des Messsystems ab. Die im Rahmen dieser Leitlinie angegebenen Grenzwerte beruhen auf Untersuchungen unter Verwendung der Hybritechkalibrierung. Eine Kalibrierung mit dem 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 [74]. 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 bekannt sein soll. Weiterhin ist bei der Interpretation der Messwerte, besonders bei nur kurzen Beobachtungsintervallen, die intraindividuelle Variabilität zu berücksichtigen [98].

Die Kontrolle der PSA-Werte sollte nach sechs bis acht Wochen erfolgen.

3.2. Stanzbiopsie der Prostata

3.8	Konsensbasierte Empfehlung	2009
EK	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.	

3.9	Empfehlung	ergänzt 2016
Empfehlungsgrad A	a. Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonografischer Kontrolle erfolgen.	
0	b. Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden.	
0	c. In bildgebenden Verfahren Prostatakarzinom-suspekte Areale können zusätzlich gezielt biopsiert werden.	
Level of Evidence a: 2+ b und c: 4	a und b: Literatur: [99-104] c: Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a) 87 %; b) 95%; c) 83%	

Anmerkung zu 3.9: Die Teilempfehlungen a und b stammen aus der letzten Version der Leitlinie und wurden nicht neu abgestimmt.

3.10	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden.	
Level of Evidence 1++	Literatur: [100; 104-106]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

3.11	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikenschutz erfolgen.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [107]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

3.12	Statement	2009
Level of Evidence 1++	Die lokale infiltrative Anästhesie vermindert das Schmerzempfinden während der Stanzbiopsie der Prostata.	
	Literatur: [108-110]	
	Gesamtabstimmung: 88 %	

3.13	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Bei folgenden Befundkonstellationen soll eine erneute Biopsie innerhalb von sechs Monaten empfohlen werden:	
	<ul style="list-style-type: none"> • ausgedehnte High-Grade-PIN (Nachweis in mindestens 4 Gewebeprobe(n)); • Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP); • suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf. 	
Level of Evidence 2+	Literatur: [111-113]	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

3.14	Konsensbasierte Empfehlung	2009
EK	Vor jeder weiteren Biopsie soll zwischen Arzt und Patient eine erneute Abstimmung über deren potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen vorgenommen werden	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 3.8

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 3.9

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 [101-103]. 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.
- c. Wird Bildgebung (z.B. MRT oder Ultraschall) in der Diagnostik eingesetzt und zeigen sich dabei Prostatakarzinom-suspekte Areale, kann nach Ansicht der Leitliniengruppe eine gezielte Biopsie dieser Areale dazu beitragen, die Aussagesicherheit zu erhöhen. Mit der MRT-gestützten Biopsie (siehe Empfehlung 4.6 b) stehen Methoden zur Verfügung, gezielt Biopsien aus auffälligen Arealen zu entnehmen.

Zu Empfehlung 3.10

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 [100; 104]. Die gewonnenen Prostatastanzzyylinder sollten nach einem festen Schema aus den Regionen (APEX, MITTE und BASIS) entnommen werden. Gleichfalls muss die Entnahme-Zone der Prostata (laterale periphere, mittlere periphere und transitionale Zone) angegeben werden (z. B. Schemata nach [105]). Die einzelnen Stanzzyylinder werden in separaten Proberöhrchen versandt. So lassen sich die entnommenen Proben später genau zuordnen (siehe Kapitel 4.3 „Pathomorphologische Untersuchungen“).

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

Zu Empfehlung 3.11

Die Empfehlung beruht auf den Ergebnissen des systematischen Reviews von Bootsma 2008 [107]. 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 Statement 3.12

Dieser Aussage 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 [108-110]. Hierfür wurde auf eine Empfehlung verzichtet, da eine infiltrative Anästhesie mit deutlich erhöhtem Aufwand einhergeht. 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 3.13

Diese Empfehlung stützt sich auf die Beobachtung, dass Patienten mit ASAP (atypische mikroazinäre Proliferation) oder High-Grade-PIN (HG-Prostata-Intraepitheliale Neoplasie) ein hohes Risiko für ein invasives PCa 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 PCa in der Kontrollbiopsie [111; 112]. Bei Patienten mit High-Grade-PIN lag die Rate an invasiven Biopsien in zwei Untersuchungen von 1995 und 2001 bei 35 bis 47 % [111; 113]. Ein systematisches Review unter Einbeziehung neuerer Literatur zeigt jedoch keine wesentlich höhere Rate invasiver Karzinome bei Kontrollbiopsie im Vergleich zu Patienten mit Rebiopsie nach benigner Diagnose [114], im Median wurde in 24,1 % der Fälle ein invasives Karzinom diagnostiziert [114]. 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 [115].

Bei Patienten mit Zeichen beider Atypien ist das Risiko ebenfalls mit 57 % deutlich erhöht beschrieben [111].

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

Zu Empfehlung 3.14

Siehe Empfehlung 3.8. 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 Thera-

pieoptionen verändert. Zusätzlich sollten die weiteren Optionen bei erneuter negativer Biopsie erörtert werden. Man kann eine MRT zur weiteren Abklärung durchführen und bei weiterem Verdacht auf ein mögliches Karzinom auf der Grundlage der MRT-Bildgebung erneut biopsieren oder man kann auf eine weitere Biopsie verzichten. In diesem Fall sollte die Kontrolle des PSA-Wertes mit den Patienten besprochen werden.

4. Diagnostik und Stadieneinteilung

4.1. Primärdiagnose

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

4.1	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2++	Literatur: [116; 117]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

4.2	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad 0	Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt. Im Rahmen der Biopsie können gezielte Biopsien auffälliger Areale im Ultraschall nach definierten Malignitätskriterien zusätzlich zur systematischen Biopsieentnahme durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1+ bis 3	Literatur: [118-121]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

4.3	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad B	Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1+ bis 3	Literatur: [122-128]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

4.4	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad A	Die Ultraschall-Elastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1+ bis 3	Literatur: [129-136]	
	Gesamtabstimmung: 85 %	

4.5	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad A	Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2-	Literatur: [137; 138]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

4.6	Empfehlung	ergänzt 2016
Empfehlungsgrad 0	a. Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt. b. Die MRT-US-Fusionsbiopsie kann eingesetzt werden, wenn eine den geltenden Qualitätsstandards genügende multiparametrische MRT einen Prostatakarzinom-suspekten Herdbefund aufweist. Die Indikation zur systematischen Biopsie bleibt davon unberührt.	
Level of Evidence a: 1+ bis 3 b: 2+	a: Literatur: [139-142] b: Literatur: [143-146]	
	Gesamtabstimmung: a) 79 % b) 94%	

Anmerkung zu 4.6: Die Teilempfehlung a stammt aus der letzten Version der Leitlinie und wurde nicht neu abgestimmt.

4.7	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad A	Die diffusionsgewichtete MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2- bis 3	Literatur:[140-142; 147] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 92	

4.8	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad A	Die dynamische, kontrastmittelverstärkte MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2- bis 3	Literatur: [140-142; 147] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

4.9	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad A	Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [148] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 4.1

Trotz geringer Sensitivität weist die digital-rektale Untersuchung (DRU) eine relativ hohe Spezifität und einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert auf. Eine Metaanalyse [116] 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 Prostataktomiepräparaten 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 3 „Früherkennung“).

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

Zu Empfehlung 4.2

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 %) [118; 119]. Darüber hinaus besteht eine

ausgeprägte Abhängigkeit der Testgüteparameter vom Untersucher [119]. 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 [149] und haben die Gesamteinschätzung des Verfahrens nicht geändert.

Die Aktualisierungsrecherche (12/2010) zum TRUS erbrachte zwei retrospektive Kohortenstudien [120; 121], 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. [120] 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. [121] 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 4.3

Für den Einsatz des kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS) und der darauf basierenden zusätzlichen gezielten Biopsie liegen eine randomisierte kontrollierte unizentrische Studie [124] sowie mehrere prospektive und retrospektive Fallserien/Kohortenstudien ([122; 123; 125-128] vor.

Vier der sieben Studien stammen aus einer Einrichtung. Die größte Auswertung aus diesem Zentrum [123] 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 [124] 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 % ([122; 125; 126; 128]. 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/ct2/show/NCT00911027?term=Bracco&rank=22>) 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 4.4

Zum ultraschallgestützten Verfahren der Elastographie zur Diagnose eines Prostatakarzinoms wurden in einer Primärrecherche eine randomisierte kontrollierte Studie ([130] n= 351 und sieben prospektive Fallserien/Kohortenstudien identifiziert [129; 131-136]. 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 (postiver prädiktiver Wert zwischen 20 % und 87,8 %). Die einzige Studie mit dem Referenzstandard „Histologie aus dem Prostatektomiepräparat“ [135] 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 [130] und der heterogenen Ergebnisse der Fallserien und Kohortenstudien wird das Verfahren für die Primärdiagnostik nicht empfohlen.

Zu Empfehlung 4.5

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 [137; 138]. 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 Prostatektomiepräparat 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 4.6

a.

Für die MRT nach negativer Biopsie wurde in der Aktualisierungsrecherche (10/2007-12/2010) ein systematischer Review identifiziert [139]. In diesem wurden sechs kleine prospektive Studien (n=24-54) mit insgesamt 215 Patienten ausgewertet (fünf der Studien waren bereits bekannt [150-154]). Nach MRT – zum Teil kombiniert mit der funktionellen Technik der MRS (Magnetresonanztomographie) – wurde im Median 32 % (24-42 %) der Karzinome durch gezielte Biopsien aufgrund der Bildgebung diagnostiziert und im Median 58 % durch die gezielte Biopsie allein. Zusätzlich wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (n=180) identifiziert [142]. Mit zusätzlichen gezielten Biopsien nach MRT mit funktionellen Techniken (MRS + dynamisch kontrastverstärkte MRT) konnte die Sensitivität der Karzinomentdeckung von 45,8 % (nur systematische Biopsie) auf 91,3 % gesteigert werden, bei einer Einbuße der Spezifität von 100 % auf 91,1 %. Der negative prädiktive Wert lag bei 93,3 %. Der RCT enthält keine Angaben zu dem Beitrag der einzelnen funktionellen Verfahren in Bezug auf die Testgüte. Eine retrospektive und eine prospektive Fallserie zeigen ebenfalls den Nutzen des MRT nach

negativer Biopsie [140; 141] unter Einsatz von diffusionsgewichtetem und dynamisch kontrastverstärktem MRT. Die Studienergebnisse zeigen somit übereinstimmend die verbesserte Karzinomentdeckung durch den Einsatz von MRT-Verfahren und bestätigen zudem die Einschätzung, dass eine negative MRT dem Patienten eine erneute Biopsie ersparen kann. Wenn eine MRT nach negativer Biopsie durchgeführt wurde, sollen gezielte Biopsien (Ultraschall- oder MRT-gesteuert) suspekter Areale nach definierten Malignitätskriterien zusätzlich zur systematischen Biopsieentnahme durchgeführt werden. Es wird empfohlen, die MRT-Untersuchung mindestens sechs bis acht Wochen nach der Biopsie durchzuführen.

b.

Zur MRT-TRUS-Fusionsbiopsie liegen vier systematische Übersichtsarbeiten vor [143-146], die Ergebnisse zur Fusionsmethode im Vergleich mit der Standardbiopsie aus qualitativ guten prospektiven Kohortenstudien berücksichtigen. Bezüglich Detektion von anschließend histologisch Tumor-positiven Stanzungen zeigt die Mehrzahl der Studien keine oder nur geringfügig höhere generelle Detektionsraten. Analysen hinsichtlich Detektion von klinisch signifikanten malignen Veränderungen in allen vier Übersichtsarbeiten ergaben höhere Raten nach Fusionsbiopsie. Die systematischen Reviews berichten diesbezüglich Differenzen zugunsten der Fusionsbiopsie in den Detektionsraten von 10,6% [145] bzw. 5% [143]. Die Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen haben für diese Subgruppe relative Risiken von 1,19 bzw. 1,29 errechnet, die statistisch signifikant waren [144; 146]. Lediglich eine Arbeit differenziert zwischen Patienten mit initialer Biopsie und solchen, die bereits eine vorherige Tumor-negative Biopsie hatten. Die Metaanalyse entsprechender Studien ergab eine Detektionsrate klinisch signifikanter Läsionen von 1,54 bei wiederholter Biopsie im Gegensatz zu einer Rate von 1,10 bei initialer Biopsie [146]. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass aufgrund methodischer Ungenauigkeiten und Unterschieden zwischen den Studien die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten sind. Generell ist die Aussage der Studien dadurch limitiert, dass es bislang keine allgemeine und angewandte Definition eines „klinisch signifikanten“ Prostatakarzinoms gibt. Entsprechend fallen die Interpretationen der Ergebnisse bereits in den Primärstudien unterschiedlich aus. Des Weiteren ist die sog. Standard-Biopsie kein sicherer Referenztest, da die Methode ungenau ist und die Anzahl der genommenen Stanzungen sich teils erheblich unterscheidet, ebenso wie auch bei der Fusionsbiopsie in den einzelnen Studien.

Zur Indikation der systematischen Biopsie siehe auch Empfehlung 3.7.

Technische Voraussetzungen für eine MRT-Untersuchung

Die Untersuchung muss am Hochfeldgerät bei 1,5 Tesla oder 3,0 Tesla durchgeführt werden, wobei eine ausreichend hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Bereich der Prostata gewährleistet werden muss. Hierfür ist je nach Gerätetyp und Gerätegeneration die Körper-Phased-Array-Spule alleine oder eine kombinierte Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule zu verwenden. Bei einer Signalstärke von 3,0 T ist eine Endorektal-Spule in der Regel nicht erforderlich. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, sollte bei Bedarf eine Reduktion der Darmperistaltik durch Applikation von Butylscopolamin oder Glucagon angestrebt werden.

Zu den Empfehlungen 4.7 und 4.8

Im Folgenden wird zum Einsatz funktioneller MRT-Techniken Stellung genommen. Sowohl zur **dynamisch kontrastverstärkten MRT (DCE-MRI)** als auch zur **diffusionsgewichteten MRT (DWI)** wurden im Vergleich zur Magnetresonanztomographie bisher nur wenige Studien identifiziert [140-142; 147]. Die bisher verfügbaren Studien zur

DCE-MRI und zur DWI haben überwiegend den Charakter von monozentrischen Pilotstudien und weisen unterschiedliche technische Anforderungen und Scoringkriterien auf. Einheitliche Standards können noch nicht definiert werden. Darüberhinaus liegen die Techniken DCE-MRI; DWI bzw. MRS häufig kombiniert vor. Daher ist es gegenwärtig noch nicht möglich, einheitliche Qualitätskriterien für die Untersuchung der Prostata mittels DCE-MRI oder DWI zu benennen oder bestimmte Vorgehensweisen bei der Auswertung der Untersuchungen zu empfehlen. Die DCE-MRI und die DWI erscheinen deshalb für die Anwendung in der Primärdiagnostik noch nicht geeignet.

Zur funktionellen Technik der **Magnetresonanzspektroskopie (MRS)** liegen die meisten Studien vor, darunter auch systematische Übersichtsarbeiten. Die über die Ergebnisse der MRT hinaus gehende Zusatzinformation der MR-Spektroskopie beruht auf der Darstellung verschiedener Stoffwechselprodukte der Prostata, insbesondere Zitrat, Cholin und Kreatin. Da es bei der in-vivo-MRS der Prostata nicht möglich ist, die Messergebnisse für einzelne Stoffwechselprodukte zu quantifizieren, hat es sich durchgesetzt, das Verhältnis der Integrationsflächen unter den Hüllkurven der Kennlinien von Cholin und Kreatin zusammen einerseits und Zitrat andererseits zu berechnen und hieraus Grenzwerte für die Unterscheidung von gesundem Prostatagewebe und Prostatakarzinomen zu ermitteln (siehe Qualitätsanforderungen an die MR-Spektroskopie).

Umbehr et al. 2009 schlossen in ihre systematische Übersichtsarbeit 31 Studien zur Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms ein [155]. Die Studienqualität ist insgesamt als mäßig zu bezeichnen. Jeweils mehr als die Hälfte der Studien waren nicht prospektiv geplant, wurden nicht verblindet ausgewertet und es lag keine Histologie aus der Prostataktomie vor. Oft fehlten auch Angaben zu den Studienpopulationen (z. B. in Bezug auf PSA-Wert und Tumorkategorie). Wegen mangelnder Bildqualität war in ca. einem Drittel der Studien ein Teil der Aufnahmen nicht beurteilbar und es konnte keine umfassende Beurteilung der Prostata vorgenommen werden.

In 18 Studien bei 1,5-T-MRT wurde eine endorektale Spule verwendet. Diese Studien wurden in eine Metaanalyse eingeschlossen. Die gepoolte Sensitivität für den Karzinomnachweis lag bei 82 % (95 % KI 59-94 %), die gepoolte Spezifität bei 88 % (58-95 %). Die Autoren stellten substantielle Unterschiede bei der Qualität der Bildbeurteilung fest.

Wang et al. 2008 schlossen zur gleichen Fragestellung nur prospektive Studien ein. Sie errechneten die gleiche Sensitivität von 82 % (73-89 %) bei schlechterer gepoolter Spezifität von 68 % (58-76 %) [156]. Seitz et al. 2009 führen in ihrem Review stark variierende Testgüteparameter auf [147].

In den angeführten Studien wurde mit zum Teil unterschiedlichen technischen Anforderungen und Auswertekriterien gearbeitet. Insbesondere bestehen zwischen verschiedenen Studien für die Auswertung der MRS voneinander abweichende Angaben zu Berechnungsverfahren und zugehörigen Grenzwerten für die Unterscheidung von gutartigem Prostata-Gewebe und Prostatakarzinomen. Im Folgenden wurden deshalb zur Vereinheitlichung Qualitätsanforderungen an die MR-Spektroskopie definiert.

Qualitätsanforderungen an die MR-Spektroskopie

Die MR-Spektroskopie der Prostata sollte als 3D-MR-Spektroskopie (synonym: CSI oder MRSI) bei einer Magnetfeldstärke (magnetischen Flußdichte) von mindestens 1,5 T unter Verwendung kommerziell erhältlicher und aufeinander abgestimmter Programme zur Messung („Sequenzen“) und zur Auswertung der Messergebnisse durchgeführt werden. Bei der Auswertung sollen die Integralfächen unter den Kennlinien der biochemischen Substanzen Cholin, Kreatin und Zitrat beachtet und zueinander ins Ver-

hältnis gesetzt werden. Unabhängig davon, ob das Verhältnis als (Cholin+Kreatin)/Zitrat oder als Zitrat/(Cholin+Kreatin) dargestellt wird, soll gelten, dass eine Abweichung vom Mittelwert des Verhältnisses in gesundem Prostatagewebe um mehr als zwei Standardabweichungen (bei (Cholin+Kreatin)/Zitrat nach oben, bei Zitrat/(Cholin+Kreatin) entsprechend nach unten) als „Stoffwechsellmuster wahrscheinlich maligne“, um mehr als drei Standardabweichungen als „Stoffwechsellmuster sicher maligne“ eingestuft werden sollte. Zur Orientierung für das Maß von zwei bzw. drei Standardabweichungen vom normalen Mittelwert wird auf die einschlägigen Untersuchungen von Kurhanewicz et al. (1996), Mueller-Lisse et al. (2001), Jung et al. (2004) und Futterer et al. (2007) (s.o.) verwiesen, bis die einschlägige Leitlinie der ESUR veröffentlicht ist.

Zu Empfehlung 4.9

Siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 4.15

4.2. Staging

Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden [157]. Die Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation liegt allen klinischen Studien zugrunde und wird analog von allen anderen verfügbaren Prostataleitlinien genutzt [99; 104; 158; 159]. 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 bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt [160]:

- 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 [159; 160]

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.

4.10	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

4.11	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonografie, MRT, PET/CT) erhalten.	
Level of Evidence 2 bis 3	Literatur: [161-164]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

4.12	Statement	neu 2011
Level of Evidence 4	Für Patienten mit intermediärem Risiko können aufgrund der mangelnden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Bildgebung im Rahmen des Stagings ausgesprochen werden.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

4.13	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem Gleason-Score von ≥ 8 oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme abhängig von der Fragestellung eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten.	
Level of Evidence 2++	Literatur: [165]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

4.14	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von > 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥ 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen sollen eine Skelettszintigraphie erhalten.	
Level of Evidence 2++	Literatur: [165-167]	
	Gesamtabstimmung: 84 %	

4.15	Empfehlung	modifiziert 2016
Empfehlungsgrad B	Die Rolle der PET Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden im Rahmen des primären Stagings ist unklar, sie sollte daher innerhalb kontrollierter klinischer Studien erfolgen.	
Level of Evidence 2+ bis 3	Literatur: [168-172]	
	Gesamtabstimmung: 79 %	

4.16	Konsensbasierte Empfehlung	2011
EK	Im Falle von unklaren szintigraphischen Befunden oder bei Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen soll eine weitere radiologische und gegebenenfalls neurologische Diagnostik veranlasst werden.	

4.17	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad 0	a. Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom sowie bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden.	
Empfehlungsgrad A	b. Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden.	
Level of Evidence 2+, 4	Expertenkonsens Literatur: [173-175]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

4.18	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad 0	Bei bestehendem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes PCa und geplanter Strahlentherapie kann zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie eine MRT durchgeführt werden, wenn dies zur exakten Definition des Zielvolumens notwendig ist.	
Level of Evidence 2++	Literatur: [176-180]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

4.19	Empfehlung	modifiziert 2016
Empfehlungsgrad 0	a. Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik (nach primär kurativer Therapie, s. Empfehlung 6.2 und 6.3) 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 A	b. Ein negatives PSMA-PET soll eine frühe Salvage-Therapie nicht verzögern.	
Level of Evidence 2+ bis 3 b: 4	a. Literatur: [181-186] b. Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a) 94 % b) 91 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 4.10

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 [187; 188], und die Testgüte der Kombination von TRUS und DRU nicht besser ist als für eines der beiden Verfahren (PPW ca. 50 %, [189; 190]), 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 [187; 191]. So zeigte z. B. Böni 1996 [187] bessere Testgüteparameter für die MRT (Endorektalspule) als für DRU oder TRUS [176; 192]. 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) [160]. Die Tumorausdehnung im Stanzpräparat und die Zahl der positiven Stenzen wird benötigt, um die Möglichkeit einer Active-Surveillance-Strategie prüfen zu können. Siehe hierzu auch Kapitel 4.3 „Pathomorphologische Untersuchungen“.

Zu den Empfehlungen 4.11-4.13

Metaanalysen von 2001 und 2002 [176; 192] 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 [193; 194]. 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 bildgebende Verfahren für das Staging: zum TRUS siehe Empfehlung 4.10, zum Stellenwert der CT-Untersuchung Empfehlung 4.13. Für die PET/CT wurden unter 4.15 und 4.19 gesonderte Empfehlungen formuliert.

Zu Empfehlung 4.11

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., [161]). Bei fünf Patienten erfolgte eine Upstaging auf cT3, bei zwei wurde die Strategie geändert (1,3 % der Gesamtgruppe). Weitere Serien [195-197] 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 [164] noch für die Unterscheidung in „indolente“ und „nicht-indolente“ Karzinome bei klinisch begrenzten Karzinomen [162] 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 4.12

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 aus-

gewiesen. 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 Schnittbilddergebnisses erfolgen.

Zu Empfehlung 4.13

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 [197] 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 [198] 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 Abuzallouf et al. (2004) [165] 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) [179] 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 5.7 „Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting“). Für die PET/CT weist der Review von Krause et al. 2011 [148] 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 4.14

Zur Evaluation der Skelett-Ganzkörperszintigraphie mit technetiummarkierten Phosphonaten wurde im Wesentlichen die Metaanalyse von Abuzallouf 2004 [165] 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 [165] – 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 [199].

Zu Empfehlung 4.15

Zur PET-Diagnostik sind mit PSMA-Derivaten weitere Liganden hinzugekommen, die bislang beim Primär-Staging in mehreren kleinen, prospektiven oder retrospektiven Studien mit mäßiger Qualität untersucht wurden [169-172]. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalysen [168] wurde ebenfalls identifiziert. Die Daten aus Primärstudien mit histologischer Verifikation der PSMA-PET-Ergebnisse deuten auf vergleichsweise hohe Spezifität und Sensitivität hin. Die Fallzahlen der Studien sind jedoch gering (n=30-130), sodass die Aussagekraft eingeschränkt bleibt. In einer retrospektiven Studie wird berichtet, dass bei Hochrisiko-Patienten auch in der Primärsituation die Ergebnisse von PSMA-PET-Untersuchungen einen deutlichen Einfluss auf das Therapie-Management hatten [186], allerdings ist unklar, ob Patienten von der Änderung des Therapieregimes auch hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte profitierten.

Da aus Sicht der Leitliniengruppe die Datenlage für eine verlässliche Beurteilung der PET-Hybrid-Bildgebung im Rahmen des primären Stagings bislang unzureichend ist, wird deren Einsatz nur in prospektiven vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten empfohlen, um so zukünftig bessere Entscheidungsgrundlagen zu schaffen.

Zu Empfehlung 4.16

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 4.17

Zur Prädiktion werden folgende Nomogramme empfohlen:

- Karzinomnachweis in der Biopsie bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom: Nomogramm von Chun et al. [175];
- organbegrenztetes Tumorwachstum: Nomogramm von Steuber et al [174];
- lymphogene Metastasierung: Nomogramm von Briganti et al. [173];
- Prognoseeinschätzung: Nomogramme von der Arbeitsgruppe um Kattan et al. [200-202].

Zu Empfehlung 4.18

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 [176-180].

Zu Empfehlung 4.19

Zum Einsatz von PSMA-PET bei der Rezidivdiagnostik wurden drei Arbeiten identifiziert: eine Studie mit systematischer histologischer Kontrolle und CT als Vergleichsdiagnostik, in drei Studien wurde der PSMA-spezifische Tracer mit Cholin-basierter PET-Diagnostik verglichen. Im Vergleich zur CT [172] war die Sensitivität bei Einsatz des PSMA-Tracers in der prospektiven Studie (249 Lymphknoten) um 18% höher (83% versus 65%), die Spezifität war identisch (63%). Bei den PET-Tracer-vergleichenden Studien war die mittels Pathohistologie überprüfte Sensitivität in der größeren, retrospektiven Studie (308 Lymphknoten nach PSMA-PET, 378 Lymphknoten nach Fluorethylcholin-PET [181]) 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 [184]. Die prospektive Studie [183] mit 38 Patienten führte keine systematische histologische Kontrolle durch, vergleicht jedoch die Detektionsraten der beiden Tracer 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 [168], die bei biochemischem Rezidiv und PSA-Werten zwischen 0,2 und 1 ng/ml 58% positive PSMA-PET-Scans berichtet. Eine der

Primärstudien [183] berichtet außerdem, dass bei 63% der Patienten der Therapieplan nach der PET-Diagnostik geändert wurde, bei 54% ausschließlich aufgrund der PSMA-Ergebnisse. Drei weitere Studien [182; 185; 186] berichten retrospektiv die Veränderung der Therapieplanung nach PSMA-PET-Untersuchungen. Bei 28,6% bis 53,7% der Patienten im jeweiligen Kollektiv wurde der Behandlungsplan geändert, beispielsweise sank die Anzahl der Patienten mit ausschließlich aktiver Beobachtung um zwei Drittel, während eine Behandlung wegen Oligometastasen etwa viermal häufiger indiziert war [186]. Sofern für einen Patienten verschiedene Behandlungsoptionen infrage kommen, die von einer solchen Rezidivdiagnostik abhängig sind, kann daher eine PSMA-PET durchgeführt werden. 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.

Gemäß Empfehlung 6.10 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.

4.3. Pathomorphologische Untersuchungen

Das folgende Kapitel orientiert sich an den Empfehlungen des College of American Pathologists [203], der WHO/UICC [204], des Royal College of Pathologists (RCPath, UK) [205], der Internationalen Gesellschaft für Uropathologie (ISUP) [206-212] sowie des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie [213].

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).

4.3.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom

4.20	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollen folgende drei Parameter berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Gleason-Grading (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung 4.29); • TNM-Kategorie (entsprechend der TNM-Klassifikation der aktuellen Auflage); • chirurgische Resektionsränder des Karzinoms. 	
Level of Evidence 4	Literatur : [212; 214] Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: 98 %		

4.21	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad A	Für die Abschätzung der Prognose sollen in der Routineversorgung keine über die Pathomorphologie hinausgehenden weiterführenden Untersuchungen (Molekularbiologie, Immunhistochemie, Zytometrie) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: 97 %		

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 4.20 und 4.21

Für die Prognose des Prostatakarzinoms haben sich der Gleason-Score [215; 216], die TNM-Kategorie sowie der R-Status des Karzinoms als primär klinisch relevant erwiesen [203; 217-221]. 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 [222].

4.3.2. Allgemeine Grundsätze

4.3.2.1. Erforderliche klinische Angaben und Entnahme von Gewebeproben

4.22	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	<ul style="list-style-type: none"> • Dem Pathologen sollen folgende Angaben übermittelt werden: Patientendaten, Art der Entnahme (z. B. Stanzbiopsie, radikale Prostatektomie, transurethrale Resektion, Enukleation), Entnahmelokalisation der Gewebeproben sowie weitere relevante klinische Informationen (PSA-Werte, Ergebnisse der digitalen-rektalen Untersuchung und bildgebender Verfahren, vorausgegangene konservative Behandlung). • Das Prostatektomiepräparat soll ohne vorherige Gewebsentnahme an den Pathologen übersandt werden, um Artdiagnose des Tumors, Bestimmung der pT-Kategorie und Beurteilung des Resektionsrands nicht zu beeinträchtigen. • Für Gewebsentnahmen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen siehe Empfehlung 4.40. • Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen vierprozentiger wässriger Formaldehydlösung (gepuffert) erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1). 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Hintergrundinformation

Zu Empfehlung 4.22

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 beigefügt werden.

4.3.2.2. Histopathologische Karzinomdiagnose und Differentialdiagnose

4.23	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad 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"> Sind nur zwei der genannten Kriterien vorhanden, sollte die Diagnose atypischer Drüsen bzw. einer so genannten atypischen mikroglandulären Proliferation („atypical small acinar proliferation – ASAP“) oder „atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“ gestellt werden. Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen sollten in unklaren Fällen geeignete immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [114; 223-228]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

4.24	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad A	In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benignen oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

4.25	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

4.26	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Das gewöhnliche Prostatakarzinom und seine Varianten sollen gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation unterteilt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [229]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

4.27	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [111; 113; 115; 224; 230; 231]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

4.28	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

Hintergrundinformationen

Zu den Empfehlungen 4.23-4.28

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 [225-228].
- 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 [232].
- PSA, Prostein, NKX3.1, ERG, SPP, Androgenrezeptor: Nachweis der Herkunft aus der Prostata [222; 233-235].
- 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 2004 führt weiterhin seltene und besonders differenzierte Prostatakarzinome (z. B. Prostatakarzinom mit zahlreichen endokrinen Zellen, pseudohyperplastisches, atrophes, xanthomatöses, muzinöses, duktales, siegelringzelliges und sarkomatoides Karzinom, Basalzellkarzinom, Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinom, gut differenzierter neuroendokriner Tumor = Karzinoid, schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom = kleinzelliges Karzinom) sowie gutartige und atypische Läsionen auf, die von Prostatakarzinomen abgegrenzt werden müssen (prostatistische intraepitheliale Neoplasie – „PIN“, adenomatöse, cribriforme, postatrophe Hyperplasie, sklerosierende Adenose, nephrogenes Adenom, Verumontanum-Drüsen-Hyperplasie, Samenblasenepithel, Cowper-Drüsen etc.).

- Weitere empfohlene immunhistochemische Marker zur Diagnose und Differentialdiagnose dieser Läsionen sind Chromogranin, Synaptophysin, S100 und Aktin.

Bei Patienten mit der Diagnose „ASAP“ wird die Rate an invasiven Karzinomen bei bioptischer Kontrolle mit 42-48 % angegeben [111; 112]. 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 [236; 237]. 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 [115; 224; 230; 231]. 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 [114]. Die Reduktion der invasiven Karzinome bei Rebiopsie in jüngerer Zeit wird auf die höhere Zahl entnommener Gewebeprobe bei der Erstbiopsie zurückgeführt. Bei ausgedehnter High-Grade-PIN (Nachweis in mind. vier Gewebeprobe) erhöht sich jedoch das Risiko (Angabe aus einer retrospektiven Fallserie) auf 39 %, so dass in diesem Fall ebenfalls eine Rebiopsie empfohlen wird [115].

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

4.3.2.3. Grading

4.29	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason Scores nach ISUP 2005 erfolgen. Ist eine interpretierende Wertung im Sinne einer Übertragung in 3 Grade erwünscht, soll folgende Einteilung angewandt werden: G1 ≤ GS6, G2 = GS7, G3 ≥ GS8.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [212; 238]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

4.30	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad A	Zusätzlich zur Unterklassifikation des pT2 Karzinoms soll ein Maß für die Tumorgöße angegeben werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Hintergrundinformation

Zu den Empfehlungen 4.29 und 4.30

Für das Grading des gewöhnlichen Prostatakarzinoms hat sich weltweit das Gleason-Grading (Gleason-Score) entsprechend der Konsensuskonferenz der ISUP von 2005 durchgesetzt, das inzwischen nach einer überarbeiteten Version angewandt wird [239].

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

Mit der auch in Deutschland zunehmend kompetenteren Anwendung des Gleason Gradings auch an kleinen Tumorherden in Biopsien sinkt die Bedeutung alternativer Gradierungssysteme weiter. Um eine weitergehende Angleichung an internationale Standards zu erreichen, ist dieser Trend zu begrüßen. Die klassische Trichotomisierung des Gradings nach WHO (G1, G2, G3/G4) wurde in der WHO 2004-Empfehlung durch Gruppierung des Gleason Scores (GS) abgebildet (G1 = GS 2-4, G2 = GS 5-6, G3 = GS 7-10) [240]. Diese Einteilung führt *in praxi* zu einer klinisch wenig hilfreichen Dichotomisierung in wenige G2 und viele G3-Tumoren. Die aktuellste Überarbeitung der 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC trägt diesem Schwachpunkt Rechnung und gruppiert jetzt neu wie folgt: G1 = GS 2-6, G2 = GS7, G3 = GS 8-10 [238].

Obwohl die pT2-Unterkategorisierung von der UICC empfohlen wird, gibt es keine Evidenz für die prognostische Bedeutung derselben. Auch die prognostische Wertigkeit des Tumorumens in pT2 Tumoren ist noch nicht abschließend geklärt [241]. Bis dahin ist empfohlen, ein metrisches Maß für die Tumorgöße anzugeben (z.B. Tumorumen, maximaler Durchmesser des Indextumors, Ratio positiver Blöcke (bezogen auf Gesamtzahl der Blöcke der transversalen Scheiben), prozentualer Tumorbefall) [242; 243].

4.3.3. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate

4.3.3.1. Stanzbiopsie

4.31	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	<ul style="list-style-type: none"> Jede Gewebeprobe soll eindeutig einer Lokalisation zuzuordnen sein. Vom Pathologen sollen Anzahl und Länge der Gewebeproben bestimmt werden. Die Stanzzylinder sollen flach und in der gesamten Länge eingebettet und in Stufenschnitten aufgearbeitet werden (mindestens fünf Schnittstufen pro Paraffinblock). 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [244; 245]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

4.32	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	<p>Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben. • Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche/Gesamtstanzzyylinderfläche. • Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“. Angabe des Gesamt-Gleason-Scores. • Lymphgefäß- (L) und Venen- (V) Invasion (L0 oder L1, V0 oder V1). • Perineurale Infiltration (Pn0 oder Pn1), • wenn beurteilbar, sollen eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum (cT3a) und eine Samenblaseninfiltration (cT3b) angegeben werden. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [246-250]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

4.33	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

4.34	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	Nach hormonablativer Therapie (LHRH-Analoga, Antiandrogene) oder Bestrahlung kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [251]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

Hintergrundinformation

Zu Empfehlung 4.31

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 [246], (siehe Kapitel 3.2 „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 3.2 „Stanzbiopsie der Prostata“.

Zu den Empfehlungen 4.32 – 4.34

Die Angaben bei positivem Karzinomnachweis umfassen die Tumorausdehnung in jeder einzelnen Stanzbiopsie, entweder prozentual oder durch Angabe der absoluten Länge (mm), die Information zu kontinuierlicher (keine tumorfreie Brücke >1 mm) oder diskontinuierlicher Infiltration, die Angabe des Gleason Scores zu jeder einzelnen positiven Biopsie in der Diagnose und die prozentualen Anteile der Gleasonmuster.

Zeichen der Regression des Prostatakarzinoms nach hormonablativer Therapie oder Bestrahlung umfassen Zytoplasmavakuolisierung und Kernpyknosen [252-254]. 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 [251] erarbeitet. Es existiert aber kein internationaler Standard für ein Regressionsgrading des Prostatakarzinoms.

4.3.3.2. Präparat aus radikaler Prostatektomie

4.35	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Prostatektomiepräparate sollen in drei Dimensionen (mm) ausgemessen werden. • Zur Bestimmung des minimalen Randsaums soll das Präparat ventral und dorsal verschiedenfarbig mit Tusche markiert werden. • Vesikale und apikale Absetzungsflächen sollen ebenfalls mit Tusche markiert werden. Beide Flächen sollen in Form 3-5 mm dicker Scheiben im rechten Winkel zur Urethra abgetrennt werden. • Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und komplett eingebettet werden. • Die Absetzungsränder beider Samenleiter und beide Samenblasen sollen seitgetrennt eingebettet werden. • Das Prostatektomiepräparat soll in der transversalen Ebene in 3-5 mm dicke Scheiben lamelliert und komplett eingebettet werden (Großflächenschnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln) 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

4.36	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden: <ul style="list-style-type: none"> • Angabe der Karzinomlokalisierung und der semiquantitativ geschätzten Tumorausdehnung (% des befallenen Parenchyms). • Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie). • Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung der Kategorie pT3a (Kapselüberschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. [217] in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (= höheres Ausmaß der Penetration). • Angabe zum chirurgischen Resektionsrand. Bei freiem Randsaum soll der minimale Randabstand in mm angegeben werden. • Bei R1-Status (= positiver Residualtumor) aufgrund eines nicht tumorfreien Randsaums sollen der Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, 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. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	GesamtAbstimmung: 77 %	

Hintergrundinformationen

Zu den Empfehlungen 4.35 und 4.36

Anatomische Grundlage für Beschreibungen und Beurteilungen der Prostata ist das anatomische Prostatamodell nach McNeal [255; 256] 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 extraprostatatischen 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 [203; 217] und des häufigen Vorkommens multifokaler Prostatakarzinome [257-259] sollen radikale Prostatektomiepräparate komplett eingebettet werden [260]. 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.
- 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 [261] 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 [262; 263].

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

4.37	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 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 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [264; 265]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

4.38	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 ein Gleason-Grading durchgeführt, die T-Kategorie (T1a, T1b) festgelegt sowie weitere Parameter zum Prostatakarzinom angegeben werden (siehe Gewebeproben aus der Stanzbiopsie).	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von:[266]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Hintergrundinformation

Zu den Empfehlungen 4.37-4.38

Im transurethralen Resektionsmaterial oder der enukleierten nodulären Hyperplasie wird ein inzidentes Prostatakarzinom in 8,6- bis 15 % gefunden [264; 266; 267]. Dabei hängt die Häufigkeit inzidenter Karzinome von der Vollständigkeit der Aufarbeitung des Materials ab [264; 265]. 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 [266].

4.3.3.4. Regionale Lymphadenektomie

4.39	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 4.39

Der Lymphadenektomie kommt bei der Ermittlung der Tumorausdehnung ein wesentlicher Stellenwert zu (siehe Kapitel 5.4.4 „Lymphadenektomie“). Dementsprechend sind alle makroskopisch präparierbaren Lymphknoten vollständig einzubetten und zu untersuchen [268]. 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 [207; 269; 270].

4.3.4. Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben

4.40	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Gewebsentnahme für wissenschaftliche oder andere Untersuchungen soll nur nach Einverständnis des aufgeklärten Patienten und Vorliegen eines positiven Ethikvotums durchgeführt werden. • Gewebeproben sollen vom Urologen oder vom Pathologen in gegenseitiger Absprache entnommen werden. Entnahme und Lokalisation der Gewebeproben sollen auf dem Einsendeschein dokumentiert werden. • Von allen asservierten Proben soll ein konventionell gefärbter (HE) Schnitt als Kontrolle diagnostisch ausgewertet werden. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [271; 272]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

Hintergrundinformation

Zu Empfehlung 4.40

Da Klassifizierung, Grading, eine korrekte TNM-Klassifikation sowie der R-Status des Tumors wesentliche prognostische Aussagen beinhalten, soll der Pathologe in Gewebsentnahmen 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.

5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

5.1. Therapieplanung und Aufklärung

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2014
EK	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 5.8 aufgeführt	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.2	Statement	neu 2014
Level of Evidence 4	Aktive Überwachung (Active Surveillance) erfordert eine besonders intensive ärztliche Beratung und Begleitung.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

5.3	Statement	modifiziert 2014
Level of Evidence 4	Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgendeprivation sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenpräferenz; • eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten; • Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko. 	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

5.4	Empfehlung	2014
Empfehlungsgrad A	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 1+	Literatur: [70; 273; 274]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

5.5	Empfehlung	2014
Empfehlungsgrad 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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

5.6	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

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 5.1

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 5.4 und 5.7.

Zu Statement 5.2

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 [275]. 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 [276; 276]. 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 [277], 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) [278]. 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. [279]). Von den Männern werden die Partnerinnen als wichtigste Unterstützungsquelle genannt (Vgl. auch van den Bergh et al. [280; 281]).

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 [282]. 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 [283; 284]. 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 [278; 284; 285]. Im Zeitverlauf zeigt sich aber auch, dass ein sehr großer Einfluss des Arztes bei der Ent-

scheidung negativ sein kann [284]. 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 [286]. Daten aus Querschnittsstudien/Fall-Kontrollstudien zeigen keine schlechtere Lebensqualität von Patienten mit Aktiver Überwachung im Vergleich zu Patienten mit Strahlentherapie und oder hormonablativer Therapie [287; 288]. Prospektiv vergleichende Daten liegen nicht vor.

Zu Empfehlung 5.3

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. [274] waren über 70 % dieser Patienten der T2-Kategorie zugeordnet, Gleason ≤ 7 , normaler Knochen-Scan, Alter < 75 Jahre, nur in einer Studie < 85 Jahre. Als Indikator einer Behandlung gilt der symptomatische Progress [289]. Da Gleason ≤ 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 [273].

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 [160] stehen validierte Nomogramme zur Verfügung, die zur Abschätzung des Progressionsrisikos herangezogen werden können (siehe Kapitel 4. „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) [273]. 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 [290]. 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 5.4.

Zu Empfehlung 5.4

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 [70; 273]. Dieser geringen Überlegenheit steht das Risiko einer Übertherapie (siehe auch Hintergrundinformationen zu Kapitel 5.2) 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 [291]. 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 [292]. 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 [158; 292-294]. Kurzfristige Ergebnisse zur Sexualfunktion auch unter Aktiver Überwachung von van den Bergh [295] 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 [296] 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 [99; 158; 293; 294; 297]. 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 [298]. 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 [299; 300]. 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 [301-303] 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 [304]. 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 [305]. 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 5.5

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 [99; 158; 159]. 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 (perkutaner Strahlentherapie, LDR-Brachytherapie) oder sogar Fallserienvergleiche (HDR-Brachytherapie). Bei einer Bewertung des RCT von Bill-Axelsson et al. [306] 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 (perkutaner 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 [274; 307], 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) aus-

gesprächen. Eine doppelte Aufklärung wird jedoch ausdrücklich als wünschenswert angesehen.

Zu Empfehlung 5.6

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 [68; 104; 159]. Lediglich die Leitlinie der EAU nennt als Entscheidungshilfen für eine Prostatabiopsie den Charlson-Score und ASA-Klassifikation [68]. Orientiert an dieser Empfehlung wurden beide Klassifikationen in die S3-Leitlinie aufgenommen.

Tabelle 5: Gewicht der zum Charlson-Score [308] 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

Krankheitsbild	Gewicht (Punkte)
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 [309; 310]. Sie sind einfach anwendbar, weitverbreitet und bewerten zumindest teilweise unterschiedliche Aspekte des Gesundheitszustandes: der Charlson-Score [308] eine Liste von Begleiterkrankungen unterschiedlichen prognostischen Gewichtes (Tabelle 5) und die ASA-Klassifikation [311] die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes mit Fokus auf das perioperative Risiko (Tabelle 6).

Tabelle 6: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) [311]

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 % [312]. 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 [68].

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 [309]. 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 [313]. 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 [314]. 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 [315; 316].

5.2. Aktive Überwachung (Active Surveillance)

5.7	Empfehlung	2014
Empfehlungsgrad A	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 5.8)	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

5.8	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung sollen folgende Parameter sein: <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; • Gleason-Score ≤ 6; • cT1 und cT2a; • Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen • ≤ 50 % Tumor pro Stanze. 	
Empfehlungsgrad B	b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte die Aktive Überwachung im Rahmen von Studien geprüft werden	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [317-319]	
	Gesamtabstimmung: 83 %	

5.9	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	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 6-monatlich zu untersuchen. Eine Rebiopsie soll erfolgen.	
Empfehlungsgrad B	b. Sie sollte nach 6 Monaten durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad A	c. Biopsien sollen danach in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate vorgenommen werden, später bei stabilem Befund alle drei Jahre.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 79 %	

5.10	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

5.11	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	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 3	Literatur: [320-323]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

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 [324].

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 % [325]. Die Problematik der Überdiagnostik und Übertherapie muss deshalb verstärkt diskutiert und berücksichtigt werden [326].

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; 248; 327-351];“, [352]. Mit Ausnahme einer Publikation [352] basieren alle Definitionen auf der Arbeit von Stamey et al. von 1993 [349], 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) [353], 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 7: 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
Al Otaibi, 2008 [354] n = 92 Prospektive Fallserie	6,33 Jahre	67 Jahre mittl. A. ≤ cT2a	100 %	97,8 %	36 % (34) 31 % Anteil def. Therapie 2,2 % Knochenmetastasen
Khatami A. et al. 2007 [355] n = 270 prospektive Subgruppe aus RCT	Mittl. 63 Monate	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
Klotz L. et al. 2010 [319] 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 Ü nach Therapie 53 %
Shappley W.V. et al. 2009 [356] 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 Person-jahre	n.a. Anteil def. Therapie 49 % Anteil Metastasen 5,8 %

Autor, Jahr, n	Med./ Follow up	Tumorcharakteristika	Tumorspezifisches Überleben	Gesamtüberleben	Anteil Progression
Sugimoto M. et al. 2010 [357] n=134 prospektive Fallserie	61 Monate	69,3 Jahre mittl. A. cT1 cN0M0 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 [322]. Das gilt insbesondere für ältere Patienten (> 65 Jahre). Das tumorspezifische Überleben der Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils ohne definitive Intervention ist sehr hoch [70; 321].

Unter „Watchful Waiting“ wird beim Prostatakarzinom eine langfristige Beobachtung mit verzögerter palliative und symptomorientierte Therapie verstanden [68] (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 [289]. Die im Falle einer Progression angestrebte Therapie ist kurativ intendiert [68]. 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 [70; 273]. 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 unbedeutenden 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 7 und Evidenztabelle zur Leitlinie). Alle Studien weisen konsistent hohe tumorspezifische Überlebensraten auf (siehe Tabelle 7). 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) [70], 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 prostatakarzinom-spezifische 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 [358; 359]).

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 [359]. 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 sozioökonomischer 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 5.7

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 [360-365]. Die unerwünschten Nebenwirkungen werden im Hintergrundtext zu Empfehlung 5.4 diskutiert.

Die vorliegenden spezifischen Studiendaten aus Fallserien zeigen Gesamtüberlebensraten nach im Median fünf bis acht Jahren von 98,2-78,6 %. Das tumorspezifische Überleben liegt bei 100-97,6 %. In dem Review von Dall'Era [366] wurden aufgrund der Einschlusskriterien sieben laufende Studien zu Aktiver Überwachung berücksichtigt. Das Alter der Studienpopulationen beträgt im Median zwischen 62 bis 70,3 Jahren (3.692 Patienten), der Beobachtungszeitraum im Median 1,8 bis 6,8 Jahre. Es zeigt sich in der Betrachtung aller sieben eingeschlossenen Studien eine tumorspezifische Mortalität von 0 bis 1 %. Die Gesamtmortalität liegt bei einer Studie [319] nach 6,8 Jahren bei 21,4 %. In drei Studien wird der Anteil der behandelten Patienten zum Zeitpunkt nach zwei Jahren mit 19 bis 22 % angegeben.

Für die Kurz- und Langzeitergebnisse führt der NIH-Report [367] bei ausschließlicher Berücksichtigung randomisierter Studien mit Watchful Waiting als Vergleichsarm zur Operation als indirekte Evidenz für die Aktive Überwachung die Scandinavian Prostate Cancer Group 4 Studie (SPCG-4) und die PIVOT-Studie an. Aus der indirekten Evidenz der Daten von Bill-Axelson 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 [70]. Von dem Expertengremium des NIH-Report werden keine weiteren RCT's 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 [367].

Populationsbezogene Daten aus Schweden (National Prostate Cancer Register in Schweden [368]) zeigen ein kumulatives Risiko für prostatakarzinombedingten Tod bei nichtkurativer Behandlung nach 15 Jahren von 8,9 %. 29 % der Männer mit low risk-Tumoren starben an anderer Ursache.

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

Zu Empfehlung 5.8

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 [317-319]: 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 [366] 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 [369] und in der EAU-LL [68]. Eine Übersicht über die Kriterien für Aktive Überwachung aus elf Studien enthält Tabelle 3 des AHRQ-Berichts [274].

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 [370]. Diese Diskussion aufgreifend, wurden die dazu vorhandenen Studien als Hinweise, nicht jedoch als abschließend validierte Evidenz eingeschätzt. Beispielhaft sei hier die Arbeit von Ross et al. [371] 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 ≤ 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 Stanzungen wird von der Leitliniengruppe als relativ restriktiv gewertet, wenn nicht grundsätzlich 10-12 Stanzungen durchgeführt werden (d. h. bei > 12 Stanzungen). Alternativ wurde deshalb in Anlehnung an das Protokoll der PREFERE-Studie [372] 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 Stanzungen als akzeptabel eingeschätzt, wenn die übrigen Kriterien für low risk sprachen, da keine erhöhte Rate negativer pathologischer Befunde festgestellt wurde [373].

Weitere in den Serien verwendete Kriterien (u. a. PSA-Velocity, PSA-Density) werden noch nicht als ausreichend prospektiv untersucht angesehen, um empfohlen zu werden [374-376]. 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 Tumore < 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 [104; 159; 377]. Im NIH-Report wird für diese Gruppe Forschungsbedarf festgestellt [367]. Die Erweiterung der Einschlusskriterien auf Gleason 3+4 (7a) entsprechend des Protokolls der PREFERE-Studie [372] wird von einigen Leitlinienmitgliedern befürwortet. Rationale hierfür ist, neben den Daten aus Serien, die Einschätzung, dass durch die Reklassifizierung des Gleason Scores (ISUP 2005 [212]) 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 [319].

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 [378].

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 [273].

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 7).

Zu Empfehlung 5.9

Die bei Aktiver Überwachung eingehaltenen Kontrollintervalle und Untersuchungen variieren in der Literatur [318]. 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 [366]). Der Anteil aktiver Therapien auf Wunsch der Patienten beträgt in den vorliegenden Studien 8 bis 17 % [319; 357; 379-381].

Es ist unklar, ob die Veränderungen der Histologie im Verlauf auf ein Tumorwachstum, eine Entdifferenzierung oder eine Fehleinschätzung der Erstbiopsie beruhen. Deshalb sollte eine Zweitbiopsie nach sechs Monaten durchgeführt werden, um den Erstbefund zu kontrollieren. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad wurde gewählt, da für die unterschiedlichen Zeitintervalle keine hochwertigen direkten Vergleichsstudien vorliegen. Nur in einer der 16 Kohorten unter Aktiver Überwachung, die im AHRQ-Report eingeschlossen wurden, ist eine Rebiopsie nach sechs Monaten Teil des Protokolls [274]. In der Rebiopsie innerhalb von sechs Monaten wird mehr Sicherheit als im PSA-Verlauf gesehen [382]. Eine konfirmatorische Biopsie führte bei 19 von 60 Patienten (31,7 %) mit Aktiver Überwachung zum Ausschluss (Upgrading 73,7 %, Zunahme des Tumorumfanges 21,1 %) [383].

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 [366]. 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. [319]. In einer Studie von Bul et al. mussten bereits nach einem Jahr 21,5 % der Tumore höher gestuft werden [369]. Diese Ergebnisse deuten auf eine unzureichende Erstbiopsie hin. Daher wird es – auch ohne belegende Studiendaten – als sinnvoll erachtet, eine frühe Kontrollbiopsie nach sechs Monaten durchzuführen (siehe auch [384]).

Zu Empfehlung 5.10

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 [317; 319; 355]. Bei kurzer Nachbeobachtungszeit

konnte dieser Nachweis in den Arbeiten von Ross [385] und Kakehi nicht erbracht werden. Bereits eine Verdopplungszeit des PSA-Wertes von weniger als zwölf Jahren kann eine Progression signalisieren [386]; liegt sie unter 1,5 Jahren, wird der Tumor bei der Hälfte der Patienten innerhalb von sechs Monaten progredient [323].

Klotz et al. 2010 [319] 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 ≥ 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 [387]. Weitere Marker (PCa3, fPSA/PSA-Ratio) wurden hinsichtlich ihrer Eignung als Marker für eine aktive Therapie noch nicht ausgewertet.

Zu Empfehlung 5.11

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 ≤ 7 betragen [321-323]. Für den Zeitpunkt der verzögerten palliativen Intervention spielen nur die Tumorsymptome eine Rolle [289].

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 5.6).

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 [388]

5.3. Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

5.3.1. Radikale Prostatektomie

5.12	Statement	2011
Level of Evidence 1+	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	
	Literatur: [70; 104; 159; 306; 389; 390]	
	Gesamtabstimmung: 90 %.	

5.13	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad A	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 prostatakarzinom-spezifische Mortalität und die Gesamtmortalität gegenüber „Watchful Waiting“ senkt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [70; 159; 159; 306]	
	Gesamtabstimmung: 91 %.	

5.14	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad 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 2+	Literatur: [391]	
	Gesamtabstimmung: 97 %.	

5.15	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence 2+ , für Exstirpation der Prostata 4 für 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: [391] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %.	

5.16	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	Patienten sollen über die Möglichkeit und Grenzen einer potenterhaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence 4	Literatur: [389] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %.	

5.17	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	a. Die radikale Prostatektomie soll nur unter Leitung eines erfahrenen Operateurs durchgeführt werden.	
Statement	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 2++ b) 4	Literatur: [392; 393] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %.	

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 [394]).

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 [392; 394].

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 Lymphknotendisektion erfolgen soll b.) große Prostatae müssen gelegentlich intrakorporal geteilt werden, um sie entfernen zu können [4] c.) eine erhöhte Rate an Stuhlinkontinenz (Übersicht bei [395]).

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 [394].

Vergleichende Studien liefern Hinweise darauf, dass Potenz- und Kontinenzergebnisse beim rein laparoskopischen Vorgehen möglicherweise schlechter sind als bei der retropubischen bzw. perinealen Prostatektomie [396; 397]. 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 [398].

Morbidität und Mortalität sind nach der EAU-Leitlinie 2011 zusammengefasst [389].

Tabelle 8: 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 5.12 und Empfehlung 5.13

In einer prospektiven, randomisierten Studie [70; 306; 390] 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 [70]. 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 [70].

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. Die radikale Prostatektomie ist das einzige therapeutische Verfahren beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, dessen Effektivität im randomisierten kontrollierten Vergleich mit einer palliativen Strategie gezeigt wurde.

Kohortenstudien zum Vergleich der Therapiealternativen (RPE, EBRT, Brachytherapie, AS) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom [399-404] ergeben Hinweise zur Unter- oder Überlegenheit einzelnen Therapieoptionen (teilweise nur bei bestimmten Subgruppen). Für den Beleg der Unter- oder Überlegenheit der verschiedenen Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind diese Studien nicht geeignet. Neben den spezifischen methodischen Limitationen der jeweiligen Studien (siehe hierzu die Evidenztabelle zur Leitlinie) kann im Rahmen dieses Studiendesigns (selbst bei Adjustierung der bekannten Effektmodifikatoren) nicht ausgeschlossen werden, dass klinische und soziodemographische Unterschiede der Therapiekohorten die Ergebnisse verzerrt haben.

Zu Empfehlungen 5.14 und Statement 5.15

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 [391]. 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 [396]. Die in dieser Studie erreichten funktionellen Ergebnisse entsprechen allerdings nicht mehr dem Standard in aktuell publizierten Kohortenstudien [405; 406].

Zu Empfehlung 5.16

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 potenterhaltenden (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 potenterhaltendes 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 ≥ 7 auf der ipsilateralen Seite [389].

Zu Empfehlung 5.17

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 [392; 393; 407; 408].

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.

5.3.2. Perkutane Strahlentherapie

5.18	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence 2+	Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	
	Literatur: [409-413]	
	Gesamtabstimmung: 97 %.	
5.19	Statement	2011
Level of Evidence 1+	Durch die 3D-konformale Strahlentherapie ist eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle möglich. Die Dosiserhöhung ist mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden.	
	Literatur: [411-417]	
	Gesamtabstimmung: 98 %.	
5.20	Empfehlung	modifiziert 2016
Empfehlungsgrad A	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 1++	Literatur: [409; 412; 414; 416; 418-424]	
	Gesamtabstimmung: 100 %.	
5.21	Statement	neu 2016
Statement	Der Stellenwert der moderat hypofraktionierten Strahlentherapie ist trotz zahlreicher abgeschlossener Phase-III-Studien nicht abschließend geklärt, da insgesamt keine ausreichend langen Nachbeobachtungszeiten vorliegen.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [425-430]	
	Gesamtabstimmung: 95 %.	

5.22	Empfehlung	neu 2016
Empfehlungsgrad 0	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.	
A	b. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei jeder Bestrahlung mit IGRT erfolgen.	
A	c. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie in der postoperativen Situation (adjuvante und Salvage-RT) soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	
A	d. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflussgebiete soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	
A	e. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom nicht eingesetzt werden.	
A	f. Die extreme Hypofraktionierung soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.	
Level of Evidence a: 1+ b bis f: 4	a. Literatur: [425-430] b. Expertenkonsens c. Expertenkonsens auf der Basis von: [431; 432] d. Expertenkonsens e. Expertenkonsens f. Expertenkonsens auf der Basis von: [433]	
Gesamtabstimmung: a) 92 % b) 98 % c) 94 % d) 95 % e) 85 % f) 98%		

5.23	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad A	a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-)und/oder adjuvante hormonablative Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.	
Statement	b. Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer 6-monatigen (neo-) und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie als auch bei einer zwei bis drei Jahre dauernden hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt.	
Empfehlungsgrad B	c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell getroffen werden (in Abhängigkeit z. B. von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung)	
Level of Evidence a und b: 1+ c: 4	Literatur: Neoadjuvant: [434; 435] neoadjuvant und adjuvant: [436-441]	
	Gesamtabstimmung: a) 93 % b) 90 % c) 91 %.	

5.24	Statement	neu 2011
Level of Evidence 4	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: [442-444]	
	Gesamtabstimmung: 91 %.	

5.25	Statement	neu 2011
Level of Evidence 4	Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutane und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist nicht belegt.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [416; 445-450]	
	Gesamtabstimmung: 88 %.	

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 [159; 160]):

- 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 5.18

In der retrospektiven Kohortenstudie von Kupelian et al. zeigten sich hinsichtlich des „biochemisch rezidivfreien“ Überlebens über fünf bzw. sieben Jahre keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiemodalitäten Radikale Prostatektomie, Perkutane Strahlentherapie ≥ 72 Gy, Low-Dose-Rate-Brachytherapie und Low-Dose-Rate-Brachytherapie + perkutane Strahlentherapie [409]. Die Gruppe der Patienten, die mit einer Dosis < 72 Gy bestrahlt wurden, wies dagegen eine deutlich höhere Rate an Patienten mit biochemischem Rezidiv auf (nach fünf Jahren 49 % versus 19 % bei Gesamtdosen ≥ 72 Gy).

Andere Kohortenstudien zum Vergleich der Therapiealternativen (RPE, EBRT, Brachytherapie, AS) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom [399-404] ergeben Hinweise zur Unter- oder Überlegenheit einzelnen Therapieoptionen (teilweise nur bei bestimmten Subgruppen). Für den Beleg der Unter- oder Überlegenheit der verschiedenen Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind diese Studien nicht geeignet. Neben den spezifischen methodischen Limitationen der jeweiligen Studien (siehe hierzu die Evidenztabelle zur Leitlinie) kann im Rahmen dieses Studiendesigns (selbst bei Adjustierung der bekannter Effektmodifikatoren) nicht ausgeschlossen werden, dass klinische und soziodemographische Unterschiede der Therapiekohorten die Ergebnisse verzerrt haben.

Randomisierte Studien mit dem Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben oder Gesamtüberleben liegen zum Vergleich der Primärtherapien nicht vor [410].

Zu den unerwünschten Wirkungen und Folgen der Primärtherapien siehe Hintergrundtext Empfehlung 5.4.

Die randomisierte prospektive Studie einer „3D-konformalen Strahlentherapie“ versus der konventionellen perkutanen Strahlentherapie von Dearnaley et al. 1999 [411; 451] zeigte eine signifikante Verringerung der therapiebedingten Spättoxizität zugunsten der 3D-konformalen Therapie. In einem systematischen Review von Morris et al. wurde auch eine geringere Akuttoxizität beim Einsatz der 3D-konformalen Radiotherapie bestätigt [413]. Bisher liegen keine Studienergebnisse vor, die einen Vorteil der 3D-konformalen Strahlentherapie hinsichtlich der klinischen Kontrolle, des biochemischen rezidivfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens zeigen. Die 3D-konformale Therapie ermöglicht die Eskalation der Gesamtdosis, die wiederum Vorteile bzgl. des biochemisch progressionsfreien Überlebens gezeigt haben. Die 3D-konformale Bestrahlung ist derzeit Standard in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Die 4D-konformale Strahlentherapie hat in der Therapie des Prostatakarzinoms keinen Stellenwert.

Zu Statement 5.19 und Empfehlung 5.20

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 [412; 414; 417-419; 421]. Gleichzeitig wurde in einigen Studien ein Unterschied der gastrointestinalen und urogenitalen Akut- und Spättoxizität zuungunsten der höheren Strahlendosis gefunden [412; 414; 417]. 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 [421]. 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 % [452]. 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 [425-430] als Vergleichstherapie eingesetzt.

Zu Empfehlung 5.21

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

wir 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 5.22 und Tabelle 9). 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 5.22

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 [425-430]. 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 9: Ergebnisse der drei großen RCT zur Hypofraktionierung

Studie	Patienten	fol-low-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 9 – 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 Lymphflussgebiete, sowie das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. Hieraus ergeben sich die Empfehlungen 5.21c-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 [433] 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 Empfehlung 5.23

Die Empfehlung basiert auf mehreren 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 [434; 440; 453]. In den Studien wird das Gesamtüberleben der Patienten bei einer sechsmonatigen neoadjuvanten hormonablativen Therapie [434] sowie bei einer sechsmonatigen neoadjuvanten und adjuvanten Therapie statistisch signifikant verbessert [440; 453]. In einem weiteren RCT mit 45 % cT2c-Tumoren war eine zweijährige neoadjuvante zusätzliche hormonablativ Therapie einer viermonatigen Therapie nach zehn Jahren bzgl. prostatakrebspezifischem Überleben, fernmetastasenfreiem Überleben und progressionsfreiem Überleben, überlegen [441]. Die Empfehlung einer bis zu dreijährigen hormonablativen Therapie basiert auf einem RCT mit Patienten mit hohem Risiko, wobei hier überwiegend lokal fortgeschrittene Tumoren eingeschlossen waren [437]. 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 dosisesskalierter Strahlentherapie.

Die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie sollte individuell getroffen werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, welcher potentielle Nutzen (z. B. aufgrund der Tumorausdehnung) das höhere Nebenwirkungsprofil einer mehrjährigen hormonablativen Therapie gegenüber einer sechsmonatigen Therapie rechtfertigt. Es gibt Hinweise, die darauf hindeuten, dass bei älteren und/oder komorbiden Patienten die Indikation einer mehrjährigen hormonablativen Therapie besonders kritisch diskutiert werden muss. Eine post-hoc-Auswertung eines RCTs deutet darauf hin, dass weniger die Dauer der hormonablativen Therapie als die Dauer der anhaltenden Testosteronsuppression die Mortalität beeinflusst [454]. Da mit höherem Alter die Dauer der Testosteronsuppression nach dem Ende der hormonablativen Therapie zunimmt, kann auch bei einer kürzeren hormonablativen Therapie eine ausreichende Wirkung hinsichtlich der Tumorkontrolle erreicht werden. Es liegen außerdem Hinweise vor, dass eine langandauernde hormonablativ Therapie bei Patienten mit präexistenter spezifischer Morbidität zu einer höheren kardialen Mortalität führt [455] bzw. der Überlebensvorteil der hormonablativen Therapie bei Patienten mit moderaten und schweren Komorbiditäten geringer ist [440; 456].

Zu Empfehlung 5.24

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 [442; 443; 457; 458].

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 [457] 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 [442].

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 [443]. 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 [443; 444]. Die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege war nur in Kombination mit einer neoadjuvanten Hormonenzugstherapie 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 [443; 444]).

In der RTOG-Studie war das Risiko einer höhergradigen Spättoxizität (> Grade 3) bei neoadjuvanter Hormonenzugstherapie und zusätzlicher pelviner Bestrahlung signifikant größer gegenüber der neoadjuvanter Hormonenzugstherapie und alleiniger Bestrahlung der Prostata (4 % vs. 1%). In den Studienarmen mit adjuvanter Hormonenzugstherapie 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 %) [442; 443]. In der Studie von Asbell [458] 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 [389] schlägt eine Lymphadenektomie und anschließende Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer Langzeithormonbehandlung bei pN1 vor. Die NICE-Leitlinie [104], bezieht 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 begrenztem Prostatakarzinom mit hohem Risikoprofil oder beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom ausgesprochen werden kann. Aufgrund der Tatsache, dass die großen Studien von Bolla und Zelefsky [436; 459] 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 Empfehlung 5.25

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 [445]. Eine systematische Recherche bis März 2011 ergab keine Studien, die eine Änderung dieser Feststellung rechtfertigen [446-450]. Eine Studie zur Dosisescalation beinhaltete in der Interventionsgruppe einen Protonenboost [416]. Diese Studie ist nicht geeignet, die Wirksamkeit einer Protonentherapie zu belegen, da die Studie auf den Nutznachweis der Dosisescalation ausgelegt war und es entsprechend keinen adäquaten Kontrollarm für den Nutzen der Protonentherapie gab.

5.3.3. Brachytherapie**5.3.3.1. LDR-Brachytherapie.**

5.26	Statement	2011
Level of Evidence 2+	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.	
	Literatur: [160; 409; 460-464]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zur LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinoms des mittleren Risikoprofils kann aufgrund der heterogenen Datenlage weiterhin keine Empfehlung gegeben werden (siehe Hintergrundtext 5.26).

5.27	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.	
Level of Evidence 2+	Literatur: [160; 409; 460-463]	
	Gesamtabstimmung: 100 %.	

5.28	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 2+	Literatur: [410; 465-474]	
	Gesamtabstimmung: 95 %.	

Hintergrundinformationen

Die Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) ist bei Patienten mit Prostatakarzinomen des niedrigen Risikoprofils als ein alternatives therapeutisches Verfahren sowohl zur radikalen Prostatektomie als auch zur perkutanen Strahlentherapie anzusehen. Die transperineale Applikation von Implantaten mit Jod-125 bzw. Palladium-103 hat sich seit Mitte der 1990er Jahre zunächst in den USA, dann aber auch in Europa und Deutschland rasch verbreitet. Die Wiedereinführung der Methode ist auf die Neuentwicklung von Software zur gezielten Einlage entsprechend einem Implantationsplan sowie auf die Verbesserung der transrektalen Ultraschalluntersuchung zurückzuführen. Die in früherer Zeit erfolgte retropubische Einlage radioaktiver Materialien erbrachte schlechte Ergebnisse. 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. Darüber hinaus wird über geringe Häufigkeit von Nebenwirkungen in Hinsicht auf eine therapiebedingte Belastungsinkontinenz und erektile Dysfunktion berichtet.

Die Verschreibungsdosis für Jod-Seeds beträgt 145 Gy, bei Verwendung von Palladium-Seeds 125 Gy. In der kombinierten interstitiellen und perkutanen Form der Brachytherapie, die an manchen Zentren bei Patienten mit Tumoren des mittleren Risikoprofils (gemessen am Ausgangs-PSA-Wert, dem Gleason-Score und der klinischen Tumorkategorie) angewendet wird, betragen die Verschreibungsdosen für die Jod-Seeds 100-120 Gy und die Dosis der perkutanen Bestrahlung 45-50 Gy. Für das in Deutschland nicht verwendete Palladium-103 betragen die entsprechenden Dosen 80-90 Gy (interstitiell) und 45-50 Gy (perkutan).

Die empfohlenen Dosisverteilungen für das Zielorgan Prostata und die angrenzenden Organe mit erhöhtem Risiko der Strahlungsschädigung können aktuellen Leitlinien entnommen werden [475].

Üblich ist die intraoperative Planung der Positionierung der Seeds, d. h. die Seeds-Einlage kann durch eine begleitende, computergestützte Dosisberechnung kontrolliert werden. Dadurch kann die Dosisverteilung während des Eingriffs durch entsprechende Positionierung der noch einzusetzenden Seeds ggf. korrigiert werden (dynamische Planung). Die Ablage erfolgt allein über eine transrektale Ultraschallkontrolle oder über eine kombiniert radiologisch-sonografische 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 mit dem Mick-Applikator implantiert. Als wichtig im Rahmen der Qualitätskontrolle wird die

‚Nachplanung‘ angesehen: Vier bis sechs Wochen nach Implantation sollte eine Computertomographie (post-Implantations-CT) erfolgen. Als exzellente Implantation gilt das Erreichen von 100 % der Verschreibungsdosis auf mindestens 90 % des Prostatavolumens [476].

Zu Statement 5.26

Die LDR-Brachytherapie ist bis heute nicht im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie bezüglich ihrer Therapieeffekte gegen die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie oder gegen das „Watchful Waiting“ bzw. die „Active Surveillance“ getestet worden. Es können somit keine belastbaren Aussagen zu Vor- oder Nachteilen oder zur Gleichwertigkeit dieses Verfahrens gegenüber anderen Therapieoptionen getroffen werden [4; 298; 477-479]. Angemerkt sei allerdings, dass auch die Effektivität der radikalen Prostatektomie und die der perkutanen Strahlentherapie in randomisierter Form nicht miteinander verglichen worden sind und somit Evidenz für einen für Patienten relevanten Nutzen in nur sehr begrenztem Umfang vorliegt [298].

Das Statement stützt sich auf die hohen prozentualen Raten PSA-rezidivfreier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils bei Langzeit-Nachbeobachtung [464; 480-482]. Diese Ergebnisse zeigen, dass die permanente interstitielle Brachytherapie als Monotherapie in der Lage ist, bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil rezidivfreie Überlebensraten zu erreichen, die mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar sind [160; 409; 460-464] (Kohortenstudien des Evidenzgrades 2+). In der retrospektiven Kohortenstudie von Kupelian 2004 [409] zeigten sich hinsichtlich des Fünf- bzw. Sieben-Jahres biochemisch rezidivfreien Überlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiemodalitäten RPE, perkutane Strahlentherapie über 71 Gy, LDR- und HDR-Brachytherapie.

Aus den Ergebnissen nichtrandomisierter Beobachtungsstudien ergeben sich Hinweise für Vorteile und Nachteile der LDR-Brachytherapie gegenüber den anderen kurativen Therapieoptionen. Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie gibt es sowohl Hinweise auf einen Vorteil hinsichtlich der erektilen Dysfunktion und der Belastungsharnkontinenz als auch Hinweise auf einen Nachteil hinsichtlich urogenitaler Spättoxizitäten und Harntraktfunktionsstörungen. Bezüglich der Funktion des Enddarms gibt es Hinweise, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie vorteilhafter ist [159; 479]. Es liegen gleichzeitig aber auch Hinweise für eine geringere gastrointestinale und urogenitale Akut- und Spättoxizität bei Anwendung einer IMRT (74-78 Gy) gegenüber einer LDR-Brachytherapie (145 Gy) aus einer nichtrandomisierten Beobachtungsstudie vor [483].

Als ideal geeignet für die LDR-Monotherapie werden Patienten mit einem PSA-Wert unter 10 ng/ml, einem Gleason-Score unter 7 sowie einem cT1c- bis cT2-Tumor angesehen.

Zur Verminderung von Nebenwirkungen am Harntrakt werden 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 inwischen gezeigt werden konnte [467; 484-486].

Anhand von präoperativen Parametern lassen sich Prognosescores für das Auftreten einer akuten Harnretention nach der Implantation von Seeds kalkulieren. Dabei zeigt

sich, dass insbesondere Patienten, die präoperativ mit einem Alphablocker therapiert wurden, die eine neoadjuvante Hormondeprivation zum „Downsizing“ bekommen haben, die ohne ergänzende perkutane Bestrahlung behandelt wurden und eine Prostatagröße von $>45 \text{ cm}^3$ hatten, ein erhöhtes Risiko zeigten, einen postinterventionellen Harnverhalt zu entwickeln [487]. Der präoperative IPSS ist eher nicht geeignet, um eine komplette Harnretention vorherzusagen. Er hat aber einen prädiktiven Wert für das Auftreten von irritativen Miktionsbeschwerden [488]. Als weitere prädiktive Parameter für die Entwicklung einer postinterventionellen Harnretention haben sich die Gesamtdosis der applizierten Dosis auf den Blasenhal (D90 $>65 \text{ Gy}$) und die Protrusion eines Prostataanteils ($>3,5 \text{ mm}$) in die Harnblase gezeigt [489].

Patienten sollen vor einem möglichen Eingriff darüber aufgeklärt werden, dass nach vorheriger transurethraler Resektion (TUR) der Prostata ein erhöhtes Inkontinenzrisiko besteht. Dieses ist assoziiert mit der Größe des TUR-Defekts und der Kürze des Zeitraums zwischen der TUR-Behandlung und der Seeds-Implantation [490]. Unter den genannten Bedingungen gilt auch die Platzierung der Seeds entsprechend dem Implantationsplan als schwieriger. Somit kann auch das Erreichen der Verschreibungsdosis in Frage stehen.

Einsatz der LDR-Brachytherapie bei Patienten des intermediären Risikoprofils

Für Patienten mit mittlerem Risiko liegen Studienergebnisse (aus Kohortenstudien, Fallserien) vor, bei denen eine LDR-Monotherapie, die Kombination von LDR-Monotherapie und zusätzlicher Strahlentherapie und die Kombination mit hormonablativer Therapie eingesetzt wurden [467; 468; 482; 491-493; 493-501]. Da in den meisten retrospektiven Studien zum intermediären Risiko keine stringente Differenzierung zwischen Patienten vorgenommen wurde, die mit LDR-Brachytherapie als Monotherapie und in Kombination mit anderen Therapieansätzen behandelt wurden, war eine Empfehlung für diese Risikogruppe nicht konsensfähig. Gerade zu dieser Fragestellung sind weitere, möglichst prospektive Untersuchungen erforderlich. Hier könnten die Ergebnisse der geplanten PREFERE Studie zu einem Erkenntnisgewinn beitragen, da auch der Einschluss von Patienten des niedrig-intermediären Risikos (Gleason Summe 7a) vorgesehen ist.

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 [410; 468; 473; 482; 482; 502]. 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 [410; 467-472; 474].

Zu Empfehlung 5.27

Die Studien zu Langzeitfolgen der LDR-Brachytherapie als Monotherapie sind überwiegend an Patienten mit Tumoren des niedrigen und mittleren Risikoprofils durchgeführt worden.

Zu Empfehlung 5.28

Zu den Auswirkungen der LDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie bei Patienten mit hohem Risiko liegen Daten aus mehreren retrospektiven Fallserien vor. Bei einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 8,5 Jahren wurden biochemisch rezidivfreie Überlebensraten von 30-88 % beobachtet [464; 497; 499; 500]. Um den Nutzen der potentiell nebenwirkungsreicheren

Kombination von LDR-Brachytherapie und Strahlen- und hormonablativer Therapie einschätzen zu können, werden prospektive, (idealerweise randomisierte) kontrollierte Studien benötigt. Mögliche Vergleichstherapien sind die Kombination von LDR-Brachytherapie mit perkutaner Strahlentherapie ohne hormonablative Therapie und die Kombination von perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie.

5.3.3.2. HDR-Brachytherapie

5.29	Statement	2009
Level of Evidence 1+,3	Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.	
	Literatur: [503; 504]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

5.30	Statement	2009
Level of Evidence 1+ bis 3	<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>	
	Literatur: [503-510]	
	Gesamtabstimmung: 89 %.	

5.31	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [300; 511; 512]	
	Gesamtabstimmung: 83 %.	

Hintergrundinformationen

Zu den Empfehlungen 5.29 und 5.30a

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 dosiseskalierten Strahlentherapie wurde erstmals durch den RCT (Randomized Controlled Trial) von Pollack et al. 2002 [513] für die perkutane Strahlentherapie erbracht. Die 2008 publizierte Re-Analyse der Studie [414] bestätigte die Überlegenheit der dosiseskalierten 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 [503; 504; 508; 514] 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 Fernmetastasierungsrate 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) [505] 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 [515].

In zwei randomisierten Studien [509; 510] 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 unterdosisiert (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 [516; 517].

Zu Empfehlung 5.30b

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 [503; 508] 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.

Zu Empfehlung 5.31

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 [299; 300; 512; 518-520]. 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.

5.3.4. Lymphadenektomie

5.32	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

5.33	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.34	Statement	2009
Level of Evidence 2+	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: [521-526]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

5.35	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Wird die Lymphadenektomie durchgeführt, so sollten mindestens zehn Lymphknoten entfernt werden.	
Level of Evidence 2+	Literatur: [522; 523]	
	Gesamtabstimmung: 76 %	

5.36	Statement	2009
Level of Evidence 2+	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: [523; 527] Literatur 2. Satz: [523; 528; 529]	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.32

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 5.33

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 5.34

In den Studien von Bader, Weckermann und Toujier [521; 524; 526] 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 [521; 526] und außerdem die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis positiver Lymphknoten mit der Ausdehnung stieg [522-524]. 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 5.35

Diese Empfehlung ergibt sich aus den Ergebnissen der unter 5.34 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 [522; 523], 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 5.36

Joslyn et al. [523] 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. [528] und Bhatta-Dar et al. [529]. Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte bislang jedoch weder bei Joslyn [523] noch in anderen Studien gezeigt werden. Demgegenüber konnten Di Marco et al. [527] keinen Zusammenhang zwischen der Zahl der entfernten Lymphknoten und dem tumorspezifischen Überleben nachweisen. Die uneinheitliche Datenlage spiegelt sich im Statement 5.34 wieder.

5.3.5. Andere interventionelle Verfahren

5.37	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Die alleinige Hyperthermie soll in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nicht erfolgen.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

5.38	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad A	Die HIFU-Therapie ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein experimentelles Verfahren. Die HIFU-Therapie soll nur im Rahmen von prospektiven Studien angewendet werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [530-537]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

5.39	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Die Kryotherapie ist keine adäquate Behandlungsalternative in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Es liegen keine Studiendaten vor, die einen Einsatz dieses Verfahrens in der Primärtherapie des lokal begrenzten PCa rechtfertigen.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.37

Unter dem Begriff der Hyperthermie versteht man die Erhitzung eines Organs oder Körperteils auf über 42° C. Diese Erwärmung führt zu einer Wirkungsverstärkung einer zuvor oder anschließend verabreichten Strahlentherapie. In der Anwendung beim Prostatakarzinom kommt dieser Behandlungsform, die bislang lediglich bei lokal fortgeschrittenem Tumorstadium zum Einsatz gekommen ist, ausschließlich experimenteller Charakter zu. In den vorliegenden wenigen Phase-II-Studien, die nur Einzelfallbeschreibungen, meist in Kombination mit einer externen Bestrahlung darstellen, werden zu meist nur die Nebenwirkungen beschrieben [538-540]. Bislang gibt es keine relevanten Aussagen zum klinischen Behandlungsergebnis. Um die Effektivität, die Sicherheit des Verfahrens sowie das klinische Ergebnis dieser minimal-invasiven Behandlungsmethode sicher beurteilen zu können, müssen zunächst kontrollierte, ggf. randomisierte Studien durchgeführt werden.

Zu Empfehlung 5.38

Der „Hochintensive Fokussierte Ultraschall“ (HIFU) ist eine minimal-invasive Methode zur lokalen Behandlung des Prostatakarzinoms. Dabei werden hochenergetische Schallwellen über eine im Rektum platzierte Ultraschallsonde auf die Prostata fokussiert. Abhängig von der eingesetzten Technik, wird vor der HIFU-Behandlung in der Regel eine Transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt [531]. Die Rationale dafür ist die Entnahme einer größeren Menge an Prostatagewebe, um die Rate an mehrfach auftretenden Blasenaustrittsstörungen und postoperativen Harnretentionen zu senken [541].

Nutzen und Schaden der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit HIFU wurde bisher nicht ausreichend in kontrollierten Studien im Vergleich zu anderen etablierten Therapieoptionen (siehe Kapitel 5.3) untersucht. Zu diesem Verfahren konnten Fallserien bzw. systematische Übersichtsarbeiten von Fallserien und eine Studie zum Vergleich mit Kryotherapie identifiziert werden [530; 532-537; 542-555].

Zusammenfassend zeigen die Fallserien posttherapeutisch negative Biopsieraten von 19 bis 95 % und Fünf-Jahres-krankheitsfreie Überlebensraten von 45 bis 95 % (vergl. Tabelle 10:). Angaben zum Gesamtüberleben bzw. zum prostatakrebspezifischen Überleben werden in zwei Fallserien gemacht [535; 541]. In diesen Studien betrug die Überlebensrate nach acht Jahren 83 % bzw. 89 % und die prostatakrebspezifischen Überlebensrate 98 % bzw. 99 %.

Die häufigsten Nebenwirkungen nach HIFU-Therapie sind Belastungsinkontinenz, erektile Dysfunktion/Impotenz, Harnwegsinfekt und Blasenausgangsstenose (vergleiche Tabelle 10:)

Tabelle 10: Ergebnisse systematischer Reviews zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom [532; 533]

Endpunkte	Ergebnisse
Überlebensrate	Nach 8 Jahren: 83 %
Prostatakrebspezifische Überlebensrate	Nach 8 Jahren: 98 %
Negative Biopsierate	35-95,1 % (Sonablate: 77-84 % nach 12 Monaten)
Rate an Wiederholungstherapien	7,7-43 %
Adjuvante oder zusätzliche Therapie	2,3-21 %
Lebensqualität	bei Sonablate: IIEF minus 6 Punkte nach 12 Monate gegenüber präoperativ, IPSS +/- 1 Punkt
Nebenwirkungen	
Harntrakt	Harnverhalten: Median = 5,3 (<1-8,8 %) Harnwegsinfekt: Median = 7,5 (1,8-47,9 %) Harnröhrenverengung: Median = 12,3 (1,8-24 %) Stenose (Harnröhre, Blase, Blasen Hals): Median = 7,8 (<1-17 %) Inkontinenz: Median = 8,1 (<1-34 %) Infravesikale Obstruktion: Median = 17 (13,6-24,5 %)
Impotenz/erektile Dysfunktion	Median = 44 % (20-77 %)
Rektourethrale Fistel	Median = 1 (0-2,7 %)
Schmerzen	Median = 3,4 % (0,9-13,4 %)
Epididymitis	Median = 6,1 % (3,2-8,3 %)
Prostatitis	Median = 6,2 % (5,6-6,8 %)
Abkürzungen: IIEF = international index of erectile function, IPSS = International Prostate Symptom Score; n.a. = nicht angegeben	

Die in der Aktualisierungsrecherche 2011 identifizierten weiteren Studien umfassen drei Fallserien [534-536] und eine kontrollierte Studie, bei der die Auswirkungen einer Therapie mit HIFU hinsichtlich erektiler Funktion, PSA-Wert, Penislänge und -umfang mit einer Kryotherapie verglichen werden [537]. In der letzteren Studie zeigt sich für HIFU nach 36 Monaten ein signifikant besserer Wert in der Domäne erektile Funktion des International Index of Erectile Function (IIEF-EF) gegenüber Kryotherapie (26,2 vs. 22,7). In der Fallserie von Shoji et al. 2010 (n = 326) werden ohne neoadjuvante Androgenentzugstherapie Potenzraten von 52 % (nach 6 Monaten), 63 % (nach 12 Monaten) und 78 % (nach 24 Monaten) beobachtet [536]. Weiterhin zeigt sich in dieser Kohorte eine signifikante Verbesserung eines bestimmten Lebensqualitätsindexes (Japanische Version des „Functional Assessment of Cancer Therapie-General“) nach 24 Monaten gegenüber der präoperativen Situation (90,4 vs. 93,5). Netsch et al. 2010 untersuchen in ihrer Studie (n = 226) die Häufigkeit von invasiv therapiepflichtigen erhöhten Blasenhalsostruktionen (BOO) nach einer einmaligen Therapie mit HIFU. Sie ermitteln eine kumulierte Inzidenz von 24,34 % nach drei Jahren [534]. Crouzet et al. 2010 berichten in ihrer Fallserie (n = 803) nach 8 Jahren eine Gesamtüberlebensrate von 89 % und eine prostataspezifische Überlebensrate von 99 % [535].

Die Aussagekraft der identifizierten Studien wird durch folgende Aspekte begrenzt:

1. Es liegen keine Studien vor, die die Wirksamkeit von HIFU mit einer anderen etablierten Therapieoption bei lokal begrenztem Prostatakarzinom anhand einer bestimmten Patientenpopulation vergleichen.
2. Die tatsächliche Zahl der in den Studien behandelten Patienten ist unklar, da die Fallserien (29 Fallserien in Lukka et al. 2011) von insgesamt sieben Studiengruppen publiziert wurden und die Gefahr von Publikationsbias aufgrund von Mehrfachpublikationen besteht [532; 533; 556].
3. Aufgrund der technischen Weiterentwicklung der eingesetzten Geräte weichen die Behandlungsprotokolle bei den älteren Studien im Vergleich zu dem seit 2005 erreichten technischen Standard ab. Die Einschätzung von Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den Studien, aber auch innerhalb derselben Studienpopulation, wird durch das Fehlen einer technologiespezifischen Auswertung erschwert [532; 533; 535; 556].
4. Nur zwei Fallserien berichten Zahlen zum Gesamtüberleben. Die zumeist präsentierten Endpunkte biochemisch rezidivfreies Überleben und negative Biopsierate sind als Surrogate des Gesamtüberlebens für die Therapie mit HIFU nicht validiert [532; 533; 556].
5. Die beobachteten Patientenkollektive wurden häufig nicht konsekutiv rekrutiert (Warmuth et al. führen neun von x Publikationen mit konsekutiver Rekrutierung auf), was zur Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer bestimmten Auswahl der Patienten führen kann [532; 556].
6. Die Fallserien unterscheiden sich teilweise deutlich hinsichtlich der untersuchten Population und der eingesetzten Intervention (Anzahl der Interventionen, neoadjuvante Therapien) [532; 533; 556].
7. Angaben zu Patienten, die im Verlauf der Studie verloren gingen (loss to follow up), fehlen bei 50 % der Studien [532; 556].
8. Die Nachbeobachtungszeiträume der meisten Studien (nur zwei Fallserien mit max. acht Jahren) sind für das Prostatakarzinom eher kurz. Zuverlässige Aussage

zu den langfristigen Folgen der Therapie mit HIFU sind deshalb noch nicht möglich [532; 533; 556].

Aufgrund der ausgeführten Studienergebnisse liegen die Voraussetzungen für eine Empfehlung der HIFU als routinemäßig einzusetzende Behandlungsmethode zur Therapie des lokalen Prostatakarzinoms nicht vor. Um die Effektivität, die Sicherheit des Verfahrens sowie das klinische Langzeitergebnis dieser minimal-invasiven Behandlungsmethode sicher beurteilen zu können, bedarf es weiterer prospektiver und vergleichender Daten.

Zu Empfehlung 5.39

Neben den Standardbehandlungen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist die Kryotherapie eine alternative minimalinvasive Therapie. Eine Beurteilung der Frage, ob diese Behandlungsmethode für die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms empfohlen werden kann, ist aufgrund des Fehlens randomisierter Studien gegenwärtig nicht möglich. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die zur Verfügung stehenden Studien zunächst völlig unterschiedliche Einschlusskriterien aufweisen hinsichtlich solcher Kriterien wie u. a. Tumorstadium, PSA-Ausgangswerte oder divergierende Vorbehandlungen wie z. B. Bestrahlung oder Hormonablation [531]. Ein weiterer Grund für die schlechte Beurteilbarkeit der Kryotherapie ist der Umstand, dass die Behandlungsmodalitäten zum Teil deutlich voneinander abweichen. Dies ist insbesondere auf die technische Fortentwicklung der eingesetzten Geräte zurückzuführen, z. B. die Messung der Temperatur mittels der Kryosonden nicht nur innerhalb der Prostata, sondern auch im umliegenden Gewebe [557]. Verantwortlich für die Optimierung der Behandlungsmethode ist aber auch die transrektale Ultraschallapplikation zur Platzierung der Sonde oder ein urethrales Erwärmungssystem mittels Katheter. Sowohl die Komplikationsverläufe als auch die Behandlungserfolge können nicht direkt miteinander verglichen und entsprechend bewertet werden. Zum jetzigen Zeitpunkt lassen sich keine eindeutigen Empfehlungen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms aussprechen.

5.4. Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

5.4.1. Radikale Prostatektomie

5.40	Statement	2011
Level of Evidence 1 - bis 3	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	
	Literatur: LoE: 1- [558]; LoE: 2, 2- [391; 559-567]; LoE: 3: [568-582]	
	Gesamtabstimmung: 76 %	

5.41	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 83 %	

5.42	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad A	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 2+ für positive Resektionsränder und Rezidiv	Literatur: [566; 580; 583; 584] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.40

Zur Wirksamkeit einer radikalen Prostatektomie (RPE) beim lokal fortgeschrittenen PCA wurden durch die systematische Recherche eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) [558], mehrere Kohortenstudien [391; 559-567] und zahlreiche Fallserien [568-582; 585; 586] identifiziert. In Zuge der Aktualisierungsrecherche im Februar 2011 wurden acht Fallserien [567; 572; 574; 576; 577; 581; 582; 586], eine Kohortenstudie (n = 151)[559] und eine systematische Übersichtsarbeit [587] 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 [558; 561; 565] zeigen keine signifikanten Unterschiede bzgl. krebsspezifischem 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 11: 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 11:).
2. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich des Anteils und der Art und Weise der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie (23 %-78 %, siehe Tabelle 11:).
3. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich der Rate an positiven Schnitträndern (siehe Tabelle 11:), deren prognostische Bedeutung in mehreren Studien belegt wurde [391; 566; 580].
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 [566; 572; 577; 584; 588; 589].

Zur Roboter-assistierten laparoskopischen Prostatektomie wurden zwei Fallserien mit Daten zu cT3-Tumoren in der Aktualisierungsrecherche 2011 identifiziert [572; 577]. 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 [566; 586] (Vgl. Tabelle 11:). 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 [590].

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 11:), 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 11:), dass interindividuelle Unterschiede zwischen den Untersuchern existieren und eine Wirksamkeit der RPE bei T2-Tumoren in der Bill-Axelson-Studie nachgewiesen wurde [70; 306], sollte die Patientengruppe mit cT3-Tumoren nicht kategorisch von einer operativen Therapie ausgeschlossen werden. In die individuelle Entscheidung zur lokalen Therapie sollten Parameter der Tumoraus-

dehnung einfließen. Patienten mit cT3a, PSA < 20 oder Gleason < 8 sind aufgrund der besseren Prognose eher geeignet für eine radikale Prostatektomie [391; 560; 566; 575; 579].

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

Tabelle 11: 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 [568]	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 [566]	842	27	56	43 (10) 38 (15)	90 (10) 79 (15)	76 (10) 53 (15)	75,3	21 (1)	78
Gerber et al. 1997 [571]	298	11	n.a.	n.a.	57 (10)	n.a.	n.a.	n.a.	Mind. 28 %
Walz et al. 2010 [586]	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 [582]	243	n.a.	n.a.	n.a.	89 (10)	n.a.	n.a.	n.a.	65 (10)
Thompson et al. 2006 und 2009 [591; 592]	211	pT3-T4 Pat.	n.a.	n.a.	n.a.	66 (10)	n.a.	n.a.	33,2 (12,5)
Hsu et al. 2007 [573]	200	23,5	n.a.	51,1 (10)	91,6 (10)	77 (10)	n.a.	n.a.	56
Carver et al. 2006 ² [560]	176	24-41	27	56 (10)	85 (10) 76 (15)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

² 36 % mit neoadjuvanter Hormonenzugstherapie

Studie	n	Over-staging %	R1/2 %	bPFS % (Jahre)	CSS % (Jahre)	OS % (Jahre)	Impo-tenz % (Jahre)	Inkon-tinenz % (Jahre)	Adju-vante Therapie % (Jahre)
Hsu et al. 2010 [574]	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 ³ [579]	130	pT3 Pat.	14,6 4 26,8 5	n.a.	69 ⁴ (10) 82 ⁵ (10)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
De la Riva et al. 2004 [575]	83	n.a.	61,4	63,4 ⁶ (10) 38,5 ⁷ (10) 0 ⁸ (10)	81,9 (10)	94,8	60,4 (5,5)	3,6 (5,5)	22,9 (5,5)
Mearini et al. 2010 [576]	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 [570]	56	9	22	49 (10) 49 (15)	91 (10) 84 (15)	n.a.	n.a.	n.a.	23,2
Gontero et al. 2007 ⁹ [593]	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 5.41

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 13.3), während zu

³ Kohorte umfasst ausschließlich pT3 Patienten

⁴ Bei Gruppe mit Gleason Score 8-10

⁵ Bei Gruppe mit Gleason Score < 8

⁶ Bei pT3a

⁷ Bei pT3b

⁸ Bei pT4

⁹ cT3-Patienten, NOM0 oder N1 oder M1a

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 Stadieneinteilung) in der Regel zusammen mit einer neo-/adjuvanten hormonablativen Therapie durchgeführt (Argumentation in [576]). Weitere Vorteile des operativen Vorgehens gegenüber der Strahlentherapie sind die einfachere Nachbeobachtung des PSA (Argumentation in [576]).

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 (7. Edition) umfasst die T-Kategorie cT3 auch mikroskopische Blasenhalshinfiltrationen (Siehe Tabelle 12). Auf der Grundlage dieser Klassifikation ist die T-Kategorie cT4 keine Indikation für eine radikale Prostatektomie.

Tabelle 12: TNM-Klassifikation (7. Edition) für die Stadien T3 und T4 (Quelle: www.cancerstaging.org)

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

Zu Empfehlung 5.42

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 [584] bis 61 % bei de la Riva, 2004 [575] reicht (siehe Tabelle 11:). Der Zusammenhang von positivem Schnittrand und Rezidivrisiko wurde in zahlreichen Studien [391; 566; 580] 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“).

5.4.2. Primäre perkutane Strahlentherapie

5.43	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence 1+ bis 4 (für cT4)	a. Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung in Kombination mit einer hormonablativen Therapie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	
Level of Evidence 1+	b. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie gegenüber einer alleinigen langfristigen hormonablativen Therapie (Flutamid nach dreimonatiger maximaler Androgenblockade) die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität senkt.	
Level of Evidence 1+	c. Die Kombination einer perkutanen Strahlentherapie mit einer hormonablativen Therapie ist einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie überlegen.	
	Literatur: a) [434-436; 439; 558; 561; 565; 594-607] b) [603] c) [434; 434; 435; 437-439; 595; 596; 605]	
	Gesamtabstimmung: a) 97 % b) 86 % c) 100 %	

5.44	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer Strahlentherapie mit zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence 4	Literatur: [389] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 83 %	

5.45	Statement	2011
Level of Evidence 1+	Durch die 3D-konformale Strahlentherapie ist eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle möglich. Die Dosiserhöhung ist mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden.	
	Literatur: [411-417]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

5.46	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad B	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) [nach ICRU 50] bestrahlt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [412; 414; 418; 419; 421; 608; 609]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

5.47	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad A	<ul style="list-style-type: none"> a. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablative Therapie erhalten. b. Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens zwei, besser drei Jahre betragen. Hiervon können bis zu sechs Monate neoadjuvant erfolgen. 	
Level of Evidence 1+	Literatur: Neoadjuvant: [434; 435; 595-597; 602] Adjuvant: [436; 437; 439; 597-599; 604] zusätzlich: [594; 600; 601; 603; 605-607]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

5.48	Statement	2011
Level of Evidence 4	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht geklärt.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [442; 443; 457; 458]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.49	Statement	neu 2011
Level of Evidence 4	Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutane und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [416; 445-450]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

Hintergrundinformationen

Nur wenige Studien zur perkutanen Strahlentherapie beim Prostatakarzinom beziehen sich auch (d. h. mindestens 25 %) auf Patienten der klinischen Kategorien cT3/4 [436; 443; 457; 459; 459; 594; 600; 605; 610; 611].

Zu Statement 5.43a

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 [558; 561; 565] 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.

Dieses Statement wurde in Analogie zur Bewertung der perkutanen Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom 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 %

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 PCa nicht gesichert ist, derartige Patienten aber in Großbritannien in der Regel strahlentherapeutisch versorgt werden [104]. Die EAU-Leitlinie gibt implizit der perkutanen Strahlentherapie den Vorrang [389]. 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. Aufgrund des hohen Risikos chirurgischer Komplikationen, wird in der Regel der primären Strahlentherapie in dieser Situation der Vorzug gegeben (*Evidenz LoE 4 – Expertenmeinung*).

Die Empfehlung der 3D-konformalen Bestrahlung basiert auf einem Analogieschluss zur Empfehlung der 3D-konformalen Therapie bei lokal begrenztem PCa (siehe Kapitel 5.3.2), da in die RCTs zum Vergleich der 3D-konformalen Bestrahlung mit der konventionellen Bestrahlung zum überwiegenden Teil auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa eingeschlossen wurden. Die 3D-konformale Bestrahlung ist derzeit Standard in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.

Zu Statement 5.43b

In der prospektiv randomisierten Studie von Widmark et al. wurde die hormonablativ Therapie mit und ohne Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom verglichen [603]. 439 Patienten erhielten eine maximale Androgenblockade für drei Monate und anschließend eine antiandrogene Therapie mit Flutamid bis zum Tod oder bis zum Auftreten eines PSA-Progresses. 436 Patienten erhielten zusätzlich eine perkutane Strahlentherapie mit 70 Gy für die Prostata. Bei Unverträglichkeit von Flutamid wurde auf Bicalutamid umgestellt (ca. 20 % der Patienten). Die Kombination mit perkutaner Strahlentherapie ergab eine absolute Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität um 16 % nach zehn Jahren. Die PSA-Rezidivfreiheit lag bei 74,1 % gegenüber 25,3 % bei alleiniger hormonablativ Therapie. Nach heutigem Wissen ist eine alleinige Flutamidtherapie einer Behandlung mit LHRH-Analoga unterlegen. Die Ergebnisse der methodisch hochwertigen Studie von Widmark sind jedoch statistisch so signifikant, dass von einer Effektivität der perkutanen Strahlentherapie auch bei heutiger Standardtherapie auszugehen ist. Diese Auffassung wird durch ein RCTs mit 1205 Patienten bestätigt, dessen Zwischenauswertung nach Abschluss des Aktualisierungsprozesses erschienen ist [612]

Zu Statement 5.43c

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 [436; 437; 600; 605]. Diese Ergebnisse spiegeln sich in der Verbesserung des biochemisch rezidivfreien Überlebens, des krankheitsspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens wider (siehe auch Begründung 5.43b).

Zu Empfehlung 5.44

Da anhand der Literatur eine klare Priorisierung von strahlentherapeutischem und chirurgischem Vorgehen für cT3- und cT4-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. 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 5.45

Durch den Einsatz der 3D-konformalen Strahlentherapie konnten strahlentherapiebedingte Akut- und Spättoxizitäten verringert werden [413; 451]. Obwohl keine Studienergebnisse vorliegen, die einen Vorteil der 3D-konformalen Strahlentherapie hinsichtlich der klinischen Kontrolle, des biochemisch rezidivfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens zeigen, ist die 3D-konformale Strahlentherapie als Standard anzusehen.

Zu Empfehlung 5.46

In randomisierten Phase-III-Studien zum Effekt einer Eskalation der Gesamtdosis einer 3D-konformalen Strahlentherapie konnte ein signifikanter Vorteil der Dosiseskulation hinsichtlich des biochemisch und klinisch progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden [412; 414; 418; 419; 421]. Allerdings wurde in den Studien ein Unterschied der gastrointestinalen und urogenitalen Akut- und Spättoxizität zuungunsten der höheren Strahlendosis gefunden [608; 609]. In der niederländischen Studie war der Effekt bezogen auf die Spätfolgen nur für die gastrointestinale Spättoxizität statistisch signifikant [609]. In der Metaanalyse aller RCTs zur Dosiseskulation von Viani et al. 2009 waren die gastrointestinalen Spättoxizitäten signifikant erhöht, während die urogenitalen Spättoxizitäten nicht signifikant erhöht waren [421]. Die eingesetzten Dosen betragen mindestens 74 Gy gegenüber einer Standarddosierung von 64- bis 70 Gy. Da aufgrund der Daten eine exakte Aussage zur erforderlichen Dosis für das Erreichen eines besseren biochemisch-rezidivfreien Überlebens getroffen werden kann, wurde für diese Empfehlung ein Dosiskorridor formuliert. Bezüglich anderer Endpunkte, wie dem Auftreten von Fernmetastasen, dem prostataspezifischen Überleben oder dem Gesamtüberleben, liegen bisher keine gesicherten Daten für einen Vorteil der Dosiseskulation vor.

Die erwähnten Studien haben einen substantiellen Anteil von Patienten der klinischen Kategorie cT3 eingeschlossen, so dass eine Empfehlung für diese Patientengruppe gerechtfertigt erscheint.

Neuere Bestrahlungstechniken bieten die Möglichkeit, höhere Strahlendosen mit gleicher oder geringerer Nebenwirkungsrate zu applizieren – dies zeigen die folgenden Daten zur Dosiseskulation (siehe auch Abschnitt c) Dosiseskulation insbesondere [459]):

Die größte derzeit verfügbare Kohortenstudie [613] zeigte bei 478 Patienten, die eine perkutane Strahlentherapie von 86,4 Gy in intensitätsmodulierter Technik (IMRT) erhalten hatten, eine biochemische Fünf-Jahre-Progressionsfreiheit von 98 %, 85 % und 70 %

für Patienten mit Tumoren des niedrigen, mittleren und des Hoch-Risikoprofils. Dabei lagen die Akut- und Spättoxizitäten Grad III für gastrointestinale Nebenwirkungen bei 0 % und 0,4 % und für urogenitale Nebenwirkungen bei 0,6 % und 2,4 %. Die Dosisescalationsstudien mit 3D-perkutaner Strahlentherapie mit 78 Gy [414] ergaben hier Grad-III-Spättoxizitäten von 7 % (gastrointestinal) und 4 % (urogenital), in der niederländischen Studie [415; 418] lagen diese Werte bei 5 % und 7 %. Zuverlässige Daten aus randomisierte Studien zum Vergleich neuerer Bestrahlungstechniken (IMRT, IGRT) mit 3D-CRT sind derzeit nicht verfügbar [614].

Zu Empfehlung 5.47

Mehrere methodisch belastbare Studien (*1+* oder *1++*) mit überwiegendem lokal fortgeschrittenen Patientenkollektiv bestätigen die Wirksamkeit einer begleitenden hormonablativen Therapie [434-436; 436; 437; 439; 596; 598-600; 605; 615; 616] (siehe Übersicht in den Evidenztabelle zur Leitlinie). In mehreren Metaanalysen wurden signifikante Vorteile bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens und der Gesamtsterblichkeit ermittelt [602; 604; 606; 607]. 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 % [603]. 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-Analagon erhielten [594]. Granfors et al. [600] untersuchten den Effekt der Orchiektomie, d. h. des dauerhaften Hormonentzugs. Da sich aus den unterschiedlichen Angaben keine eindeutige Zeitabgrenzung ergibt, wurde eine Mindestdauer von zwei Jahren, besser jedoch drei Jahre 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 dosisescalierter Strahlentherapie.

Zu Statement 5.48

Zur Begründung siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 5.24.

Zu Statement 5.49

Zur Begründung siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 5.25.

5.4.3. HDR-Brachytherapie

5.50	Statement	2009
Level of Evidence 1+ bis 3	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.	
	Literatur: [505; 617; 618]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

Hintergrundinformationen

Zu Statement 5.50

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 [619] 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 [617] 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 [618] 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 [509; 510] 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.

5.4.4. Lymphadenektomie

5.51	Statement	2009
Level of Evidence 4	Der kurative Nutzen einer Lymphadenektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt. Die pelvine Lymphadenektomie ist aber die Grundlage für die Entscheidung über eine adjuvante Therapie.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

5.52	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Beim Prostatakarzinom der klinischen Kategorie T3 sollte vor radikaler Prostatektomie eine extendierte pelvine Lymphadenektomie empfohlen werden.	
Level of Evidence 2+	Literatur: [620; 621]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Hintergrundinformationen

Zu Statement 5.51

Obgleich das Risiko für einen Lymphknotenbefall bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom höher ist als beim lokal begrenzten Tumor ([622; 623], 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 [624-626]. 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.

Zu Empfehlung 5.52

Die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen steigt mit der Anzahl der entnommenen Lymphknoten [522; 625]. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen wiederum erfordert eine frühzeitige systemische Therapie. Grundsätzlich sollte bei Patienten der klinischen Kategorie T3, die ein hohes 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 gestell-

ter Indikation zur Lymphadenektomie sollte diese extendiert erfolgen, da hierbei der Nachweis von Lymphknotenmetastasen zwei- bis dreifach höher ist als im Vergleich zur Standard-Lymphadenektomie [620; 621]. 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 [627]. Insgesamt muss bei der extendierten Lymphadenektomie die erhöhte Morbidität berücksichtigt werden.

5.4.5. Andere interventionelle Verfahren

5.4.5.1. Stellenwert der HIFU

5.53	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	HIFU (Hochintensiver Fokussierter Ultraschall) soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [530; 531]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.53

Hochintensiver Fokussierter Ultraschall (HIFU) stellt eine vergleichsweise neue Therapiemodalität des Prostatakarzinoms dar. In der Recherche 2011 konnten zwei systematische Reviews zu HIFU bei Prostatakarzinom und eine zusätzliche Studie identifiziert werden [532-534; 556].

Insgesamt wurden fünf Fallserien identifiziert, in die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen wurden [534; 550; 628-630]. In zwei Studien wird der Anteil bzw. die Anzahl der Patienten mit Tumorstadium cT3 nicht genannt. In drei Fallserien sind insgesamt 80 cT3-Patienten eingeschlossen, wobei der Anteil dieser Patienten an den jeweiligen Studienpopulationen bei 6 %, 13,4 % bzw. 18 % liegt. Nur in einer Fallserie werden spezifische Ergebnisse für T3-Patienten dargestellt. In der Studie von Uchida et al. 2009 beträgt die Rate von cT3-Patienten (n = 32) mit biochemisch definiertem rezidivfreien Überleben (PSA-Nadir +2 ng/ml) nach fünf Jahren 33 %. Ahmed et al. 2009 finden im Rahmen einer univariaten Analyse keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines PSA-Nadirs von < 0,2 ng/ml und dem Tumorstadium.

Insgesamt kann auf der Grundlage der identifizierten Studien zum Nutzen und den Nebenwirkungen von HIFU beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom keine belastbare Aussage getroffen werden. 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.

5.4.5.2. Stellenwert der Kryotherapie

5.54	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Kryotherapie soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1+, 3	Literatur: [631-633]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

Hintergrundinformationen**Zusammenfassung der Evidenzlage**

Zum Thema Kryotherapie des Prostatakarzinoms existiert ein guter Cochrane-Review von Shelley et al. aus dem Jahr 2007 [631]. Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit lokal begrenztem als auch lokal fortgeschrittenem PCa. Dieser Review bildete die Grundlage der Literaturrecherche. Der Shelley-Review schloss Publikationen bis Dezember 2006 ein. Deshalb wurden eine Updaterecherche mit Beginn 12/06 durchgeführt und relevante und qualitativ gute Publikationen ausgewählt. Dabei wurden Studien zur Rezidivtherapie ausgeschlossen. Obgleich die Updaterecherche zur Erstellung des Kapitels lokal fortgeschrittenes PCa durchgeführt wurde, diente sie gleichzeitig als Aktualisierung der Literatur zur Kryotherapie beim lokal begrenzten PCa. Studien mit Patienten der Kategorien cT1/2 wurden daher nicht ausgeschlossen. Die relevanten Publikationen wurden in Form einer Evidenztabelle hinzugefügt siehe Evidenztabelle zur Leitlinie).

Zu Empfehlung 5.54

Im Gegensatz zu HIFU liegt für die Kryotherapie eine Reihe von Studien vor, die auch Patienten mit cT3-Karzinomen einschließen. In fast allen Studien sind Patienten mit cT3-Karzinomen jedoch gemeinsam mit Patienten ausgewertet, die ein lokal begrenztes Stadium aufweisen. Die meisten Publikationen weisen eine kurze Nachbeobachtungszeit auf, so dass eine Wirksamkeit bzw. der Vergleich mit anderen Primärtherapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) nicht möglich ist [634-636]. Lediglich die retrospektive Fallserie von Cohen et al. [633] weist eine lange Nachbeobachtungszeit von median 12,6 Jahren auf. Der Anteil von cT3-Patienten liegt bei 21 %.

Im Langzeit-Follow-up zeigt sich ein biochemisch krankheitsfreies Zehn-Jahres-Überleben bei Patienten mit Tumoren des Hoch-Risiko-Profiles von 45,5 %. Vergleicht man dies mit den Zahlen des biochemischen krankheitsfreien Zehn-Jahres-Überlebens von Fallserien zur radikalen Prostatektomie (43- bis 51 %) und zur perkutanen Strahlentherapie (20- bis 37 %), sind die erreichten 45,5 % beachtlich.

Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass die Zahl der Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils bei Cohen relativ klein ist (n=88) und nicht nur cT3-, sondern auch cT2-Patienten enthält, während die angegebenen chirurgischen bzw. radiotherapeutischen Studien fast ausschließlich cT3-Patienten enthalten. Daneben weist die

retrospektive Analyse weitere methodische Schwächen auf (siehe Evidenztabelle zur Leitlinie).

Eine weitere bemerkenswerte Studie zur Kryotherapie wurde von Chin et al. 2008 [632] publiziert. Bei kurzer Nachbeobachtungszeit und geringer Patientenzahl zeigt dieser RCT eine signifikante Überlegenheit der perkutanen Strahlentherapie im biochemischen krankheitsfreien Vier-Jahres-Überleben. Das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben sind jedoch für beide Verfahren gleich. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit ist dieses Ergebnis nicht aussagekräftig im Hinblick auf die Langzeitwirksamkeit der Verfahren.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es Hinweise für eine Wirksamkeit der Kryotherapie beim lokal fortgeschrittenen PCa gibt, die Evidenzlage aber für eine Empfehlung des Verfahrens nicht ausreichend ist und auch Hinweise dafür bestehen, dass das Verfahren den etablierten Primärtherapien unterlegen sein könnte.

5.4.5.3. Stellenwert der Hyperthermie

5.55	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Die Hyperthermie soll keine Anwendung in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms finden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [538; 539; 637]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage

Zum Thema Hyperthermie wurde eine neue Literaturrecherche für den Zeitraum Januar 2000 bis Oktober 2008 durchgeführt und alle relevanten und qualitativ guten Publikationen ausgewählt. Die relevanten Publikationen wurden in Form einer Evidenztabelle (siehe Evidenztabelle zur Leitlinie) hinzugefügt.

Zu Empfehlung 5.55

Ausgewählt wurden Studien mit relevanten klinischen Endpunkten. Alle Studien enthalten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadien und weisen zum Teil mit anderen Verfahren vergleichbare Endpunkte auf [538; 539; 637]. In allen Studien wurde die Hyperthermie jedoch in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt. Da kein randomisierter Vergleich zwischen Patienten mit Kombinationstherapie und perkutaner Strahlentherapie allein durchgeführt wurde, kann der therapeutische Wert des Verfahrens nicht abgeschätzt werden.

5.4.6. Adjuvante perkutane Strahlentherapie

5.56	Statement	2009
Level of Evidence 4	Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die postoperative Strahlentherapie (60-64 Gy) nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet. (Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 6.2 Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 6.1).	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.57	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	a. Patienten mit pT3pN0-Tumoren mit positivem Schnittrand soll eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken ¹⁰ als Option angeboten werden.	
Empfehlungsgrad B	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.	
Empfehlungsgrad 0	c. Patienten mit pT2-Tumoren mit positivem Schnittrand kann eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden.	
Empfehlungsgrad A	d. Bei jeder der drei Gruppen (a-c) soll bei der Aufklärung über die adjuvante Strahlentherapie die alternative Option der perkutanen Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich genannt werden (siehe Kapitel 6.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs).	
Level of Evidence a+b: 1+ c: 2-3 d: 0	Literatur: a. [592; 638-642] b. [591; 638; 640] c. [640; 643; 644] d. Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a. 100 % b. 88 % c. 93 % d. 100 %	

¹⁰ Siehe Ausführungen im Hintergrundtext, insbesondere Inhalte der Aufklärung.

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage

Die recherchierte Literatur zur adjuvanten perkutanen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie erbrachte drei methodisch gute RCTs zur Fragestellung des Nutzens einer unmittelbaren Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom [591; 592; 638; 641].

Diese drei Studien sind die Grundlage der Metaanalyse von Morgan et al. 2008 [645] und der systematischen Reviews von Pasquier 2008 [646] sowie von Ganswindt et al. 2008 [647] (hierfür lag die deutsche Studie jeweils nur als Abstract vor).

Die Einschlusskriterien für die postoperative Strahlentherapie sind in den Studien unterschiedlich.

Aus den drei RCTs liegen weiterhin (post-hoc-) Auswertungen zur Stratifizierung von spezifischen Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs/einer Progression vor.

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen liegt für zwei der drei Studien eine standardisierte Erhebung vor.

Aufgrund der vorliegenden RCTs (und der für sie vorliegenden zusätzlichen Auswertungen) wurden Studien anderer Evidenzklassen nicht in die Gesamtbeurteilung einbezogen, mit Ausnahme einer Fallkontrollstudie zur perkutanen Strahlentherapie bei pT2 mit positivem Schnittrand [644].

Zu Statement 5.56

Einleitend wird eine Definition für die adjuvante Strahlentherapie gegeben. Hierbei wurde die Formulierung „des definierten Nullbereichs“ in Bezug auf den PSA-Wert gewählt, weil der Nullbereich von dem jeweils eingesetzten Messverfahren abhängt. Für jedes Messsystem soll der speziell für dieses Verfahren ermittelte definierte Nullbereich bei der Interpretation des Messergebnisses bekannt sein. Der Laborbericht muss die folgenden Angaben enthalten: Name und Hersteller des PSA-Messverfahrens; Angabe zu der Kalibrierung des Messsystems (WHO, Hybritech, andere) sowie den für dieses Messverfahren in einer ausreichend großen Gruppe von Männern in entsprechendem Alter ermittelten Nullbereich, bzw. Referenzbereich (siehe auch Empfehlung 3.6 und Hintergrundtext im Kapitel 3 „Früherkennung und Biopsie“). Die Bereitstellung dieser Angaben gilt auch für Ärzte, die Laborwerte zitieren oder weitergeben.

In den zugrunde liegenden Studien war nur bei der deutschen Studie für die weitere Therapie nach Randomisierung das postoperative Erreichen des PSA-Nullbereichs (hier: $< 0,1$ ng/ml) gefordert [641]. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wies jedoch auch in den beiden anderen vorliegenden RCTs zumindest einen PSA-Wert von $< 0,2$ ng/ml auf. In der EORTC-Studie [638] erreichten 87 % bzw. 91,8 % in der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe postoperativ einen PSA-Wert $< 0,2$ ng/ml. In der SWOG-Studie [591] lag dieser Anteil bei 65 % bzw. 68 %; postoperative PSA-Werte waren in dieser Studie für 89 % der Patienten verfügbar (376 v. 425).

Vom Erreichen des PSA-Wertes im definierten Nullbereich zu unterscheiden ist ein postoperativ persistierender PSA-Wert. Nur bei einem PSA-Wert im Nullbereich kann definitionsgemäß von einer adjuvanten Situation ausgegangen werden. Für Patienten mit persistierenden PSA-Werten ist dies nicht der Fall. Auf diese Patientengruppe wird in Kapitel 6.2.1 „Spezifische Empfehlungen zur Behandlung des PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie“ eingegangen.

Die adjuvante Strahlentherapie soll in der Regel bis vier Monate nach radikaler Prostatektomie erfolgen. Zwar wurde mit der Strahlentherapie in der deutschen Studie und in der EORTC-Studie [638] bis nach maximal drei Monaten begonnen, die SWOG-Studie [591] nahm jedoch Patienten bis zu vier Monate nach Operation auf und weist für das metastasenfreie Überleben und Gesamtüberleben statistisch signifikante Ergebnisse auf (als einzige Studie mit diesen Endpunkten s. u.).

Zu Empfehlung 5.57a und 5.57b

a) Zum Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie

Den Empfehlungen liegen drei randomisierte kontrollierte Studien zugrunde. Der primäre Endpunkt von zweien dieser Studien (EORTC-Studie, Bolla et al. 2005 [638], mediane Nachbeobachtung fünf Jahre und Studie der deutschen Krebsgesellschaft, Wiegel et al. 2009 [641] mediane Nachbeobachtung 4,7 Jahre) war die Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit. Eine Studie hatte als primären Endpunkt das metastasenfreie Überleben [591]. In allen drei Studien konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit in der Interventionsgruppe mit postoperativer Strahlentherapie im Vergleich zu einer Wait-and-See-Strategie gezeigt werden. Die Metaanalyse ergibt eine Hazard-Ratio (HR) über alle drei Studien von 0,47 (95 % KI 0,40-0,56); $p < 0,0001$, d. h. eine relative Senkung des Risikos für biochemische Progression um 53 % [645].

Der primäre Endpunkt der SWOG-Studie – eine statistisch signifikante Reduktion des metastasenfreien Überlebens – war bei der Erstpublikation [591] mit einer medianen Nachbeobachtung von 10,6 Jahren nicht nachweisbar. Eine Reanalyse der SWOG-Studie mit einer medianen Nachbeobachtung von 12,6 Jahren [592] zeigte jedoch eine statistisch signifikante Verbesserung des metastasenfreien Überlebens (HR 0,71, 95 % KI 0,54-0,94; $p=0,016$) um 1,8 Jahre und auch eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um 1,9 Jahre (HR 0,72 95 % KI 0,55-0,96; $p=0,023$).

Die Empfehlungen 5.57a und 5.57b orientieren sich maßgeblich an der 2009 erschienenen Reanalyse der SWOG-Studie. Diese Daten weisen eine Number needed to treat von 12,2 für das Verhindern von Metastasen bei einem Patienten nach 12,6 J aus und eine Number needed to treat von 9,1 für das Verhindern eines Todesfalles nach 12,6 Jahren.

Sowohl für den Nachweis eines Unterschieds im karzinomspezifischen Überleben als auch für die Beurteilung des Effekts auf das Gesamtüberleben waren die Nachbeobachtungszeiten der EORTC-Studie und der deutschen Studie zu kurz; die Studien waren auch primär nicht auf ein Erreichen dieses Endpunktes ausgelegt.

Die Rate lokoregionärer Rezidive war sowohl in der EORTC-Studie als auch in der SWOG-Studie signifikant niedriger in der Interventionsgruppe mit 23 (5,4 %) versus 76 (15,4 %) lokoregionären Rezidiven ($p < 0,0001$) in der EORTC-Studie und 84 versus 111 lokoregionären Rezidiven ($p < 0,05$) in der SWOG-Studie. In der deutschen Studie wurde dieser Endpunkt nicht ausgewertet.

Weiterhin war in der SWOG-Studie der Anteil an Patienten, die eine androgenablativ Therapie bei Progress erhielten, in der Interventionsgruppe mit 10 % gegenüber 21 % in der Kontrollgruppe signifikant niedriger, obwohl bei einem Teil der Patienten der Kontrollgruppe bei PSA-Progression eine Salvagestrahlentherapie durchgeführt wurde.

In die EORTC-Studie [638] wurden Patienten mit pN0M0 und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (Kapselüberschreitung des Tumors, Samenblaseninfiltration oder positive Schnittränder), also auch Patienten mit pT2-Karzinomen, wenn sie einen posi-

tiven Schnittrand hatten, eingeschlossen. In der SWOG-Studie [591] wurden Patienten mit pT3-Tumoren und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor eingeschlossen, und die deutsche Studie [641] nahm Patienten mit pT3-Tumoren sowohl mit negativem als auch positivem Schnittrand auf. Der Nutzen der adjuvanten perkutanen Bestrahlung wurde jeweils für die gesamte Gruppe von Patienten gezeigt.

Für die EORTC-Studie liegen zwei post-hoc-Stratifizierungen nach den genannten Risikofaktoren in Bezug auf das Therapieansprechen vor [640; 643]. Colette et al. [643] werteten die ursprünglich vorliegenden histologischen Befunde aus, während van der Kwast et al. [640] 57 % der Präparate bezüglich der positiven Schnittränder, des extrakapsulären Wachstums und der Samenblaseninfiltration erneut histopathologisch evaluierte. Dabei zeigte sich eine schlechte Korrelation der lokalen pathologischen Befunde mit den beim zentralen Review erhobenen Befunden [640].

Beide Studien zeigen jedoch bei Vorliegen eines positiven Schnittrands die stärkste Risikoreduktion im biochemisch-rezidivfreien Überleben. Die Hazard-Ratio wird bei van der Kwast et al. [640] mit 0,38 angegeben, d. h. es wird eine relative Risikoreduktion im Zeitfenster der Studie von 62 % erreicht.

Auch in der deutschen Studie war das Vorliegen eines positiven Schnittrands statistisch signifikant mit dem Ansprechen auf die Strahlentherapie assoziiert [641]. Die Bedeutung der adjuvanten Strahlentherapie bei Samenblaseninfiltration (pT3b) ist wegen divergierender Daten in den drei Studien noch nicht abschließend beurteilbar.

b) Unerwünschte Wirkungen der adjuvanten Strahlentherapie

Zur Erfassung der Toxizität wurde in der EORTC-Studie [638] und in der deutschen Studie [641] der RTOG/EORTC-Score verwendet. Bei der SWOG-Studie [591] wurde das Instrument zur Erfassung nicht spezifiziert. Bei der Beurteilung der Akut- und der Spätreaktionen ist zu bedenken, dass in der SWOG-Studie und auch in der EORTC-Studie (SWOG-Studie vor der 3D-Ära, EORTC-Studie teilweise innerhalb dieser Ära) keine dreidimensional geplante Bestrahlung eingesetzt wurde.

In allen drei Studien waren die Toxizitäten in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht. In der EORTC-Studie waren die Mehrzahl der gastrointestinalen Akuttoxizitäten in der Interventionsgruppe geringgradige Diarrhöen (Grad 1 und 2), in 5,3 % trat eine Diarrhoe Grad 3 auf. Bezüglich der urogenitalen Akutfolgen kam es in 3,3 % zu Pollakisurie Grad 3, darüber hinaus trat eine Dysurie Grad 3 in 1,1 % der Fälle auf. 3 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund akuter Toxizität ab.

Bezüglich der Spättoxizität bestand in der EORTC-Studie statistisch signifikant mehr Grad 2/3 gastrointestinale und genitourinale Spättoxizität in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,0005$). Bei separater Betrachtung der Toxizität Grad 3 (Blase und Darm) trat diese zwar in der Interventionsgruppe mit 4,2 % häufiger auf als in der Kontrollgruppe (2,6 %), dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,07$). Es wurde keine Toxizität Grad 4 berichtet.

In der SWOG-Studie wurden statistisch signifikant mehr kumulative Akut- und Spätfolgen in der Interventionsgruppe angegeben (23,8 % versus 11,9 % $p=0,002$). Spezifiziert wurden rektale Komplikationen (Proktitis oder rektale Blutung, die nicht in der Kontrollgruppe, aber in 3,3 % der Interventionsgruppe auftraten) sowie Urethrastrikturen (17,8 % in der Interventionsgruppe versus 9,5 % in der Kontrollgruppe). Bezüglich der vergleichsweise hohen Rate an Urethrastrikturen ist in Betracht zu ziehen, dass die SWOG-Studie Ende der 1980er Jahre begonnen wurde. Die Rate an Urethrastrikturen

nach radikaler Prostatektomie lag damals deutlich höher als die von den Autoren derzeit beobachtete Rate von bis zu 3 %.

In der deutschen Studie – der einzigen Studie mit dreidimensionaler Bestrahlungsplanung – war der kumulative Anteil aller strahlentherapiebedingter Toxizitäten 21,9 % in der Interventionsgruppe und 3,7 % in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Die Spättoxizitäten wurden systematisch graduell erfasst. In der Interventionsgruppe traten 2 % ($n=3$) Fälle mit urogenitalen Spätfolgen Grad 2 auf und 1,4 % ($n=2$) mit gastrointestinalen Spätfolgen Grad 2. Insgesamt trat ein Fall von Grad-3-Spättoxizität der Blase in der Interventionsgruppe auf. Die Kontrollgruppe wies keine Spätfolgen nach EORTC auf. Die Rate an Urethrastrikturen war in den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (zwei in der Interventionsgruppe, einer in der Kontrollgruppe). Spättoxizität Grad 4 wurde nicht berichtet.

c) Risiko einer Übertherapie

In vielen Fällen entwickeln Patienten mit pT3-Tumoren, positivem oder negativem Schnittrand bzw. weiteren Risikofaktoren im weiteren Verlauf kein Rezidiv, trotz des erhöhten Risikos dafür. In der deutschen Studie zeigte sich in der Kontrollgruppe nach im Mittel 4,7 Jahren bei 54 % der Patienten kein biochemisches Rezidiv [641] und auch in der EORTC-Studie entwickelte nur etwa die Hälfte der Patienten (47,4 % unter Einschluss der pT2-Tumoren) nach fünf Jahren ein biochemisches Rezidiv. Die SWOG-Studie ergab ein metastasenfreies Überleben in der Kontrollgruppe von 54 % nach 12,6 Jahren.

Aus diesen Daten und der erzielten Verbesserung von ca. 10 % für das metastasenfreie Überleben sowie 11 % für das Gesamtüberleben geben die Autoren der SWOG-Studie eine Number needed to treat von 12,2 für das Verhindern von Metastasen bei einem Patienten nach 12,6 Jahren und eine Number needed to treat von 9,1 für das Verhindern eines Todesfalles nach 12,6 Jahren an.

Zu Empfehlung 5.57c

Die Bewertung der adjuvanten Strahlentherapie für pT2-Tumoren und positivem Schnittrand bezieht sich auf eine Subgruppe der EORTC-Studie [638]. Von insgesamt 629 Patienten mit positiven Schnitträndern wiesen 163 Patienten (16,2 % der Gesamtgruppe) einen pT2-Tumor mit positivem Schnittrand als einzigen Risikofaktor auf. Für Patienten mit positiven Schnitträndern unabhängig von der pathologischen T-Kategorie, d. h. auch mit kapselüberschreitendem Wachstum oder Samenblaseninfiltration, zeigte sich ein hochsignifikanter positiver Effekt im biochemischen rezidivfreien Überleben (76,2 % mit Bestrahlung versus 37,6 % mit der Wait-and-See-Strategie $p < 0,0001$) [640]. Ein signifikanter Effekt konnte in der post-hoc-Auswertung von Collette et al [643] auch für die Untergruppe der pT2-Tumoren mit positivem Schnittrand bestätigt werden. Diese Gruppe zeigte die größte Verbesserung der Hazard Ratio in Bezug auf das Risiko eines biochemischen Rezidivs. Da in der SWOG-Studie nur Patienten mit pT3-Tumoren eingeschlossen waren, kann zum metastasenfrem Überleben und Gesamtüberleben für die Patientengruppe mit pT2-Tumoren keine Aussage getroffen werden. Eine retrospektive Fallkontrollstudie mit 76 Fällen zeigte bei bestrahlten Patienten bei einer medianen Nachbeobachtung von 2,2 Jahren signifikant weniger lokoregionäre Rezidive oder Metastasen als bei der Wait-and-See-Strategie (0 % versus 16 %) [644]. Aufgrund der Datenlage ist die Empfehlung zur Bestrahlung bei pT2-Tumoren nur offen formuliert. Besonders Patienten nach nervenschonender Operation sind über das mögliche Risiko einer Verschlechterung der erektilen Funktion aufzuklären, auch wenn hierzu keine systematisch erhobenen Daten vorliegen.

Bezüglich der unerwünschten Wirkungen und des Risikos einer Übertherapie gelten ansonsten die Ausführungen zu 5.57a und 5.57b.

Zu Empfehlung 5.57d

Aus den vorliegenden Studien können unterschiedliche Empfehlungen entwickelt werden. Alle drei RCTs weisen grundsätzlich in die gleiche Richtung. Aufgrund dieser Ergebnisse soll die postoperative Strahlentherapie als Option angeboten werden, kann jedoch nicht als Standardtherapie gelten. Die therapeutische Alternative stellt die perkutane Bestrahlung bei PSA-Anstieg (Salvagestrahlentherapie) dar. Die Datenlage erlaubt bisher keinen validen Vergleich zwischen adjuvanter perkutaner Strahlentherapie und Salvagestrahlentherapie.

Der Patient ist über die Vor- und Nachteile der Therapieoptionen aufzuklären (siehe dazu auch Kapitel 6.2.1 „Spezifische Empfehlungen zur Behandlung des PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie“).

Zu Empfehlung 5.57a-5.57d: Inhalte der Aufklärung des Patienten

Vor der Entscheidung zur Durchführung einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie soll der Patient über folgende Aspekte aufgeklärt werden: die Senkung der Rate biochemischer Rezidive für die jeweils gesamte Studiengruppe, eine signifikante Verbesserung des metastasenfrem Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Wait-and-See-Strategie, nicht jedoch einer frühzeitigen Salvagestrahlentherapie für pT3-Tumoren, zu erwartende akute und späte Toxizität sowie das Risiko einer Übertherapie.

5.5. Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

5.58	Statement	2009
Level of Evidence 1-3	<ul style="list-style-type: none"> Lokale Behandlungsoptionen für Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen sind die operative Therapie oder die Strahlentherapie. Als systemische Behandlung steht die sofortige oder die verzögerte hormonablativ Therapie zur Verfügung. Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapieverfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich. 	
	Literatur: [648]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

5.59	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 1+	Literatur: [441; 594].	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

5.60	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	Nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante hormonablativ Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

5.61	Statement	2009
Level of Evidence 1-3	Der kurative Stellenwert der Lymphadenektomie oder der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht geklärt (siehe auch Empfehlungen 5.44 und 5.45).	
	Literatur : a) Lymphadenektomie: [624-626] b) Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege: [442; 443; 457; 458; 610; 649-658]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

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 [659]: 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 [438; 660]: 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 [661]: 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 [662]: 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 [663]: 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 RCTs zeigen demzufolge methodische Schwächen.

Zur Wertigkeit prognostischer Faktoren bei lymphknotenpositivem Karzinom wurde eine populationsbezogene Studie identifiziert [664]. 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 [665; 666].

Es scheint bei der Wahl des primären Vorgehens regionale oder nationale Unterschiede zu geben. So führt Aus [664] 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 [104] 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 [99] entspricht inhaltlich der Empfehlung der NICE-Leitlinie.

Zu Empfehlung 5.58

Die Literaturübersicht (siehe Literaturzitate Swanson et al. 2006 [648]) 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 [438; 659-661; 663] 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 An-

zahl befallener Lymphknoten und Prognose im Hinblick auf krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben abgeleitet werden [665-669].

Briganti et al. 2009 [668] 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) [669] 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 Schnittränder 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 5.59

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 hormonablativ Therapie allein zeigt ein krankheitsfreies Überleben nach zehn Jahren von 15-45 % [648]. Die randomisiert kontrollierte vierarmige Studie von Lawton [443] 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 hormonablativen Therapie und der Bestrahlung zurückgeführt [443] siehe hierzu den Hintergrundtext zur Empfehlung 5.22).

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 [441] und EORTC 22961 [594].

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 hormonablativ 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 hormonablativ Therapie anschließend mit einem LHRH-Analogon 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 hormonablativ Therapie einer langfristigen hormonablativ 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 hormonablativ Therapie und 15,2 % in der Gruppe mit langfristiger hormonablativ Therapie (HR = 1,42 und p=0,65 für „Nicht-unterlegenheit“), d. h. das Überleben der Gruppe mit länger dauernder hormonablativ Therapie war eindeutig besser.

Zu Empfehlung 5.60

Die Zehn-Jahres-krankheitsfreien Überlebensraten liegen bei alleiniger operativer Therapie bei 0-24 %, bei operativer Therapie kombiniert mit endokriner Therapie bei 36-76 %. Die Datenlage zu operativer Therapie plus Bestrahlung ist nicht ausreichend valide, um daraus sichere Schlüsse im Hinblick auf einen zu erwartenden Vorteil zu ziehen [648]. Möglicherweise kann auch eine adjuvante perkutane Strahlentherapie zusätzlich zu einer hormonablativ 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 [670]. Die berechnete Zehn-Jahres-karzinomspezifische Überlebensrate bei adjuvanter Bestrahlung betrug 80 %, der Anteil an Patienten mit biochemisch-rezidivfreiem Überleben 53 %.

Zu Empfehlung 5.61

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 kurative Effekt der Lymphadenektomie bei Lymphknotenmetastasierung wurde bisher nur in wenigen Studien mit jeweils kleiner Fallzahl untersucht [624-626]. 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.

Effekt der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege

Zur Begründung siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 5.24.

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

5.62	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Vor radikaler Prostatektomie soll keine neoadjuvante hormonablative Therapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	Literatur: [671-674]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.63	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Nach radikaler Prostatektomie soll bei pathohistologisch nachgewiesenem lokal begrenztem Stadium keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	Literatur: [675-677]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

5.64	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	a. Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollte vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante hormonablativ Therapie durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad A	b. Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablativ Therapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: a) [671; 673] b) [675-677]	
	Gesamtabstimmung: a) 76 % b) 100 %	

5.65	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad A	a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-) und/oder adjuvante hormonablativ Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.	
Statement	b. Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer sechsmonatigen (neo-) und/oder adjuvanten hormonablativ Therapie als auch bei einer zwei bis drei Jahre dauernden hormonablativ Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt.	
B	c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte die Entscheidung über die Dauer der hormonablativ Therapie individuell getroffen werden (in Abhängigkeit z. B. von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung).	
Level of Evidence a und b: 1+ c: 4	Literatur: Neoadjuvant: [434; 435] neoadjuvant und adjuvant: [436-441]	
	Gesamtabstimmung: a) 93 % b) 90 % c) 91 %	

5.66	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und mittlerem Risikoprofil kann die neoadjuvante und/oder adjuvante hormonablativ Therapie vor und/oder nach perkutaner Strahlentherapie angewandt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur für neoadjuvant: [435; 595; 596; 674] Literatur für adjuvant: [436; 439; 598; 599; 674] Zusätzlich: [440; 453]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.62

Im nichtmetastasierten Stadium sprechen initial nahezu alle Adenokarzinome der Prostata auf eine hormonablativ 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 hormonablativ Therapie, vor allem Hitzewallungen. Die postoperative Rate einer wiedererlangten Potenz korreliert mit der präoperativen Potenz und dem Alter des Patienten [678].

Drei Studien mit Analyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ [671-673] ergeben, dass eine neoadjuvante hormonablativ 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 sinnvoll ist, nur eingeschränkt aussagefähig.

Mehrere Studien [672; 679] zeigen eine signifikante Verbesserung lokaler pathologischer Parameter wie eine Erhöhung der Rate organbegrenzter Tumoren oder Tumoren ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen. Dieser Effekt wird bei längerer hormonablativ Therapie verstärkt [680-682].

Zu Empfehlung 5.63

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 hormonablativ Therapie nach radikaler Prostatektomie erfolgt auf der Basis der pathomorphologischen Charakteristika des Tumors. Eine generelle adjuvante hormonablativ 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 [675; 676].

Zu Empfehlung 5.64a

In beiden Studien, welche die Frage randomisiert analysieren [671; 673], 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. Die pathohistologische Bestimmung der Tumorausdehnung wird durch eine Vorbehandlung erheblich erschwert, was konsekutiv eine adjuvante Therapiestratifizierung beeinträchtigt.

Zu Empfehlung 5.64b

Die prospektiv randomisierte Studie von Messing [675] zeigte bei kleiner Patientenzahl einen Überlebensvorteil für Patienten mit Lymphknotenmetastasen für die sofortige adjuvante hormonablative Therapie, die Studie erreichte nicht die statistisch erforderliche Teilnehmerzahl. Die Patienten erhielten im Kontrollarm die hormonablative Therapie nicht bei PSA-Progression, sondern erst bei klinischer Progression. Randomisierte Studien zur adjuvanten LHRH-Analoga-Therapie beim lokal fortgeschrittenen, lymphknotennegativen PCa 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 [677], beim Gesamtüberleben zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Ein ähnliches Ergebnis wies die Studie mit Flutamid 750 mg [676] 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 hormonablative Therapie bei lokal fortgeschrittenem PCa nahe. Auch beim Lymphknotenpositiven 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 [677] ist eine solche Behandlung bei Hochrisikopatienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom zu erwägen.

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

Zu Empfehlung 5.65

Siehe Hintergrundtext 5.23

Zu Empfehlung 5.66

Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen oder mittleren Risikoprofils steht dem Risiko von Nebenwirkungen im Falle einer hormonablativen Therapie mitunter ein sehr geringer Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber. Deshalb sollte – sofern diese Option gewählt wird – lediglich eine Kurzzeittherapie erfolgen [440; 683].

In einem RCT (n=1979, überwiegend Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko) war die Gesamtmortalität nach einer perkutanen Strahlentherapie und zusätzlicher viermonatiger hormonablativer Therapie (neoadjuvant und begleitend) nach zehn Jahren um 5 % niedriger (62 % vs. 57 %) als bei alleiniger Strahlentherapie (66 Gy) [684]. Bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil betrug die prostatakarzinomspezifische Mortal-

lität 3 % bzw. 1 %. Der mögliche Nutzen der Kombinationstherapie ist daher in dieser Gruppe eher fraglich. Bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil wurde die prostatakarzinomspezifische Mortalität um 7 % (3 % vs. 10 %) gesenkt, was für einen positiveres Nutzen-Schaden-Verhältnis bei diesen Patienten spricht.

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

5.7. Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting

5.67	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Entscheiden sich Patient und Arzt gegen eine Therapie mit kurativer Intention, soll der Patient über Watchful Waiting mit symptomabhängiger palliativer Intervention und über eine sofortige hormonablative Therapie aufgeklärt werden. Bestandteil der Aufklärung sollen insbesondere folgende Punkte sein: <ul style="list-style-type: none"> • der palliative Charakter beider Optionen; • die mit einer hormonablativen Therapie verbundenen unerwünschten Wirkungen; • die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige hormonablative Therapie, aber die uneinheitliche Datenlage bezüglich des Gesamtüberlebens. 	
Level of Evidence 1+, 4	Literatur: [99; 158; 306; 685-691]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.68	Konsensbasierte Empfehlung	2009
EK	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).	

5.69	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die eine kurative Therapie ablehnen, kann nach ausführlicher Aufklärung eine hormonablative Therapie angeboten werden. Die Androgendeprivation ist palliativ.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

5.70	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	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 Antiandrogenern ist lediglich für Bicalutamid 150 mg täglich die Äqui-Effektivität mit der Orchiektomie nachgewiesen.	
Level of Evidence 1++	Literatur: [685; 686; 691]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

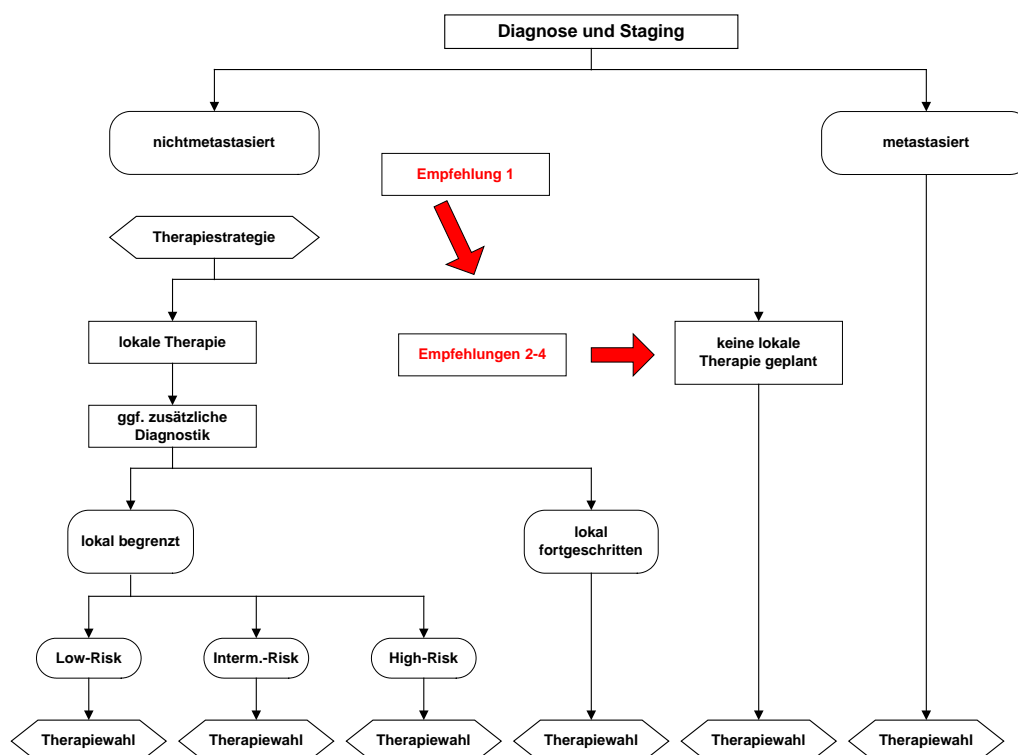


Abbildung 1: Algorithmus I - Diagnose und Staging

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.67

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-Axelson et al. bei Patienten unter 65 Jahren [306] 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 [691]. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben sind nicht eindeutig:
 - In der Cochrane-Analyse von Wilt 2001 [691] 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 [690] ist u. a. zusätzlich die Publikation von Studer et al. 2006 [686] 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 [687] 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 [692].
 - Bei Iversen 2006 [685] 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 [688] 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 ([99], Seite 58, 67), als auch die von ihr zitierte ASCO-Leitlinie [693]. Die niederländische Leitlinie (EBRO) [158] 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 [689].

Zu Empfehlung 5.68

Diese Empfehlung erklärt explizit das Konzept des Watchful Waiting und ist eine logische Konsequenz aus Empfehlung 5.64.

Der Frage, wann eine sofortige bzw. eine verzögert einsetzende hormonablativ Therapie eingeleitet werden sollte, wurde in der retrospektiven Untersuchung zur EORTC-Studie 30891 von Studer et al. 2008 [692] nachgegangen. In der Auswertung der EORTC-Studie 3.0891 zeigten Patienten mit einer sofortigen Therapie einen kleinen aber signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens [686]. 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 hormonablativ 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 hormonablativ 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 hormonablativ Therapie fallen kann [692].

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 hormonablativ 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 hormonablativ Therapie verzögert eingeleitet werden kann [692].

Zu Empfehlung 5.69

Der Nutzen einer Behandlung des lokal begrenzten PCa mit primärer hormonablativ Therapie ist durch keine Studie gesichert. Demzufolge sprechen sich alle vier methodisch guten Leitlinien [99; 104; 158; 159] gegen den Einsatz im lokal begrenzten Stadium aus. Gesichert ist, dass eine rein hormonelle Therapie beim PCa eine palliative Therapie darstellt. Diese Situation muss dem Patienten im Rahmen eines ausführlichen Beratungsgesprächs dargestellt werden. Darüber hinaus muss der Patient über die Nebenwirkungen einer hormonablativ Therapie aufgeklärt werden (s. o.).

Die Art, der Zeitpunkt des Beginns und die Dauer einer hormonablativ Therapie beim lokal begrenzten PCa lassen sich durch keine Studie belegen. In Analogie zur hormonablativ Therapie in adjuvanter Situation und beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom scheint eine Monotherapie gegenüber einer maximalen Androgenblockade ausreichend zu sein [694]. Bezüglich des Beginns einer hormonablativ Therapie gibt es Hinweise darauf, dass eine sofortige hormonablativ Therapie bei „vermehrter“ Tumorbelastung gegenüber einem verzögerten Beginn einen Überlebensvorteil bringt [675; 685; 695]. Dieser Vorteil lässt sich allerdings nicht in allen Studien belegen (siehe Kapitel 5.4 „Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“) und für das lokal begrenzte PCa liegen diesbezüglich keine Daten vor. Die Dauer einer hormonablativ Therapie sollte in Anlehnung an die Daten der intermittierenden hormonablativ Therapie beim fortgeschrittenen PCa erfolgen, wobei diese noch präliminär sind (siehe Kapitel 5.4 „Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“).

Letztendlich müssen sich die Empfehlungen zur hormonablativen Therapie beim lokal begrenzten PCa bei weiterhin fehlenden Studien an den Erkenntnisgewinnen der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen PCa orientieren.

Zu Empfehlung 5.70

Diese Empfehlung zitiert die Substanzen, die zur hormonablativen Therapie beim lokal fortgeschrittenen PCa eingesetzt worden sind: Die Metaanalyse von Wilt 2001 [691] enthält Studien zu Orchiektomie und zu LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [696] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [685] behandelte mit Bicalutamid, Studer 2006 [686] 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.

6. Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

6.1. Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

6.1	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge eingesetzt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [158]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.2	Statement	2009
Level of Evidence 4	Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf > 0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [158; 697-699]	
	Gesamtabstimmung: 83 %	

6.3	Statement	2009
Level of Evidence 4	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 auf der Grundlage von: [99; 700]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.4	Statement	2009
Level of Evidence 4	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPE ist nicht erforderlich.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 701; 702]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

6.5	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 703; 704]	
	Gesamtabstimmung: 85 %	

6.6	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach primärer kurativ intendierter Therapie und lokaler Rezidivtherapieoption soll eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv angestrebt werden. Zu diesem Zweck sollen <ul style="list-style-type: none"> • die PSA-Verdopplungszeit; • die Latenzzeit zur primären kurativ intendierten Therapie und • der Gleason-Score herangezogen werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [624]	
	Gesamtabstimmung: 80 %	

6.7	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv sollte bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml keine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.1

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 Empfehlung 6.2

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 [697-699].

Zu Empfehlung 6.3

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 [700]. 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 [705]. 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 [706; 707]. 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 [708].

Zu Empfehlung 6.4

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Biopsie der vesico-urethralen Anastomose eine ungenaue Methode zum Nachweis eines Lokalrezidivs darstellt [701; 702]. 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 6.10 genannten Faktoren (siehe auch Kapitel 6.2 „Therapie des PSA-Rezidivs“).

zu Empfehlung 6.5

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 [704]. Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce-Phänomens (= reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) [709; 710] d. h. nur bei Vorliegen eines gesicherten PSA-Rezidivs (siehe Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs“) erfolgen.

Zu Empfehlung 6.6

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 [624; 711].

Zu Empfehlung 6.7

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 [712].

6.2. Therapie des PSA-Rezidivs

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

6.8	Statement	2009
Level of Evidence 4	Bei Patienten mit PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (siehe Hintergrundinformationen) ist das abwartende Verhalten eine Option.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

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

6.9	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	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.	
Level of Evidence 2-3	Literatur: [713-715]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

6.10	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	a. Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml).	
Empfehlungsgrad B	b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.	
Level of Evidence 2-3	Literatur: [646; 713; 714; 716]	
	Gesamtabstimmung: 79 %	

6.11	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	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.	
Level of Evidence 3	Literatur: [716-722]	
	Gesamtabstimmung: 80 %	

6.2.2. Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie

6.12	Statement	2009
Level of Evidence 2-3	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: [704; 723]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.13	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [704]	
	Gesamtabstimmung: 85 %	

6.14	Statement	2009
Level of Evidence 4	Die Salvageprostatektomie ist nur von erfahrenen Operateuren durchzuführen.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

6.15	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad 0	Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokalrezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden. Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden.	
Level of Evidence 3	Literatur: [532; 724-726]	
	Gesamtabstimmung: 82 %	

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage

Die recherchierte Literatur zur Behandlung des PSA-Rezidivs stellt sich wie folgt dar: Es liegen zur Behandlung des PSA-Rezidivs nach Prostatektomie und der PSA-Progression nach perkutaner Strahlentherapie jeweils systematische Reviews vor [646; 704; 714].

Insgesamt gibt es für die genannten Verfahren derzeit keine randomisierten kontrollierten Studien (Intervention versus keine spezifische Therapie). Nur für die Salvageradiotherapie nach Prostatektomie liegen zwei nichtrandomisierte kontrollierte Studien vor. Trock et al. 2008 [727], verglichen retrospektiv die Salvagetherapie mit einer abwartenden Strategie. In der Behandlungs- und der Kontrollgruppe besteht im Hinblick auf das Metastasierungsrisiko jedoch keine Gleichverteilung. Trotz nachträglicher multivariater Stratifizierung sind die Ergebnisse deshalb als unsicher einzustufen. Eine weitere kontrollierte Studie [728] liegt für den Vergleich einer Salvagestrahlentherapie mit einer unmittelbar postoperativen Therapie in Bezug auf den Vergleich der unerwünschten Wirkungen vor. Die Datenlage beschränkt sich ansonsten auf retrospektive Fallserien, es können deshalb im Hinblick auf den Nutzen der Therapieoptionen bezüglich eines therapeutischen Vorteils keine sicheren Aussagen getroffen werden.

Zu Statement 6.8

Der natürliche Verlauf bei PSA-Rezidiv nach Prostatektomie und bei PSA-Progression nach Strahlentherapie kann ohne jede Therapieintervention sehr langfristig sein, und in vielen Fällen werden Patienten mit PSA-Rezidiv bzw. PSA-Progression keine klinisch relevanten Symptome entwickeln.

In einer großen retrospektiven Serie von Pound [624] wurden ca. 2.000 Patienten nach radikaler Prostatektomie im Median 5,3 Jahre (0,5-15 J) lang nachbeobachtet. 15 % (315) der Patienten entwickelten ein PSA-Rezidiv. Bei 34 % (103) der Patienten mit PSA-Rezidiv traten während der Studienperiode Fernmetastasen auf. Im Median lagen acht Jahre zwischen der Feststellung des PSA-Rezidivs und der Diagnose von Fernmetastasen. Traten Fernmetastasen auf, führten diese im Median nach fünf Jahren zum Tod. Anhand der erhobenen Daten wurde die voraussichtliche Rate an Patienten mit metastasenfreiem Verlauf nach 15 Jahren mit 82 % (95 % KI 76-88 %) berechnet.

Ob die Ergebnisse auf das Kollektiv deutscher Patienten mit radikaler Prostatektomie übertragen werden können, muss jedoch geprüft werden. Die bei Pound eingeschlossenen Patienten wiesen vor Primärtherapie überwiegend niedrige bis mittlere Risikofaktoren für ein Rezidiv auf. So hatten 74 % einen Tumor der klinischen Kategorie cT1a-cT2a, 94 % PSA-Werte bis maximal 20 ng/ml und 92 % einen Gleason-Score bis maximal 7. Die pathologische Aufarbeitung nach Operation ergab zu 46 % organbegrenzte Tumore und eine Kapselpenetration in 43 %. Eine Samenblaseninfiltration wurde in 5 %, ein Lymphknotenbefall in 6 % nachgewiesen.

Die Salvagestrahlentherapie und die Salvageprostatektomie sind Therapieoptionen mit kurativer Intention. Als invasive Maßnahmen sind sie jedoch mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Die Rate an Spätfolgen bei der Salvagestrahlentherapie ist relativ gering (siehe Empfehlung 6.10). Bei der Salvageprostatektomie treten im Vergleich zu einer primären radikalen Prostatektomie deutlich mehr unerwünschten Langzeitfolgen auf (siehe Empfehlung 6.13).

Die Entscheidung zu einer Therapie soll demzufolge bestimmt werden durch:

1. das Vorliegen günstiger Faktoren für eine „Wait-and-See-Strategie“;
2. die Lebenserwartung und die Begleiterkrankungen mit daraus resultierenden Behandlungsrisiken;
3. den Patientenwunsch in der Abwägung von Nutzen und unerwünschten Nebenwirkungen.

Die von Pound publizierte Serie [624] zeigte an einem Kollektiv von Patienten mit PSA-Rezidiv, die nicht behandelt wurden, für folgende Patienten signifikant weniger Fernmetastasen:

1. PSA-Verdopplungszeit nach RPE > 10 Monate;
2. Auftreten des PSA-Rezidivs mehr als zwei Jahre nach RPE;
3. primärer Gleason-Score < 8.

Zu beachten ist, dass aufgrund der geringen Rate an Samenblaseninfiltrationen und Lymphknotenmetastasen in dieser Untersuchung auch das Fehlen dieser Risikofaktoren vorausgesetzt werden muss.

Als mögliche Kandidaten für ein abwartendes Verhalten können so gerade ältere Patienten mit primär günstigem Risikoprofil und den oben genannten drei Parametern angesehen werden.

Man kann auch argumentieren, dass ein abwartendes Verhalten für diejenigen Patienten möglich ist, die die Referenzbereiche für Faktoren eines guten Therapieansprechens der Salvagetherapie, wie sie in Empfehlung 6.10 und 6.13 genannt sind, noch unterschreiten, da sie sich in dieser Zeit noch keine Therapieoption verbauen (siehe Empfehlung 6.10 und Empfehlung 6.13).

Zu bedenken ist hierbei insbesondere, dass die Therapie in der größten verfügbaren Serie von Stephenson et al. 2007 [716] bei einem PSA-Wert $< 0,5$ ng/ml für die Salvagestrahlentherapie die besten Ergebnisse zeigte. Eine möglichst frühzeitige Therapie wird auch für die Salvageprostatektomie gefordert.

Insgesamt kommt dem Patientenwunsch in Bezug auf eine mögliche Therapie besondere Bedeutung zu.

Zu Empfehlung 6.9

Die Empfehlung zur perkutanen Salvagestrahlentherapie (SRT) beruht auf einer kontrollierten, aber nicht randomisierten Studie und auf Fallserien. Dass eine Salvagetherapie das Gesamtüberleben verbessert, wurde bisher nicht in prospektiv randomisierten Studien belegt. Trock et al. [727] zeigten in einer retrospektiven vergleichenden Analyse eine Verlängerung des karzinomspezifischen Überlebens im Vergleich zu einer „Wait-and-See-Strategie“ (zur methodischen Wertigkeit siehe Zusammenfassung der Evidenzlage). Die Salvagestrahlentherapie ist als invasive Maßnahme mit Nebenwirkungen verbunden, auch wenn die Rate schwerer Spätfolgen relativ gering ist. Da der Nutzen nicht abschließend beurteilt werden kann, wurde diese Empfehlung abgeschwächt formuliert. Die SRT ist jedoch die einzige kurativ intendierte Therapieoption beim PSA-Progress nach radikaler Prostatektomie. Die Entscheidung zur lokalen Therapie soll in sorgfältiger Abwägung des Nutzens gegenüber den unerwünschten Wirkungen getroffen werden.

Als Dosis für die perkutane Salvagestrahlentherapie werden in der Literatur 64-70 Gy genannt; empfohlen wird eine Dosis von mindestens 66 Gy.

Die Rate an späten Nebenwirkungen $>$ Grad 2 bei der Salvagestrahlentherapie ist bei Verwendung moderner Bestrahlungstechniken gering. Eine Studie von 2009 [728] zeigte folgende akute und späte Toxizitäten an 173 Patienten, die eine perkutane Salvagestrahlentherapie mit 70 Gy unter Verwendung einer 3D-Bestrahlungsplanung erhalten hatten:

- akute gastrointestinale Nebenwirkungen: 42,2 % Grad 1+2, 1,2 % Grad 3;
- akute urogenitale Nebenwirkungen: 37,6 % Grad 1+2, 0,0 % Grad 3;
- späte gastrointestinale Nebenwirkungen: 15,0 % Grad 1+2, 0,6 % Grad 3;
- späte urogenitale Nebenwirkungen: 19,3 % Grad 1+2, 0,6 % Grad 3.

Es traten keine Grad-4-Nebenwirkungen auf.

Zur Therapie bei PSA-Progression bei V. a. Fernmetastasen siehe ab Kapitel 6.3.

Zu Empfehlung 6.10

- a. Die Literatur [713-715] zeigt eine positive Assoziation folgender Faktoren mit einem Therapieansprechen der PSA-Progression bei Salvagestrahlentherapie:

- PSA-Wert vor SRT < 1 ng/ml;
- PSA-Anstiegsgeschwindigkeit vor SRT < 2 ng/ml/J;
- Intervall bis zum PSA-Rezidiv > 2-3 J;
- PSA-Verdopplungszeit nach Primärtherapie > 12 Mo;
- Gleason-Score < 8;
- keine Samenblasen- oder Lymphknotenbeteiligung;
- R1-Resektion.

Die genannten Faktoren geben einen Hinweis darauf, dass es sich bei dem Anstieg des PSA-Werts um ein lokal begrenztes Rezidiv handelt. Über diese Angaben hinausgehend wird empfohlen, die Therapie bereits bei einem PSA-Wert < 0,5 ng/ml zu beginnen [716; 717]. Eine diagnosesichernde Biopsie wird nicht vorausgesetzt (siehe Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs“).

- Bei initial nodalnegativem Prostatakarzinom ist eine Bestrahlung der Lymphabflusswege nicht indiziert, wenn die histologische Sicherung des Lymphknotenstatus als ausreichend sicher eingeschätzt wird, v. a. im Hinblick auf die Zahl der untersuchten Lymphknoten.

Zu Empfehlung 6.11

Unter einem persistierenden PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie ist ein Wert oberhalb des definierten Nullbereichs bei der ersten PSA-Kontrolle (siehe Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs“) zu verstehen. Der persistierende PSA-Wert kann einerseits durch die Belassung benigner Prostatazellen z. B. im Bereich des Apex im Rahmen der primären radikalen Prostatektomie, zum anderen aber auch durch Tumorpersistenz bedingt sein. Eine präzise Unterscheidung ist mit den bisher zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden nicht möglich. In der Literatur wird die Beschreibung der Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie in Untersuchungen zur „Salvagestrahlentherapie“ subsumiert. Hier existieren teils widersprüchliche Daten. In drei kleineren Serien [718; 719; 722] mit 12, 15 und 21 Patienten war die biochemische Rezidivfreiheit nach Salvagestrahlentherapie aufgrund eines persistierenden PSA-Werts signifikant schlechter als nach Salvagestrahlentherapie aufgrund eines PSA-Anstiegs. In vier weiteren publizierten Serien (mit insgesamt 280 Patienten) bestand dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied in der biochemischen Progressionsfreiheit bei Bestrahlung aufgrund persistierenden PSA-Werts, verglichen mit Bestrahlung bei ansteigendem PSA-Wert [716; 717; 720; 721]. In diesen vier Serien erfolgte der Beginn der Bestrahlung bei niedrigeren PSA-Werten, d. h. früher als bei den 1996 und 1997 publizierten Serien. Auch für den persistierenden PSA-Wert scheint zu gelten, dass die biochemische Progressionsfreiheit deutlich günstiger ausfällt, je früher die Bestrahlung beginnt. Die in Empfehlung 6.10 genannten günstigen Faktoren für das Therapieansprechen können auch für die Salvagetherapie der PSA-Persistenz herangezogen werden.

Zu Statement 6.12

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 [704; 723]:

- 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) [717].

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 [704; 729].

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 [704]. Aktuelle Serien zeigen eine durchschnittliche OP-Zeit von ca. zwei Stunden und einen Blutverlust von etwa 360-500 ml im Mittel [723; 729].

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 5.3.5 und 5.4.5).

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 [724].

Die EAU-Leitlinie von 2011 nennt die Kryotherapie und die Brachytherapie als mögliche Verfahren zur Salvagetherapie, wenn eine Salvageprostatektomie nicht zur Anwendung kommen kann [389]. Laut EAU-Leitlinie kann HIFU ebenfalls als Option angesehen werden, wobei die Patienten auf den experimentellen Charakter dieses Verfahrens hingewiesen werden sollen.

Zu Empfehlung 6.13

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 [704]. Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce-Phänomens (reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) [709; 710] d. h. nur bei Vorliegen eines gesicherten PSA-Rezidivs (siehe Kapitel 6.1) 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 [703; 730]. Die Komplikationsrate der transrektalen Stanzbiopsie nach Strahlen- oder Brachytherapie ist nicht höher als bei der herkömmlichen Biopsie [731].

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 Empfehlung 6.14

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 [704; 723; 729].

Zu Empfehlung 6.15

Für die Salvage-HIFU-Therapie wurden zwei systematische Reviews identifiziert, die insgesamt fünf Fallserien einschlossen [532; 533]. Weiterhin konnten zwei Fallserien identifiziert werden, die aufgrund der geringen Fallzahl (< 50) nicht in den Reviews ausgewertet wurden [725; 726]. Die Fallserien sind überwiegend retrospektiv angelegt und haben relativ kurze Nachbeobachtungszeiträume (median max. 39 Monate). Die Fallzahl der größten Fallserie beträgt 167. Die anderen Studien werten 31-72 Personen aus. In den Studien mit dem längsten Follow-up beträgt das krankheitsfreie Überleben 44 % nach fünf Jahren (Poissonnier) und nach drei Jahren bei low risk 53 %, bei medium risk 42 %, und bei high risk 25 % [724]. Das Gesamtüberleben betrug in einer Studie nach fünf Jahren 90 % (Poissonnier) und in einer Studie nach Median 18 Monaten 84 % [724].

6.2.3. Hormonablative Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression

6.16	Statement	2009
Level of Evidence 4	Die hormonablative Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104]	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

Hintergrundinformationen

Zu Statement 6.16

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, [732]) 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 [733] zeigten einen Effekt in Bezug auf das metastasenfremie 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 metastasenfreie Überleben. Die Gruppen waren nicht transparent risikoadjustiert. Teneholz 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 [104] rekurriert, die für diese Indikationsstellung die indirekte Evidenz aufgrund eines systematischen Reviews von Wilt et al. 2001 [691] 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.

6.3. Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms

6.17	Statement	neu 2016
Statement	Die Möglichkeit der kombinierten Hormon-Chemotherapie hat die Erstlinienbehandlung des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert.	
Level of Evidence	Literatur: [734-736]	
1+		
	Gesamtabstimmung: 89 %	
6.18	Empfehlung	modifiziert 2016
Empfehlungsgrad	Bestandteil der Aufklärung über eine Androgendeprivation oder Hormon-Chemotherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein:	
A	<ul style="list-style-type: none"> · der palliative Charakter der Therapie; · Einfluss auf die Lebensqualität; · die unerwünschten Wirkungen. 	
Level of Evidence	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [685-687; 690; 691]	
4		
	Gesamtabstimmung: 98 %	
6.19	Empfehlung	neu 2016
Empfehlungsgrad	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen werden. 	
Level of Evidence	Literatur: [734-736]	
1+		
	Gesamtabstimmung: 94 %	

6.20	Empfehlung	neu 2016
Empfehlungsgrad 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 ² gegeben werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [37; 685; 686; 691]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.21	Empfehlung	modifiziert u. ergänzt 2016
Empfehlungsgrad A	a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.	
0	b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen.	
0	c. Die medikamentöse Androgendeprivation kann als Monotherapie oder als maximale Androgenblockade erfolgen.	
B	d. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt.	
0	e. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence a-c: 1++ d-e: 1(+)	a. Literatur: [685-687; 690; 691] b. Literatur: [37; 685; 686; 691] c. Literatur: [99; 104; 158; 694] d. und e. Literatur: [737-739]	
	Gesamtabstimmung: a) 100 % b) 94 % c) 78 % d) 98 % e) 100 %	

Anmerkung zu 6.21: Die Teilempfehlungen a-c stammen aus der letzten Version der Leitlinie und wurden in dieser Empfehlung zusammengefasst, aber nicht neu abgestimmt.

6.22	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	Die kombinierte, maximale Androgenblockade kann als Primärtherapie zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [99; 104; 158; 694]	
	Gesamtabstimmung: 78 %	

6.23	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten kann die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [104; 389; 740-742]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Hintergrundinformationen

Zum Thema Androgendeprivation beim metastasierten, rezidierten und progredienten Prostatakarzinom liegt eine evidenzbasierte Leitlinie der ASCO vor, die auf einer systematischen Literaturrecherche beruht und eine explizite Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung herstellt [37]. Diese Publikation bildet teilweise die Evidenzgrundlage dieses Kapitels. Die Literaturrecherche für die ASCO-Leitlinien endete im März 2006. Für den Zeitraum von März 2006 bis Oktober 2008 wurde eine Updaterecherche durchgeführt und es wurden relevante Publikationen in einer Evidenztabelle (siehe Evidenztabelle zur Leitlinie) hinzugefügt.

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf dem Boden der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem PCa 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 methodisch guten Metaanalyse von Wilt 2001 als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [37; 693] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen herangezogen.

Zu Empfehlung 6.17

Zur Behandlung des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms wurde bislang eine Androgendeprivation empfohlen, und erst im kastrationsresistenten Stadium

eine Chemotherapie. Docetaxel, das in der Kastrationsresistenz verbesserte Überlebensraten zeigt, wurde nun erstmals auch als Kombinationstherapie mit gleichzeitiger Androgendeprivation im hormonsensitiven Stadium geprüft. Zwei neue Studien, CHARTED [735] und STAMPEDE [736], zeigten einen bedeutsamen Überlebensvorteil (siehe Tabelle 13) bei früher Chemotherapie ab Beginn der Androgendeprivation bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakrebs. Diese Ergebnisse legen nahe, die Indikation zur Chemotherapie bei Männern in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1), anders als bislang Standard, bereits in der hormonsensitiven Situation begleitend zur Androgendeprivation zu stellen.

Zu Empfehlung 6.18

Die Empfehlung zur Aufklärung steht vor dem Hintergrund der informierten Entscheidung, wie sie guter klinischer Praxis sowie den Anforderungen des Patientenrechtegesetzes entspricht. Patienten sollen gemeinsam mit dem aufklärenden Arzt die schwierige Frage der Risikoabwägung entscheiden. Die in Tabelle 13 und Tabelle 15: (s. Kapitel 6.7) aufgeführten typischen und häufigen Nebenwirkungen von Hormontherapie und ggf. kombinierter Chemotherapie sollen dem Patienten vermittelt werden.

Zu Empfehlung 6.19

Zur Einschätzung der Effektivität einer Kombinationstherapie von Docetaxel und Androgendeprivation wurde eine systematische Literaturrecherche für den Publikationszeitraum 01/2011-04/2016 durchgeführt. Es wurden drei methodisch hochwertige randomisierte klinische Studien sowie eine methodisch hochwertige Metaanalyse [743] identifiziert. In zwei von drei Studien, die eine Kombinationstherapie von Docetaxel mit gleichzeitiger Androgendeprivation untersuchten, zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 15 bzw. 13,6 Monate (60 vs. 45 bzw. 57,6 vs. 44 Monate; 2.962 bzw. 790 Patienten) [735; 736], die Unterschiede der Ergebnisse einer dritten Studie (62,1 vs. 48,6 Monate; 385 Patienten) waren statistisch nicht signifikant [734]. Das progressionsfreie Überleben bzw. 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 (CHARTED und GETUG) führten eine Subgruppenanalyse für Patienten mit hoher Tumormast durch (in beiden Studien definiert als 'visceral metastases or ≥ 4 bone lesions with ≥ 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 vor und kommt dennoch zu einem signifikanten Ergebnis für die Gesamtgruppe. Die Leitliniengruppe adressiert diese Subgruppe in der Empfehlung daher nicht explizit, spricht aber eine abgeschwächte Empfehlung (sollte) aus. In keiner der drei Studien wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich symptomatischer gegenüber asymptomatischer 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.

Tabelle 13: Ergebnisse der RCT zur kombinierten Hormon-Chemotherapie

		ADT + Docetaxel	ADT (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
	-hohe 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% Grad 3-5 Ereignisse	32% Grad 3-5 Ereignisse
15%			1%	Neutropenie
12%			0%	endokrine Erkrankungen
10%			12%	gastrointestinale Erkrank.n
8%			3%	Allgemeinerkrankungen
7%			4%	muskuloskeletale Erkrank.
6%			6%	respiratorische Erkrank.n
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 6.20

Die Dosierungsempfehlung 75 mg/m² alle drei Wochen in sechs Zyklen für die Docetaxelgabe als Kombinationstherapie entspricht der Dosierung und vorrangig eingesetzten Frequenz in den RCT zu dieser Fragestellung [735; 736]. Eine Medikation mit 50 mg/m² alle zwei Wochen wurde in den prospektiven Studien nicht untersucht und wird deshalb nicht empfohlen. Dem längsten Zeitraum in den Evidenz-liefernden Studien entsprechend wird der Beginn der Chemotherapie spätestens 4 Monate nach Beginn der Androgendeprivation empfohlen.

Zu Empfehlung 6.21

- a) Eine sofortige hormonablativ Therapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [691]. Wie im Kapitel 5.7 „Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting“ beim nichtmetastasierten PCa 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 hormonablativen 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 [693].

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf dem Boden der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem PCa 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 methodisch guten Metaanalyse von Wilt 2001 [691] als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [37; 693] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen herangezogen.

- b) Eine ähnliche Empfehlung findet sich im Kapitel Watchful Waiting und alleinige hormonablativ Therapie beim nichtmetastasierten PCa. Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisierten kontrollierten Studien wirksam zur AD eingesetzt wurden. Der systematische Review von Wilt 2001 [691] beinhaltet Studien zu Orchiektomie und LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [696] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [685] [685][685] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [686] 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 PCa zugelassen. Eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich zu einer LHRH-Analogatherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden [37].
- c) Die PCTCG-Metaanalyse [694] mit überwiegend metastasierten Patienten weist einen nicht signifikanten etwa zweiprozentigen Vorteil im Fünf-Jahres-Überleben für Patienten mit maximaler Androgenblockade nach. Eine Subgruppenanalyse der maximalen Androgenblockade mit Nilutamid oder Flutamid ergibt einen signifikanten Fünf-Jahres-Überlebensvorteil zu Gunsten der maximalen Blockade von 3 %. Demgegenüber ist die kombinierte Gabe mit Cyproteronacetat signifikant schlechter als die einfache AD. Insgesamt fiel ein nichtsignifikanter Trend zu mehr Nebenwirkungen in der Gruppe der maximalen AD auf. Aufgrund des geringen Überlebensvorteils durch die kombinierte AD bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität und erheblichen Mehrkosten kommen alle drei Quell-Leitlinien [99; 104; 158] zu dem Schluss, dass die maximale AD nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden soll. Die ASCO-Leitlinie [37] empfiehlt dagegen eine Berücksichtigung der kombinierten AD („should be considered“) und begründet dies durch einen methodisch von den Autoren dieser Leitlinie als kritisch zu betrachtenden indirekten Analogieschluss aus mehreren Studien [744]. Weiter verweisen die ASCO-Autoren zur Begründung auf eine methodisch schwache Studie von Akaza 2004 (Update in [745]). Die zusätzliche Toxizität von Bicalutamid in der Kombinationstherapie wird von den ASCO-Autoren als minimal bzw. vernachlässigbar klein eingeschätzt. Daraus resultiert die von den übrigen o. g. Leitlinien abweichende Formulierung.

- d) Grundlage dieser Empfehlung sind zwei Metaanalysen [737; 738], die jeweils Primärstudien zum Vergleich von kontinuierlicher und intermittierender Androgendeprivation zusammenfassen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien, inklusive der größten Studie mit mehr als eintausend Patienten [739], 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 ADT-Induktionsphase liegen nach Ansicht der Leitliniengruppe ungenügende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer IADT vor, sodass sie für diese Indikation nicht empfohlen wird.
- e) 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 ADT 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. Die 2016 aktualisierte EAU-Leitlinie [746] spricht ebenfalls eine kann-Empfehlung zur intermittierenden Therapie nach entsprechender Induktionsphase bei metastasierten Patienten aus.

6.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

6.24	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

6.25	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 76 %	

6.26	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad A	Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen beachtet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatik • Nebenwirkungen der Therapieoptionen • Patientenpräferenz • Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität • Progressionsdynamik • Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 84 %	

6.27	Statement	neu 2014
Level of Evidence 4	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.28	Statement	neu 2014
Level of Evidence 4	Patienten mit erhöhtem ECOG-Performance-Status (ECOG \geq 2) oder erniedrigtem Karnofsky-Index (< 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

6.29	Statement	neu 2014
Level of Evidence 4	Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
6.30	Konsensbasierte Empfehlung	2011
EK	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.24, 6.25 und 6.26

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, 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. Die Aufklärung soll alle für eine Therapieentscheidung abzuwägenden Aspekte enthalten.

Die lokalen Behandlungsoptionen symptomatischer oder symptomträchtiger Läsionen sind Aufgabe chirurgischer und/oder radiotherapeutischer Interventionen. Neben ihrem Einsatz in der Behandlung von Knochenmetastasen (siehe 6.51) 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), distanten (retroperitonealen, mediastinalen und collären) Lymphomen sowie in seltenen Fällen pulmonalen Metastasen (bei bestehender oder drohender Dyspnoe) oder als Bestrahlung zerebraler Absiedelungen [747; 748].

Die systemischen Behandlungsoptionen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom umfassen Antihormon-, Chemo-, Immun- und Radionuklidtherapie sowie knochenmodifizierende Substanzen und Maßnahmen der supportiven Therapie.

Die zugrunde liegende Literatur wird in den folgenden, spezifischen Empfehlungen ausgeführt. Die Reihenfolge orientiert sich an den klinischen Indikationen:

- asymptomatische oder gering symptomatische, progrediente Erkrankung ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen (6.31)
- asymptomatische oder gering symptomatische, progrediente Erkrankung mit Nachweis von Metastasen (6.32)
- symptomatische, progrediente Erkrankung und guter Allgemeinzustand (6.37)
- symptomatische, progrediente Erkrankung und reduzierter Allgemeinzustand (6.41)
- progrediente Erkrankung und guter Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel (6.43)
- progrediente Erkrankung und reduzierter Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel (6.48)

Zu Empfehlung 6.27

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 6.28

Der Stellenwert des Geriatrischen Assessment ist bei alten Patienten mit onkologischen Erkrankungen in verschiedenen prospektiven Kohortenstudien untersucht worden. Viele dieser Studien schlossen Patienten mit Prostatakarzinom ein, keine Studie führte einen randomisierten Vergleich zwischen Assessment-basierter und konventioneller Therapieentscheidung durch.

Das Geriatrische Assessment ist ein multidimensionaler Prozess. Bereiche, die für alte Menschen und das Finden therapeutischer Entscheidungen relevant sind, die aber einer traditionellen Anamneseerhebung und Befundermittlung häufig entgehen, werden strukturiert erfasst. Hierzu zählen der funktionelle Status, die Mobilität, die kognitive Funktion, die emotionale Funktion, das Vorliegen geriatrischer Syndrome, die Ernährungssituation, die soziale Situation, Komorbiditäten und Medikation. Es stehen verschiedene Erfassungsmethoden zur Verfügung. Das Geriatrische Assessment kann in weiten Teilen von nicht-ärztlichem Personal durchgeführt werden. Der Zeitbedarf liegt bei durchschnittlich 20 Minuten und damit deutlich unter dem vieler apparativer Diagnostik.

Ein aktueller systematischer Review von Studien zum Geriatrischen Assessment bei Patienten mit einer Krebserkrankung kam zu folgenden Aussagen [749]: 73 Studien wurden identifiziert, nur wenige analysierten Outcome-Variablen. 6 von 9 Studien beschrieben eine positive Assoziation mit Toxizität, 8 von 16 Studien eine Assoziation mit Mortalität und 2 von 4 Studien Änderung der Therapieentscheidung in 40-50 %.

Zu Statement 6.29

Da Altern ein sehr heterogen verlaufender Prozess ist und der konventionellen klinischen Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung altersassoziierte Veränderungen häufig entgehen [750; 751] und diese Veränderungen mit Outcome-Variablen assoziiert sind [749], 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 [752-755]. Spezifische Empfehlungen für Patienten mit Prostatakarzinom sind seitens der Internationalen Gesellschaft für Geriatrische Onkologie (SIOG) ausgesprochen worden [388; 756].

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. Es wurden 518 Patienten im Alter von 70 Jahren und älter eingeschlossen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden. 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. 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. Docetaxel 75 mg/m² KOF 3-wöchentlich ist mit einem Punktwert von 2 im CRASH-Score, Docetaxel 35 mg/m² KOF wöchentlich mit einem Wert von 0 im CRASH-Score zu veranschlagen [757].

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. Unter anderem 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 [758].

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. Eine fortgeschrittene Erkrankung, eine Einschränkung im Mini-Nutritional-Assessment und Einschränkungen der Mobilität waren mit der 6-Monatsmortalitätsrate assoziiert [759].

Zu Empfehlung 6.30

Hintergrund dieser Empfehlung ist die Tatsache, dass nur bei adäquater kastrationsäquivalenter Testosteronsuppression von einer androgenunabhängigen bzw. kastrationsresistenten Erkrankung ausgegangen werden kann. Daher sollte ein Serumtestosteronspiegel unter 20-50 ng/dl erreicht und dokumentiert werden. Bei klinischer, biochemischer oder bildgebender Progredienz sollte dieser kontrolliert werden.

6.4.1. Erstlinientherapie asymptotische oder gering symptomatische Patienten

6.31	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, asymptotischer oder gering symptomatischer, progredienter Erkrankung ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen soll ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [760-764].	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.32	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptotischer 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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.33	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad A	<p>Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwarten-des Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Docetaxel • Sipuleucel-T <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.34-6.36</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [761-764].	
	Gesamtabstimmung: 86 %	
6.34	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad B	<p>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte Abirateron als Erstlinien-therapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass bisher keine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt wurde.</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [763]	
	Gesamtabstimmung: 84 %	
6.35	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	<p>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinien-therapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Docetaxel mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist.</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [761; 762]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

6.36	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung und keinem Nachweis viszeraler Metastasen kann Sipuleucel-T als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Sipuleucel-T zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führt. Es führt aber nicht zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und nicht zu einer biochemischen oder bildgebenden Remission.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [764]	
	Gesamtabstimmung: 79 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlungen 6.31

Die Behandlung von Patienten mit ansteigendem PSA-Wert ohne bildgebenden Metastasennachweis war bis zur Aktualisierung 2013 nicht Bestandteil der Leitlinie. In den Studien zur Erstlinientherapie mit Docetaxel [761; 762], Abirateron [763] und Sipuleucel-T [764] bei Patienten mit asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung wurden nur Patienten mit metastasierter Erkrankung eingeschlossen. Da es keine Evidenz zur Therapie eines reinen PSA-Rezidivs mit Abirateron, Docetaxel oder Sipuleucel-T gibt, wird ein abwartendes Vorgehen empfohlen.

Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation bei Diagnose eines Rezidivs fortgeführt oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich (nicht in Evidenztabelle aufgeführt). Bei den publizierten Studien handelt es sich um retrospektive Analysen von kleinen Fallserien mit großem Risiko verzerrter Ergebnisse (Bias) [765-767] und um einen RCT mit wenigen Patienten, die sich von den in diesem Kapitel angesprochenen Patienten stark unterscheiden [768]. Diese Studien wurden in unterschiedlichen Patientenpopulationen mit PSA-Rezidiv durchgeführt. Während laut Taylor [765] die Unterbrechung der Androgendeprivation prognostisch ungünstig erscheint, kann Hussain diesen Zusammenhang nicht herstellen [767]. Bei Fowler [766] und Manni [768] wurden Patienten mit progredienter Erkrankung Androgene verabreicht und ein rascher Progress beobachtet. Die Ergebnisse lassen eine sichere Antwort auf die Frage der Auswirkungen des Absetzens einer bestehenden Androgendeprivation nicht zu. Es ist daher nicht möglich, eine evidenzbasierte Empfehlung zu geben. In der niederländischen Leitlinie von 2007 [158] wurde im Konsens entschieden, dass eine bestehende Androgendeprivation auch bei Rezidiv fortgeführt werden soll, während die EAU-Leitlinie [389] das genaue Gegenteil empfiehlt. Die NICE-Leitlinie [104] äußert sich zum Thema nicht in einer Empfehlung. Zahlreiche Substanzen sind zur sekundären Hormondeprivation des unter primärer Androgendeprivation progredienten Prostatakarzinoms getestet worden (z. B. Kortikosteroide, Ketoconazol, Aminoglutethimid, Östrogene, Progestagen, Tamoxifen, Somatostatin-Inhibitoren, Retinoide, Calcitriol). Nicht alle genannten Substanzen sind für diese Indikation zugelassen. Ketoconazol war in der EU für die Behandlung von Pilzinfektionen zugelassen. Aufgrund der Lebertoxizität wurde

die Zulassung 2013 widerrufen. Von den genannten Substanzen zeigte sich lediglich für die Kortikosteroidtherapie eine nachgewiesene Wirksamkeit bezüglich klinisch relevanter Endpunkte [769; 770]. Dies bestätigte sich in der Update-Recherche 2011. Die einzige identifizierte randomisierte kontrollierte Studie zur Gabe von Kortikosteroiden im Vergleich zu einer zusätzlichen Gabe des selektiven Östrogenrezeptor-Modulators (SERM) Diethylstilbestrol ergab keinen statistisch signifikanten Benefit für die zusätzliche Gabe des SERM [771]. Verschiedene weitere Studien zu anderen Wirkstoffen mit überwiegend kleinen Patientenzahlen sind auf den PSA-Verlauf als Hauptendpunkt beschränkt. Der Einsatz von Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit anderen Substanzen kann sowohl Symptome lindern als auch die Lebensqualität vorübergehend bessern [772].

Eine Reihe von Einzelfallberichten und Fallserien zeigen bei einem Teil der Patienten einen Rückgang des PSA-Wertes nach dem Absetzen einer medikamentösen Androgendeprivation [773-777]. Die Experten schätzen diese Evidenz als so schwach ein, dass die Beendigung der Androgendeprivation nicht als gleichwertige Therapieoption zu Beibehaltung bzw. Modifikation der Androgendeprivation angesehen wird. Das Risiko einer Progredienz unter Absetzen der Androgendeprivation wird als so hoch eingeschätzt, dass diese Option nicht empfohlen wird.

Zu Empfehlung 6.32 und 6.33

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 (siehe Hintergrundtext zu 6.31).

Zur Therapie von Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung liegen Daten randomisierter Studien zu Formen der Antihormontherapie mit Abirateron, der Chemotherapie mit Docetaxel und der Immuntherapie mit Sipuleucel-T vor. Abirateron und Sipuleucel-T wurden gegen Placebo, Docetaxel gegen Mitoxantron getestet. Es liegen weder Daten zum direkten Vergleich der drei Arzneimittel, noch zu Kombinationen dieser Arzneimittel vor. Die Empfehlungen für diese Patientenpopulation beruhen auf den Einschlusskriterien für Studien zur Erstlinientherapie mit Docetaxel [761; 762], Abirateron [763] und Sipuleucel-T [764]. Progrediente Erkrankung wurde in der Studie zu Sipuleucel-T definiert als PSA-Progression oder radiografische Progression bei einem PSA-Wert ≥ 5 ng/ml, in der Abirateron-Studie als PSA-Progression gemäß der Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trial Working Group (PCWG2) [778] oder radiografische Progression und in der Docetaxel-Studie als PSA-Progression (steigende Werte in drei aufeinanderfolgenden Messungen) oder radiografische Progression. Die Symptomatik wurde in den Studien unterschiedlich definiert. In der Abirateron-Studie wurden nur Patienten eingeschlossen mit einem Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)-Score von 0-3, als stärksten Schmerz in den letzten 24 Stunden. In der Sipuleucel-T Studie waren Patienten mit moderater oder schwer symptomatischer Erkrankung (definiert als Einnahme eines Opioid Analgetikum in den letzten 21 Tagen oder durchschnittlicher wöchentlicher Schmerz von größer als 4 auf einer 10-punktigen VSA-Skala) ausgeschlossen. Ob eine Chemotherapie mit Docetaxel schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression begonnen werden soll, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. In der Subgruppenanalyse von TAX-327 [762; 779] 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 einer späteren Therapie bei symptomatischen Patienten gibt es bisher nicht.

Zu Empfehlung 6.34

Der Cyproteronacetat-17-Hemmer Abirateron bewirkt eine extragonadale Hormonsuppression. Die COU-AA-302 Studie (n = 1088, 2:1 Randomisierung) zeigte einen Überlebensvorteil für Abirateron in Kombination mit Prednison im Vergleich zu Placebo mit Prednison (Median overall survival: nicht erreicht vs. 27,2 Monate, HR: 0,75, 95 % KI: 0,61-0,93, p = 0,01) [763]. Das vordefinierte Signifikanzniveau 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. Die bisher erreichte Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa acht Monaten ist klinisch relevant. Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission, Symptomatik und Lebensqualität). Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1). In der Studie hatten 33 % (n = 178) der Patienten mit Abirateron plus Prednison und 26 % (n = 142) der Patienten mit Placebo plus Prednison mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung. Patienten mit viszeralen Metastasen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Sehr häufige Nebenwirkungen (> 10 %) unter Abirateron sind Harnwegsinfektionen, Hypokaliämie, Hypertonie und periphere Ödeme [780]. Herzerkrankungen, Hepatotoxizität und Frakturen sind weitere wichtige Nebenwirkungen [780]. 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 [780].

Zu Empfehlung 6.35

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 [761; 762]. 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 Therapieassoziierter 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 [761]. 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 [761]. 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 [781]. 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 drei-wöchige Gabe gleichermaßen empfohlen. Armstrong et al. haben ein Modell entwickelt, in das unter anderem Allgemeinzustand, Symptomatik, Ansprechen auf die Chemotherapie einfließen um die Überlebenszeit bzw. Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Überlebenszeit zu berechnen [782]. Docetaxel ist in Kombination mit Prednisolon/Prednison zur Behandlung des metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen [783].

Zu Empfehlung 6.36

In der IMPACT Studie wurden 341 Patienten mit Sipuleucel-T und 171 Patienten mit Placebo behandelt (n = 512, Alter 69 Jahre, 81 % ECOG 1, 19 % ECOG 0). Ausschlussgründe waren pathologischen Frakturen, viszerale Metastasierung, Strahlentherapie, Glukokortikoidgabe, Operation oder systemische Therapie außer Kastration in den letzten 28 Tagen. Zu Studienbeginn waren 54 % der eingeschlossenen Patienten asymptomatisch, 46 % mild symptomatisch. Die Immuntherapie mit Sipuleucel-T zusätzlich zur kombinierten Androgendeprivation hatte keinen Einfluss auf die Symptomfreiheit und auf das progressionsfreie Überleben, führte aber zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der immuntherapierten Patienten von 4,1 Monaten [764; 784]. Eine retrospektive Subgruppenanalyse ergibt Hinweise auf eine klinische Selektion von Patienten für die Therapie mit Sipuleucel-T:

Tabelle 14: Retrospektive Subgruppenanalyse (PSA)

PSA	Hazard Ratio	Konfidenzintervall
< 22,1	0,521	0,309-0,879
> 22,1-50,1	0,685	0,431-1,088
> 50,1-134,1	0,819	0,532-1,262
> 134,1	0,853	0,554-1,315

Nur Patienten in der Quartile mit dem niedrigen PSA Wert hatten eine signifikante klinisch relevante Verlängerung der Überlebenszeit [785]. Berichtete schwere Nebenwirkungen sind akute Infusionsreaktionen, Katheter-Sepsis, Staphylokokken-Bakteriämie, Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse. Sehr häufig ($\geq 10\%$) berichtete Nebenwirkungen sind unter anderem Schwindel, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Arthralgie, Myalgie, Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen, Asthenie [785]. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Sipuleucel-T ist zur Behandlung des metastasierten (nicht-viszeral) kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Verlauf bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, zugelassen [785].

6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten

6.37	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	<p>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie mit Docetaxel • Abirateron • Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Kombination von 1. bis 3. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung, siehe auch Empfehlung 6.53 <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.38-6.40.</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [761-763; 786].	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

6.38	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad 0	<p>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinientherapie in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Docetaxel mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist.</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [761; 762]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.39	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Abirateron als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [763]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

6.40	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und ossärer Metastasierung kann Radium-223 als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [786]	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

6.41	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index $<$ 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.42	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index $<$ 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) • Bisphosphonate/Denosumab bei ossärer Metastasierung allein oder in Kombination mit 1.-4., siehe auch Empfehlung 6.53 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [761-763; 786].	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.37

Die Therapieoptionen für Patienten mit symptomatischer Erkrankung und gutem Allgemeinzustand wurden in Empfehlung 6.37 im Überblick aufgelistet. 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 6.5 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.

Zu Empfehlung 6.38

Die Studienlage zu Docetaxel als Erstlinientherapie ist im Hintergrundtext zu Empfehlung 6.35 dargestellt.

Zu Empfehlung 6.39

Die Studienlage zu Abirateron als Erstlinientherapie ist im Hintergrundtext zur Empfehlung 6.34 dargestellt. Abirateron ist nur für die Anwendung bei Patienten mit milder Symptomatik zugelassen [780]. Mild symptomatisch wurde in der Zulassungsstudie definiert als ein BPI-SF von $<$ 3 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden [763].

Zu Empfehlung 6.40

In einer kontrolliert randomisierten Studie (2:1 Randomisierung) von Parker et al. (ALSYMPCA) verlängerte das Radionuklid Radium-223 das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo signifikant [786]. Eingeschlossen wurden 921 Patienten mit progres-

sivem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit mindestens zwei ossären Metastasen und ohne Hinweis auf viszerale Metastasierung im ECOG Status 0-2 (guter Allgemeinzustand), von denen in jeweils beiden Gruppen 43 % nicht mit Docetaxel vorbehandelt waren. Patienten, die nicht mit Docetaxel vorbehandelt waren, waren entweder nicht ausreichend gesund, wollten keine Docetaxel-Therapie oder Docetaxel war nicht verfügbar. Die Daten zeigten eine Verlängerung für den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens mit einem Median von 14,9 Monaten versus 11,3 Monaten zugunsten von Radium-223 (HR: 0,70; 95 % KI: 0,58-0,83; $p < 0,001$). In der Subgruppenanalyse von Patienten, die Radium-223 als Erstlinientherapie erhalten haben, konnte eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für Radium-223 gezeigt werden (HR: 0,74; 95 % KI: 0,56-0,99). Radium-223 verlängerte im Vergleich zu Placebo die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (15,6 Monate vs. 9,8 Monate, HR: 0,66; KI: 0,52-0,83, $p < 0,001$) und bis zu einem PSA-Anstieg (3,6 Monate vs. 3,4 Monate, HR: 0,64; KI: 0,54-0,77, $p < 0,001$). Thrombozytopenien und Neutropenie traten häufiger bei Patienten in der Radium-223-Gruppe als in der Placebo-Gruppe auf. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkungen waren Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Thrombozytopenie [787]. 25 % der Patienten in der Radium-223-Gruppe im Vergleich zu 16 % der Patienten in der Placebo-Gruppe berichteten über eine Verbesserung der Lebensqualität (FACT-P: Verbesserung um mindestens 10 Punkte) im Verlauf der Studie. Radium-223 ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen[787].

Zu Empfehlung 6.41 und 6.42

Wie in Statement 6.28 beschrieben, weisen Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 , Karnofsky-Index < 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Radium-223 (ECOG: 0-2) und Docetaxel (Karnofsky-Index ≥ 60 %) waren keine oder nur wenige Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. Des Weiteren können als Erstlinientherapie zusätzlich verschiedene Therapieoptionen angeboten werden. Hinweise bzw. Einschränkungen bei den Therapieoptionen werden in den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen 6.37-6.40 diskutiert.

Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel, Mitoxantron oder Estramustin angeboten werden. Die systematische Übersichtsarbeit von Winquist [788] zeigt, dass die Kombination aus Mitoxantron und Prednisolon zu einer Verbesserung in mehreren klinisch relevanten Endpunkten (Lebensqualität, Zeit bis zum Progress, Schmerzen) führen kann und eine wirksame Therapie darstellt. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen Steroidtherapie kann durch die Kombination aus Mitoxantron und Prednisolon jedoch nicht erreicht werden. Die Studie von Tannock 2004 [761] und die Folgeauswertung [762] zeigte, dass die Kombination aus dreiwöchig appliziertem Docetaxel und Prednison wirksamer ist als Mitoxantron und Prednison und mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens einhergeht. Dieser Vorteil beträgt wenige Monate (Median: 2,9 Monate, Spanne null bis sieben Monate). In der zweiten großen randomisierten Studie (SWOG 9916) verglichen Petrylak et al. [789] ebenfalls Docetaxel und Mitoxantron. Allerdings wurde im Docetaxel-Arm zusätzlich Estramustin gegeben. Auch diese Studie zeigte einen Überlebensvorteil zugunsten von Docetaxel und Estramustin, der mit im Median 1,9 Monaten kleiner als der Vorteil der alleinigen Chemotherapie mit Docetaxel ist. Die Kombination mit Estramustin wird

deshalb nicht als Standardtherapie empfohlen. Absolute und relative Kontraindikationen der Substanzen sind zu beachten.

6.4.3. Zweitlinientherapie

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

6.43	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	<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> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Enzalutamid • Cabazitaxel • Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Kombination von 1.-4. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung, siehe auch Empfehlung 6.53. <p>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.44-6.47</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [786; 790-797]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.44	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Abirateron angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [790; 791].	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.45	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Enzalutamid angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [793]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.46	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad 0	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. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Cabazitaxel mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [794]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.47	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	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.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [786]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.48	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky < 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Enzalutamid • Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) • Kombination von 1.-5. mit Bisphosphonaten/Denosumab bei ossärer Metastasierung, falls noch nicht gegeben 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von Literatur zu 6.43 und [104; 158; 798].	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.49	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad A	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (s. Empfehlung 6.48) angeboten werden.</p>	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.43

Die Empfehlung beruht auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zu Enzalutamid, Abirateron, Cabazitaxel und Radium-223. Die Zulassungsstudien werden in den Empfehlungen 6.43-6.47 diskutiert. Ein guter Allgemeinzustand wurde von der Leitliniengruppe definiert als ECOG 0-1 oder Karnofsky \geq 70.

Vergleichende Studien zu den Arzneimitteln oder zu einer Docetaxel-Retherapie sind nicht bekannt. Eine Docetaxel-Retherapie ist möglich bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung gut und mit wenig Nebenwirkungen angesprochen haben. Eine Docetaxel-

Retherapie erfolgt individualisiert. Daten randomisierter Studien mit Festlegung von Selektionskriterien liegen nicht vor.

Zu Empfehlung 6.44

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 [790]. In die randomisierte kontrollierte Studie (1.195 Patienten, 2:1-Randomisierung) waren asymptomatische 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 [791] 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; $p < 0,0001$). Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission und Symptomatik). 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 [780].

Zur erneuten Therapie mit Abirateron, falls dieses bereits vor Erstlinientherapie mit Docetaxel eingesetzt wurde, sind derzeit keine Daten verfügbar.

Zu Empfehlung 6.45

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; $P < 0,001$) [793]. 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 [799].

Zu Empfehlung 6.46

Im Unterschied zu Abirateron und Enzalutamid (jeweils gegen Placebo) wurde Cabazitaxel versus Mitoxantron (jeweils in Kombination mit Prednison) getestet. Zu Cabazitaxel liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (1:1-Randomisierung, open label, d. h. die Anwendung der Medikamente erfolgte nicht verblindet). 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 als Chemotherapeutikum 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 Überleben um 1,4 Monate (2,8 Monate vs. 1,4 Monate, HR: 0,74; 95 % KI: 0,64-0,86, $p < 0,0001$) erreicht. 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 [800]. Cabazitaxel soll nur durch erfahrene Ärzte verabreicht werden, ein sorgfältiges Monitoring ist unerlässlich. 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 [801].

Zu Empfehlung 6.47

Die Zulassungsstudie zu Radium wird bei der Empfehlung 6.40 diskutiert. In der Zulassungsstudie erhielten 57 % der Patienten in beiden Gruppen (2:1 Randomisierung) Radium-223 als Zweitlinientherapie nach Docetaxel. In dieser Subgruppe konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens für Radium-223 gezeigt werden (HR: 0,71; 95 % KI: 0,56-0,89). Radium-223 ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen [787].

Zu Empfehlung 6.48

Zur Behandlung von Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 , Karnofsky < 70) liegen nur sehr wenig Daten vor. In den vier Zulassungsstudien (vgl. Empfehlung 6.44-6.47) 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.

Zu Empfehlung 6.49

Zur Sequenztherapie liegen keine Daten vor. Sie ist aber zunehmend häufige Praxis, wenn zugelassene Medikamente konsekutiv eingesetzt werden. Daten zum Einfluss des sequenziellen Einsatzes von Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223 beschränken sich auf Fallserien. Entsprechend gibt es keine belastbaren Aussagen über zusätzliche Nebenwirkungen oder den Einfluss auf progressionsfreies Überleben oder die Gesamtüberlebenszeit. Weitere Optionen können Estramustin, Mitoxantron oder platinhaltige Schemata sein.

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 [772]. 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 beschrie-

ben [802]. Die NICE-Leitlinie empfiehlt zum Beispiel 0,5 mg Dexamethason einzusetzen [104]. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.

6.5. Therapie von Knochenmetastasen

6.50	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Die Therapie ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlungen 6.32, 6.37, 6.41, 6.43, 6.48). Patienten mit ossären Metastasen soll zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • medikamentöse Schmerztherapie • lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 6.51 • operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung) • Bisphosphonat oder Denosumab, siehe Empfehlung 6.53 • Radionuklide, siehe Empfehlung 6.52 	
Level of Evidence bei den jeweiligen Empfehlungen	Literatur: [786; 795; 797; 803; 804]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.51	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Persistierende lokalisierte Knochenschmerzen • drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention) • nach operativer Stabilisierung • erhöhtes Frakturrisiko 	
Level of Evidence 1++	Literatur: [803]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.52	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad 0	Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Die Therapie mit Radium-223 führt bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG \leq 2) ohne Nachweis viszeraler Metastasen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [786; 804]	
	Gesamtabstimmung: 82 %	

6.53	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll der monoklonale Antikörper Denosumab oder als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von Schaden und Nutzen angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [795; 797]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.54	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> • eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie • eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden. 	
Level of Evidence 3+	Literatur: [795; 805] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Hintergrundinformationen

Evidenz für Bisphosphonate/Denosumab zur Prävention von Knochenmetastasen

Zur Prävention von Knochenmetastasen durch Bisphosphonate beim Prostatakarzinom liegen zwei Publikationen vor. [806; 807]. Smith et al. 2005 [806] berichten über die Kontrollgruppe einer abgebrochenen Studie zum Vergleich des Auftretens von Knochenmetastasen bei adjuvanter Gabe von Zoledronsäure vs. Placebo. Zur Interventionsgruppe werden keine Angaben gemacht. Mason et al. 2007 [807] publizierte Ergebnisse eines RCT, der zeigte, dass die adjuvante Gabe von Clodronat im Vergleich zu Placebo nach fünf und zehn Jahren keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten von Knochenmetastasen bzw. das Gesamtüberleben hatte [807]. Eine Übersicht von RCT zum Vergleich Zoledronsäure vs. Placebo findet sich in dem narrativen Review von Morgan und Lipton 2010 [808]. Zu den beiden Studien zum Prostatakarzinom (ZEUS und RADAR) liegen noch keine vollpublizierten Ergebnisse vor (Abstract zu Zeus: [809]). In der Studie von Smith et al. [810] konnte für Denosumab eine signifikante Verlängerung der metastasenfreien Überlebenszeit, nicht aber des Gesamtüberlebens gezeigt werden. Denosumab ist zur Prävention von Knochenmetastasen nicht zugelassen.

Auf die Verabschiedung einer Formulierung wurde aufgrund der ausstehenden Daten verzichtet. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann die Gabe von Bisphosphonaten zur Prävention von Knochenmetastasen nicht empfohlen werden.

Zu Empfehlung 6.50

Bei über 80 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom liegen Knochenmetastasen vor [811; 812]. Typische Prädilektionsstellen sind die Wirbelsäule, das Becken und der Brustkorb [813]. Beim Prostatakarzinom treten überwiegend osteoblastische Metastasen auf. Die mediane Überlebenszeit bei bekannten Knochenmetastasen beträgt ca. drei Jahre [814]. Symptomatische Komplikationen sind vorwiegend Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologische Frakturen und Rückenmarkskompression bei Wirbelkörperfrakturen.

Für die genannten Behandlungsverfahren (perkutane Bestrahlung, systemische Applikation von Radionukliden bzw. von Denosumab oder Bisphosphonaten) liegen randomisierte kontrollierte Studien zur Prävention skelettaler Ereignisse bei Knochenmetastasen vor [797; 803; 804]. Die Aktualisierungsrecherche 2011 erbrachte eine neue Phase-III-Studie zur systemischen Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab, der die Osteoklastenfunktion hemmt [795].

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 [804].

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 [815].

Zu Empfehlung 6.51

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) [803; 816; 817]. Die Daten zeigen jedoch nach Einmal-Bestrahlung eine signifikant erhöhte Rate an späterer erneuter Behandlung im Vergleich zu einem fraktionierten Schema [803; 818].

Akute unerwünschte Wirkungen der Bestrahlung sind Übelkeit und Erbrechen in ca. einem Viertel der Fälle [804]. 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 [803]. 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 [818]. Eine neuere Metaanalyse mit sieben zusätzlichen Studien bis Juli 2006 fand keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf pathologische Frakturen [819]. Die Remineralisierung nach sechs Monaten ist bei fraktioniert bestrahlten Patienten signifikant besser im Vergleich zu Patienten mit Einmal-Bestrahlung (Daten aus einer Studie, [820]).

Zum Effekt einer Bestrahlung bei tumorbedingter Spinalkanalstenose bzw. bei Rückenmarkskompression liegen Daten aus einer retrospektiven und vier prospektiven Fallserien (mit insgesamt 545 Patienten) vor [803]. 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 ([803], 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 [821]. Ein Cochrane Review zum Thema identifizierte bis 2008 keine weiteren Studien zur operativen Dekompression kombiniert mit Strahlentherapie vs. Strahlentherapie allein [822]. 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 hormonaiven Patienten mit Symptomen einer spinalen Kompression ohne pathologische Fraktur besteht auch die Möglichkeit einer (notfallmäßigen) Hormonentzugstherapie (Expertenkonsens).

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 [804].

Zu Empfehlung 6.52

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 [803] 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 [803; 804]. Bei der Indikationsstellung sind die zu erwartenden Nebenwirkungen zu beachten. Übelkeit und/oder Erbrechen tritt nur bei wenigen Patienten (bis zu 10 %) auf [804]. Die Behandlung führt jedoch regelmäßig zu einer milden bis moderaten Myelosuppression ([803; 804]. Eine Erholung der Leukozytenzahl auf Ausgangswerte wird bei Sm-153 nach ca. acht Wochen beobachtet [823]. 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 (GCP).

Die Datenlage zu Radium wird bei der Empfehlung 6.40 und 6.47 diskutiert. Radium-223 ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen [787].

Zu Empfehlung 6.53

Die Leitliniengruppe entschloss sich im Hinblick auf die Behandlung von Knochenmetastasen zur Verhinderung bzw. Verzögerung von skelettalen Ereignissen, sowohl den

RANKL Antikörper Denosumab als auch das Bisphosphonat Zoledronsäure zu empfehlen. Die Evidenz für die Bisphosphonate bzw. für den RANKL Antikörper 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 skeletalen 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 [797]. 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 6.54 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 [796; 814; 824]. Daher wurde die Empfehlung zu Zoledronsäure als Bisphosphonat 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 skeletalen 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; $p = 0,01$).

In einer randomisierten kontrollierten Studie ($n = 311$) [825] zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt für das Gesamtüberleben nach Einnahme von Clodronat (HR: 0,77; 95 % KI: 0,60-0,98). In Bezug auf die methodische Güte der Studie fällt auf, dass ein Loss to follow-up von 33 Patienten (10,6 %) besteht, dies kann bei dem Gesamtunterschied der Hazard Ratio, die auf sich auf ca. 25 Patienten gründet, eine relevante Verzerrungsquelle darstellen. Zudem wurden ggf. zusätzlich verordnete Medikamente, insbesondere Chemotherapien, nicht erfasst. Für die Gabe von Clodronat wurde deshalb keine Empfehlung formuliert. Das Medikament hat auch keine der Studie entsprechende Zulassung. 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 [795] die Ergebnisse eines multizentrischen Nicht-Unterlegenheits RCT ($n = 1.904$). Primärer Endpunkt dieser Studie war der Vergleich von Denosumab mit Zoledronsäure hinsichtlich der Zeitdauer 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 $< 0,5 \text{ mL/s}$ 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 sicher abgeleitet werden kann, nicht jedoch die Überlegenheit.

Der Unterschied der absoluten Ereignisse im gesamten Beobachtungszeitraum liegt bei 5 % (36 % Denosumab, 41 % Zoledronsäure).

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 [815] 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.

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 (s. Empfehlung 6.53)

Zu Empfehlung 6.54

Osteonekrosen des Kiefers wurden erstmals 2003 unter Therapie mit Bisphosphonaten beschrieben und als ‚OsteoNecrosis of the Jaw (ONJ)‘ bezeichnet [826]. Inzwischen wurde deutlich, dass es sich nicht um eine spezifische Komplikation der Bisphosphonate handelt, sondern um Nebenwirkungen der Gruppe von Knochenmodifizierenden Substanzen [795]. Die Daten zur Häufigkeit von Kiefernekrosen bei Patienten mit Prostatakarzinom reichen von 0–18,6 % [827]. In der 2011 publizierte Studie bei 1904 Patienten zum Vergleich des RANKL Antikörpers Denosumab mit dem Bisphosphonat Zoledronat betrug die Rate von Kiefernekrosen 2 % unter Denosumab und 1 % unter Zoledronat ($p = 0,09$) [795]. Patienten mit geplanten dentalen Interventionen wurden in dieser Studie und auch in der Studie zu Zoledronsäure versus Placebo von Saad et al. ausgeschlossen [824].

Bei Patienten mit Prostatakarzinom und anderen Malignomen, vor allem Mammakarzinom oder Multiples Myelom, sind unter anderem folgende Risikofaktoren für Kiefernekrosen identifiziert worden: Dauer der Behandlung mit Knochenmodifizierenden Substanzen, kumulative Dosis, gleichzeitige Behandlung mit Antiangiogenese-Inhibitoren, lokale Bestrahlung, schlechter Zahnstatus, invasive zahn-

ärztliche Eingriffe während der Behandlung mit Knochen-modifizierenden Substanzen [795; 826].

Es gibt nur wenige prospektive Studien zum Umgang mit Kiefernekrosen bei onkologischen Patienten. Bei Patienten mit Prostatakarzinom gibt es keine randomisierten Studien zu Präventions- oder Interventionsstrategien. Aus Verlautbarungen internationaler Fachgesellschaften [827; 828] aus den Zulassungsbestimmungen der betroffenen Medikamente und aus Erfahrungen lassen sich folgende Empfehlungen ableiten:

- Erfassung individueller Risikofaktoren.
- Erhebung des Zahnstatus und ggfs. präventive Therapie vor Beginn der Behandlung mit Knochen-modifizierenden Substanzen. Bei präventiven Maßnahmen, z. B. Zahnextraktion, ist das onkologische Behandlungsziel zu beachten.
- Anleitung zu optimaler Mundhygiene während der Behandlung.
- Vermeidung invasiver zahnärztlicher/kieferchirurgischer Eingriffe unter der Therapie mit Knochen-modifizierenden Substanzen.

6.6. Therapie der tumorbedingten Harnstauung

6.55	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Patienten, die wegen eines hormonnaiven Prostatakarzinoms eine Harnstauungsniere haben, sollten primär ausschließlich durch hormonablativ Therapie behandelt werden.	
Level of Evidence 2-3	Literatur: [829; 830]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

6.56	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	a. Patienten mit symptomatischer Harnstauung sollen durch instrumentelle Harnableitung behandelt werden.	
Empfehlungsgrad B	b. Die Ableitung sollte vorzugsweise perkutan erfolgen, wegen der hohen Versagerquote einer retrograden Sondierung, der häufigen vom unteren Harntrakt ausgehenden Irritationen sowie wegen der nicht optimalen Drainage und der Migrationsgefahr des Stents.	
Level of Evidence a: 4 b: 3, 4	Literatur: [831; 832] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a. 100 % b. 82 %	

6.57	Konsensbasierte Empfehlung	2009
EK	Vor einer geplanten Harnableitung sollen deren Möglichkeit, die Vorteile und Nachteile sowie die unterschiedlichen Verfahren mit dem Patienten und ggf. mit seinen Angehörigen besprochen werden.	

6.58	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	a. Innerhalb des ersten Monats nach Harnableitung sollen Patienten mehrfach kontrolliert werden (siehe Hintergrundinformation).	
Empfehlungsgrad B	b. Die weitere Betreuung der Patienten sollte in Form von monatlichen Kontrollen fortgesetzt werden.	
Level of Evidence 3, 4	Literatur: [833] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a. 92 % b. 92 %	

6.59	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Wird bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und bilateraler Obstruktion die Indikation zur Harnableitung gestellt, soll berücksichtigt werden, dass diese Patienten nur eine geringe Lebenserwartung haben.	
Level of Evidence 2, 4	Literatur: [834] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Hintergrundinformationen

Beim Prostatakarzinom (PCa) tritt eine Harnstauung bei 10- bis 16 % der Patienten auf [829; 830; 835]. Die nachfolgenden Empfehlungen berücksichtigen z. T. Literatur aus einer Zeit, in der die Tumoren spät diagnostiziert wurden und sich somit in bereits fortgeschrittenen Stadien befanden [829; 830].

Die Ureterobstruktion resultiert beim fortgeschrittenen PCa aus der direkten Kompression bzw. Infiltration der ureterovesikalen Verbindung, indirekt aus der Anhebung des Trigonums der Harnblase, aus der Kompression durch Lymphknotenmetastasen oder

der intraluminalen Metastasierung [831]. Beim fortgeschrittenen hormonnaiven PCa gilt die Hydronephrose neben der Zahl der Knochenmetastasen (> 5), den behandlungspflichtigen Schmerzen und der auf das Doppelte erhöhten alkalischen Phosphatase als einer von vier voneinander unabhängigen prognostischen Faktoren [836].

Die Komplikation der obstruktiven Uropathie kann Patienten mit einem hormonnaiven und vor allem solche mit einem kastrationsresistenten PCa betreffen. Hierzu gehört neben der Blasenentleerungsstörung die Harnstauungsniere.

Zu Empfehlung 6.55

Hormonnaive Tumore sprechen in der Mehrzahl der Fälle auf eine hormonablativ Therapie an. Eine, durch ein nichthormonell vorbehandeltes PCa entstandene, Obstruktion kann demnach im subakuten Falle durch eine Androgendeprivation behandelt werden. Dies zeigen Beobachtungen von Honnens de Lichtenberg et al. [829] mit Ansprechraten von 58 % und von Michigan et Catalona [830] mit einem Rückgang der Harnstauung um 74 % allein durch Androgenausschaltung. Durch die antihormonelle Therapie kann den Patienten mit fortgeschrittenem Tumor, die im Rahmen einer palliativen Therapiestrategie behandelt werden, eine instrumentelle Ableitung in der Mehrzahl der Fälle erspart werden. Im Falle einer akuten symptomatischen Harnstauung wird jedoch eine zusätzliche instrumentelle Therapie erwogen werden müssen

Zu Empfehlung 6.56

- a. Eine akute symptomatische Harnstauung kann zu Fieber, Sepsis, Niereninsuffizienz bis zum Nierenversagen führen. Nach Oefelein et al. [837] ist die Prognose solcher Patienten schlechter als die von Patienten ohne Harntransportstörung (mittleres Überleben 42 vs. 59 Monate). Daraus ergibt sich die formulierte Empfehlung zur Harnableitung, obwohl ein solches Vorgehen aus ethischen Gründen mit einer abwartenden Strategie nicht vergleichend geprüft worden ist.
- b. 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 [838]. Es existieren spezifische Kriterien für die Indikation zur perkutanen Nephrostomie bzw. zur retrograden und antegraden Stenteinlage [839]. Ursachen für eine schlechte Stentfunktion sind ein reduzierter Harnfluss, die Ureterperistaltik und Inkrustationen der seitlichen Löcher [833]. Zeichen der Fehlfunktion des Stents sind Harnstauung, Flankenschmerzen, Pyelonephritis und Kreatininerhöhung [832]. Die perkutane Nephrostomie wird als sichere und effektive Methode der Harnableitung für die Mehrzahl der Patienten mit bestehender Harnleiterobstruktion bei PCa genannt [831; 832].

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 [840].

Zu Empfehlung 6.57

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 (GCP)). Trotz der Präferenz in Empfehlung 6.56 zur perkutanen Ableitung soll auch über Alternativen aufgeklärt werden. Eine ähnliche Empfehlung findet sich bei Ganatra et Loughin [841].

Zu Empfehlung 6.58

In einer Fallserie von 67 mit einem retrograden Stent versorgten Patienten – bei extrinsischer Obstruktion durch verschiedene Tumoren – wird in etwa 50 % der Fälle Stentversagen innerhalb der ersten 30 Tage beschrieben [833]. Trotz dieser relativ spärlichen Datenlage ergibt sich für die Experten ein wichtiger klinischer Handlungsbedarf, der eine Empfehlung zu frühen Kontrollen rechtfertigt. Diese sollten innerhalb des ersten Monats engmaschig erfolgen und danach in monatlichen Intervallen fortgesetzt werden.

Zu Empfehlung 6.59

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 zumisst als der Lebensqualität [835]. Eine signifikante Lebensverlängerung durch die ableitende Maßnahme ist zwar pathophysiologisch plausibel, jedoch nicht in vergleichenden Studien nachgewiesen. Bei einer beidseitigen Obstruktion durch einen kastrationsresistenten Tumor ist eine gute supportive Behandlung die therapeutische Alternative zur instrumentellen Ableitung. Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Ausmaßes [832] und solche mit fehlender hormoneller Vorbehandlung [834; 842] haben einen größeren Nutzen als die übrigen Betroffenen.

6.7. Supportiv- und Palliativtherapie¹¹

6.7.1. Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen

6.7.1.1. Operation

6.60	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden: <ul style="list-style-type: none"> • erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 7 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität“; • Inkontinenz: siehe Empfehlungen im Kapitel 7 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität“; • Urethrastrikatur: konservative oder operative Behandlung möglich. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Keine Konsentierung erfolgt, da Empfehlung vor allem Verweis auf Empfehlungen zur Behandlung der Inkontinenz und der erektilen Dysfunktion im Kapitel Rehabilitation enthält	

6.61	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

¹¹ Zur Supportiv- und Palliativtherapie wird auf die entsprechenden aktuellen S3-Leitlinien **Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung** <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html> und **Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen** <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> verwiesen.

6.7.1.2. Strahlentherapie

6.62	Statement	2009
Level of Evidence 1+, 4	Eine medikamentöse Prävention strahlentherapeutischer Nebenwirkungen ist derzeit nicht möglich.	
	Literatur: [104] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.63	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	a. Die akute Proktitis kann mit Sucralfat, Butyrat oder Hydrocortison topisch behandelt werden.	
Empfehlungsgrad A	b. Die Behandlung der Diarrhoe soll symptomatisch erfolgen.	
Level of Evidence a: 1+ b: 4	Literatur: a. [843; 844] b. [104], Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a) 100 % b) 100 %	

6.7.1.3. Androgenablativ Therapie

6.64	Konsensbasierte Empfehlung	2009
EK	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie aufgeklärt werden.	

6.7.1.4. Chemotherapie

6.65	Konsensbasierte Empfehlung	2009
EK	Die supportive Behandlung unerwünschter Wirkungen der Chemotherapie soll nach den aktuell vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen durchgeführt werden.	

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 6.60

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 7 „Rehabilitation“ der Leitlinie ausführlich Stellung genommen. Das Auftreten von Urethrastrikturen wird in der Literatur mit 0,5 bis 9 % angegeben [158], 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 [959] zur Verfügung.

Zu Empfehlung 6.61

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 [845; 846]. Darüber hinaus wurde in einer Studie eine positive Korrelation des Auftretens von Lymphozelen und dem jeweiligen Operateur gefunden [845]. Da Lymphozelen hämodynamisch relevant sein können, stellen sie einen nachgewiesenen Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse dar (OR 2,8; [847]). 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 [847]. Infizierte Lymphozelen sind lokal antibiotisch zu behandeln.

Zu Empfehlung 6.62

Die Autoren der NICE-Leitlinie [104] 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 [104]. 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 [848] zur Verfügung.

Zu Empfehlung 6.63

Die strahlenbedingte Proktitis kann mit den genannten Substanzen topisch behandelt werden, hierzu liegen zwei randomisierte Studien mit allerdings kleinen Patientenzahlen von 20 [843] bzw. 134 Patienten [844] 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 [104]. Die akute strahlenbedingte Diarrhoe kann demnach sowohl mit Loperamid [849] als auch mit Octreotid [850] behandelt werden.

Zur Behandlung der Formen später Proktopathie nach Strahlentherapie kann aus der Studienlage keine Standardtherapie abgeleitet werden. Ein systematischer Review [851] erbrachte sechs RCTs zu nicht-operativen Interventionen bei später strahlenbedingter Proktopathie. 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 [852] 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 6.64

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 Kapitel 5.6 und 6.3). Die unerwünschten Wirkungen und ihre Behandlungsmöglichkeiten sind in Tabelle 15 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 [853; 854].

- **Osteoporose**

Bereits bei „hormon-naiven“ Patienten mit Prostatakarzinom kann die Knochendichte erniedrigt sein [855]. 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 [855-857]. Bei der Diskussion einer medi-

kamentösen Behandlung sollten Risiken und mögliche Vorteile für den Patienten abgewogen werden. Bei der Auswahl der Medikamente ist die Zulassung zur Behandlung zu berücksichtigen [858; 859].

- **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 [860; 861] (Arbeiten, die gegen diese These sprechen: [862; 863]). 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 [864]. Die Behandlung besteht symptomabhängig in der Transfusion und der Gabe von Erythropoietinen. Erythropoietine haben in prospektiv randomisierten Studien einen Effekt auf die Anämie gehabt [865; 866]. 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 [867], sollte die Indikation zur Gabe von Erythropoietinen mit Zurückhaltung erfolgen.
- **Gynäkomastie/Brustschmerzen**
Brustschmerzen und/oder Gynäkomastie treten ohne Prophylaxe bei etwa jedem zweiten Patienten unter Antiandrogenmonotherapie (Bicalutamid 150 mg) auf [868]. 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 [869; 870].

In einem prospektiv randomisierten Vergleich war die Behandlung mit Tamoxifen der Strahlentherapie überlegen [871]. Tamoxifen ist jedoch für diese Indikation nicht zugelassen.

Hitzewallungen, Libidoabnahme und Erektionsstörungen treten gelegentlich (< 10 % im Vergleich zu Placebo) unter Androgengabe auf [868].

Tabelle 15: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an [99])

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 [872])
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
Steroidale Antiandrogene	

Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	Prophylaxe/Behandlung
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 6.65

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Zur supportiven Behandlung unerwünschter Wirkungen der Chemotherapie wird auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ verwiesen, die aktuell erstellt wird.

Tabelle 16: 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 15 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 [873-875] 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 [873]. 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 [876].
- 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 [794]. 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 ertsen Chemotherapiekurs nicht erforderlich [877; 878]. 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 [879].
- 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 [880] führt. Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert >11 g/dl ist der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen nicht indiziert. Der Nutzen einer Behandlung muss sorgfältig gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden [878; 881].

- **Diarrhoe**
Die chemotherapieinduzierte Diarrhoe kann nach den gleichen Prinzipien wie die strahlentherapeutisch induzierte Diarrhoe behandelt werden (siehe Empfehlung 6.63).
- **Mucositis**
ad 7. Die allgemeinen Empfehlungen zur Chemotherapie-induzierten Mukositis betonen den prophylaktischen Wert einer sorgfältigen Mundhygiene [882]. 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 Doxetaxel. 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 [883-885].

6.7.2. Palliativtherapie

6.66	Statement	2009
Level of Evidence 4	Das Ziel der Palliativtherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von belastenden Symptomen. Häufige Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom sind Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression und organbezogene Symptome (z. B. Lähmungserscheinungen und Harnverhalt).	
	Literatur: [703; 815]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.67	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend und frühzeitig besprochen werden. Hierzu gehören: a. Informationen über alle verfügbaren Betreuungsangebote (Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, Hospize). b. Informationen über alle Behandlungsmethoden. c. Erstellung eines umfassenden Behandlungsplans unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen des Patienten.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [858; 886; 887]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.68	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	a. Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär erfolgen.	
Empfehlungsgrad B	b. Dem Patienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungsteam zur Verfügung stehen (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal).	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 858]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

6.69	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	<ul style="list-style-type: none"> 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 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [815; 886]	
Gesamtabstimmung: 95 %		

6.70	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [858; 886]	
Gesamtabstimmung: 95 %		

Hintergrundinformationen

Zum Statement 6.66

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 [703] 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.

Zu Empfehlung 6.67

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 [104] und der ACP-Leitlinie

[858]. 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 [887] übernommen.

Zu Empfehlung 6.68

In der NICE-Leitlinie [104] 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 [887] wird eine interdisziplinäre Behandlungsstrategie gefordert. Dies schließt eine gute Kommunikation zwischen ambulante und stationärem Team mit ein. Den Patienten sollten spezifische Ansprechpartner für die Schmerztherapie und für die psychosoziale Unterstützung zur Verfügung stehen.

Zu Empfehlung 6.69

Sowohl in den Therapieempfehlungen zum Tumorschmerz [815] als auch in der hausärztlichen Leitlinie der Leitliniengruppe Hessen zur Palliativversorgung [886] 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 Kapitel 6.6 „Therapie der tumorbedingten Harnstauung“ und Kapitel 6.5 „Therapie von Knochenmetastasen“.

Tabelle 17: 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 Tildin/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 [815].

Bezüglich weiterer Informationen wird auf die beiden Therapieempfehlungen zum Tumorschmerz und die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen [815; 886].

Es ist in jedem Fall zu prüfen, welche weiteren nichtmedikamentösen Maßnahmen zu einer zusätzlichen Schmerzlinderung führen können.

Zu Empfehlung 6.70

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 [886].

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 jeweilige Situation angemessene, Therapie wird auf die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen [886].

7. Rehabilitation und Nachsorge

7.1. Rehabilitation nach kurative intendierter Therapie

7.1	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Patienten nach lokaler Therapie sollte eine fachspezifische Rehabilitation z. B. in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) angeboten werden	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

7.2	Statement	2009
Level of Evidence 4	a. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach radikaler Prostatektomie <ul style="list-style-type: none"> • in der Therapie der postoperativen Funktionsstörungen, insbesondere der Harninkontinenz und erektilen Dysfunktion; • in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit; • in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, • soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. 	
Level of Evidence 4	b. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach Strahlentherapie <ul style="list-style-type: none"> • in der Therapie der postradiogenen Funktionsstörungen, insbesondere von Funktionsstörungen von Blase und Darm und erektiler Dysfunktion; • in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit; • in der der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, • soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. 	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a. 100 % b. 98 %	

7.3	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Die Rehabilitation sollte fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.4	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 1+	Literatur: [888; 889]	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

7.5	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 0	a. Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können Phosphodiesterasehemmer, Vakuumerektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad B	b. Als supportive Maßnahme zur Behebung der erektilen Dysfunktion sollte zunächst ein PDE-5-Inhibitor eingesetzt werden. Bei Ineffektivität der PDE-5-Inhibitor-Therapie sollten intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) oder Vakuumerektionshilfesysteme unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz erwogen werden.	
Statement	c. Eine Überlegenheit der allabendlichen PDE-5-Inhibitoren gegenüber der bedarfsweisen Einnahme bei bilateral nerverhaltend operierten Patienten ist nicht nachgewiesen.	
Level of Evidence a+b: 4 c: 1-3	a. Expertenkonsens auf der Grundlage von: [890] b. Expertenkonsens auf der Grundlage von: [890] c. Literatur: [104; 890-893]	
	Gesamtabstimmung: alle 100 %	

7.6	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Prostatakarzinom sollte im Zuge einer fachspezifischen Rehabilitationsmaßnahme eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
Gesamtabstimmung: 96 %		

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlungen 7.1 und 7.2

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/zum 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 Lebensqualitäts-messinstruments QLQ-C30 der EORTC, sämtliche Inkontinenzparameter und die Beeinträchtigung durch die erektile Dysfunktion durch eine stationäre Anschlussheilbehandlung signifikant gebessert [894]. Mit ambulanten Konzepten wurde diese Wirksamkeit bislang nicht nachgewiesen. Daher sollte eine Rehabilitationsmaßnahme grundsätzlich stationär erfolgen.

Zu Empfehlung 7.3

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 [895]. 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 ei-

ne 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 [894].

Zu Empfehlung 7.4

Die postoperative Harninkontinenz mindert zunächst entscheidend die Lebensqualität der Patienten. Grundlage des Rehabilitationprozesses 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 [896]? Ein sinnvolles Therapiekonzept zur Beseitigung der postoperativen Harninkontinenz integriert den aktuellen Wissensstand zu Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des unteren Harntrakts des Mannes [897; 898]. Das spezielle physiotherapeutische Kontinenztraining sollte in Gruppen- und Einzelübungen erfolgen und dabei Komorbiditäten und Schmerzzustände berücksichtigen. Bei höhergradiger postoperativer Inkontinenz zeigt eine blasen-funktionsstabilisierende Medikation zusätzlich zum Kontinenztraining signifikante Vorteile [899]. Bevorzugt bei drittgradiger Harninkontinenz erfolgt zusätzlich eine Elektrostimulationstherapie [900]. Bei unzureichender Besserung der Harninkontinenz kommt das endoskopische Video-Biofeedback-Sphinktertraining zum Einsatz, um ein optimales Training zu gewährleisten [901]. 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 [902]. 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 [894]. Für ambulante Maßnahmen ist diese Wirksamkeit bislang nicht dokumentiert. Daher sollte eine Rehabilitationsmaßnahme grundsätzlich stationär erfolgen.

Zu Empfehlung 7.5

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 [894].

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 [903; 904].

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 [678; 905-909].

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 [894].

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.

Entscheidend ist nicht nur die praktische Erprobung des Verfahrens unter urologischer Aufsicht während der stationären Rehabilitation. Präferenz besteht für die medikamentöse Therapie zur Wiedergewinnung der erektilen Funktion und den zwischenzeitlichen Erhalt der Schwellkörperelastizität [894]. Frühere Studien favorisierten eine niedrige, allabendliche Dosis eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors zur Rehabilitation der erektilen Dysfunktion [910; 911]. Nach jüngster Studienlage scheint die bedarfsweise Einnahme des Phosphodiesterase-5-Inhibitors Vardenafil in der Effektivität zumindest gleichwertig zu sein [891; 892].

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 [894; 912].

Zu Empfehlung 7.6

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 [913; 914].

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 [915; 916].

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 [917].

Wesentlich ist die frühzeitige Diagnostik von aus Krankheit und Therapie resultierender oder gleichzeitig auftretender psychischer Störungen und deren Behandlung [918].

Besonders kritische Phasen im Krankheitsverlauf sind unter anderem die Beendigung der Primärbehandlung und die darauf folgende Zeit des Wartens auf einen langfristigen Therapieerfolg [919]. 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 [920].

Das frühzeitige Erkennen psychischer Störungen in der onkologischen Versorgung und die Bereitstellung eines breitgefächerten und niedrigschwelligen 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 [921]. Ein solches Angebot kann während der Rehabilitation ermöglicht werden [922] 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 [923; 924].

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 [918]). Darüber hinaus weist eine Studie von Küchler et al. einen Vorteil bei der Überlebenszeit von Karzinompatienten durch ein psychotherapeutisches Unterstützungsprogramm während ihrer Akutbehandlung nach [925].

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 [926].

7.2. Nachsorge und Verlaufskontrollen

7.2.1. Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie

7.7	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	a. Asymptomatische Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie sollen innerhalb von zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine Nachsorgeuntersuchung erhalten.	
Empfehlungsgrad 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 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 158; 703]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.8	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 158; 703]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.9	Statement	2009
Level of Evidence 4	Bei Patienten ohne biochemisches Rezidiv ist die DRU in der Nachsorge des PCa nicht routinemäßig indiziert.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 158]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.10	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Bildgebende Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/oder Symptome bestehen.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [703]	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 7.7

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 7.8

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 7.9

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 angezeigt 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 [927].

Zu Empfehlung 7.10

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 [194]. 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 [928].

Eine Rezidivtherapie ist umso erfolgreicher, je niedriger der ansteigende PSA-Wert ist. Da die Aussagekraft aller bildgebenden Verfahren von der Tumorgroße abhängig ist, ist diese bei relativ niedrigen PSA-Werten bzw. frühen Rezidiven limitiert (siehe auch Kapitel 4.2 „Staging“).

7.2.2. Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom

7.11	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern. Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen.	
Level of Evidence 3, 4	Literatur: [929-931] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Hintergrundinformation

Zur Empfehlung 7.11

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 [932], zu einer erhöhten Inzidenz von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen [933] und zu einer erhöhten Mortalität durch Herzinfarkte [934] führt. In einer Übersichtsarbeit kommen Pinthus et al. (2006) [935] 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 [43; 44].

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) [931] 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) [930] beschreiben zehn weitere derartige Patienten und Sarosdy (2007) [929] 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.

7.2.3. Follow-up unter hormonablativer Therapie

7.12	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 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 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [703]	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

7.13	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad 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 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [158]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.14	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [158]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 7.12 und 7.13

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 15 in Kapitel 6.7 „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 [158; 703].

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 [158; 936].

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 7.14

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).

8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität

8.1. Aufklärung und Beratung

8.1	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Dem Patienten soll angeboten werden, seine Partnerin/seinen Partner an Aufklärungs- und Beratungsgesprächen teilhaben zu lassen.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 937-940]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

8.2	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 937; 941-944]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

8.3	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	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 4	Literatur: [104; 937; 941-944]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

8.4	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Der Patient soll auf die evidenzbasierten Patientenleitlinien zum Prostatakarzinom hingewiesen werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 937; 942; 943; 945]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	2009
EK	Der Patient soll durch ebenso qualifizierte wie allgemeinverständliche Informationen zur Therapieentscheidung befähigt werden.	

8.2. Psychosoziale Unterstützung

8.6	Statement	2009
Level of Evidence 4	Standardisierte Fragebögen ermöglichen die Erfassung und Quantifizierung der Lebensqualität. Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Probleme von Prostatakarzinompatienten ist insbesondere das modulare Messverfahren der EORTC geeignet, bestehend aus dem Kernfragebogen QLQ-C30 und dem Prostatamodul QLQ-PR25. Beide Bögen liegen in deutscher Sprache vor und haben einen standardisierten Entwicklungs- und Validierungsprozess durchlaufen.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 939; 941; 946-948]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

8.7	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Dem Patienten sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

8.8	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Der Patient soll auf die Möglichkeit hingewiesen werden, sich mit einer Selbsthilfegruppe in Verbindung zu setzen. Die Internetseite des Bundesverbandes Prostatakrebs-Selbsthilfe http://www.prostatakrebs-bps.de enthält die Adressen aller bundesdeutschen Prostatakrebs-Selbsthilfegruppen.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [943; 949]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage

Die Publikationen zum Thema haben vorwiegend deskriptiven bzw. qualitativen Charakter im Sinne von Beobachtungsstudien, Umfragen oder Interviews. Darin werden die aktuelle Situation dokumentiert oder Patienten- und Arztpräferenzen und -standpunkte dargelegt. Auf diesen qualitativen Aussagen basieren die folgenden Empfehlungsvorschläge. Da es sich beim recherchierten Studienmaterial nicht um eigentliche Interventionsstudien mit Darstellung eines kausalen Zusammenhangs handelt, wurden die Studien nicht nach dem SIGN-Schema bewertet und nicht in Evidenztabelle dargestellt. Ihr Inhalt bzw. die Hauptaussagen werden in den Hintergrundtexten beschrieben. Die folgenden Empfehlungsvorschläge beruhen z. T. auf logischen Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Studien und z. T. auf Empfehlungen zum Thema „Communication, Counseling, Support“ aus der NICE-Leitlinie [104] und der niederländischen Leitlinie [158]. Die Empfehlungen betreffen in erster Linie Patienten in nicht-metastasierten Stadien. Spezielle Aspekte der Kommunikation und psychosozialen Unterstützung bei metastasierter Erkrankung und palliativer Situation werden in dem separaten Kapitel 6.7 „Supportiv- und Palliativtherapie“ behandelt.

Zu Empfehlung 8.1

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 PCa Konsequenzen für die Partnerschaft. Zudem ist bekannt, dass Partnerinnen/Partner von PCa-Patienten ebenfalls ein starkes Informationsbedürfnis haben [937] und z. T. stärker unter der Diagnose leiden als die Patienten selbst [104; 940]. Partner kennen die Probleme und mögliche Verarbeitungsmechanismen der Patienten gut [938] und treiben z. T. den physischen und psychischen Problemlösungsprozess aktiver voran als die Betroffenen selbst [939]. 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 8.2 bis 8.5

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 [937]. Die Informationsbedürfnisse variieren dabei sehr stark von Patient zu Patient [941; 942], 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 [943].

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 [104])

Untersuchungen zeigen, dass die behandelnden Ärzte häufig die funktionellen Einschränkungen und Symptomausprägungen anders einschätzen als ihre Patienten [944]. Das individuelle Patientenfeedback ist für das Gelingen der Aufklärung entscheidend [942].

Zu Empfehlung 8.3

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 [945]. Zu diesen Ergebnissen kam eine Studie von Davison et al. 2003 [945], in der Patienten die Gelegenheit hatten, ihr Informationsbedürfnis und ihre Präferenzen computergesteuert zu ermitteln und zum Aufklärungsgespräch mitzubringen. Untersuchungen von Fischer und Mitarbeitern [950] deuten darauf hin, dass jüngere Patienten stärker in Entscheidungen eingebunden werden möchten und höhere Anforderungen an Aufklärung und Entscheidungsfindung stellen [950].

Zu Empfehlung 8.4

Von Patienten als wichtig erachtete und gewünschte Aufklärungsinhalte unterliegen starken interindividuellen Unterschieden, so dass die Erstellung eines Standardaufklärungskatalogs nicht sinnvoll erscheint [937; 942]. 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 [943]. 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.

Zu Empfehlungen 8.5 bis 8.7

Psychosoziale Probleme

Psychosoziale Probleme sind unter Prostatakarzinompatienten häufig [946]. Nach Untersuchungen von Steginga et al. (2000) hat ein Drittel der PCa-Patienten ein mäßig bis stark ausgeprägtes Hilfsbedürfnis bezüglich psychologischer und sexueller Probleme sowie im Hinblick auf die Orientierung im Gesundheitssystem und bezüglich Gesundheitsinformationen. Sexuelle Probleme werden vermehrt bei jungen Männern thematisiert, in urbanen Zentren besteht ein stärkerer Bedarf nach psychologischer Hilfe. Probleme im körperlichen und alltäglichen Bereich sind nach Erstdiagnose stärker ausgeprägt als später. Patienten, deren Tumor nicht in Remission ist, Patienten, die Bestrahlungstherapie erhalten haben und Patienten mit niedrigerem Bildungsniveau bedürfen mehr Unterstützung [941].

PCa-Patienten neigen dazu, Beschwerden zu verschweigen oder nicht deren volles Ausmaß zu berichten [939]. 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 [948]. 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 [947].

Lebensqualität und deren Erfassung

Hintergrund

In den medizinischen Wissenschaften wird Lebensqualität definiert als das Handlungsvermögen und das subjektive Wohlbefinden im somatischen, im psychischen und im sozialen Bereich [951]. 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 [951-953]. 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

Im Rahmen von klinischen Studien wird das Zielkriterium Lebensqualität mit Hilfe von Fragebögen erhoben. Dabei hat sich im onkologischen Bereich ein so genanntes modulares Messkonzept durchgesetzt: allgemeine Aspekte der Lebensqualität im somatischen, psychischen und sozialen Bereich werden durch einen Kernfragebogen abgedeckt, Symptome und Befindlichkeiten, die spezifisch für eine bestimmte Tumorentität oder Behandlungsmodalität sind, werden durch ein Modul erfasst, das in Kombination mit dem Kernfragebogen vorgegeben wird.

Diese modulare Messkonzept wurde von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) maßgeblich entwickelt und propagiert. Als geeignete Messinstrumente stehen der Kernfragebogen QLQ-C30 [954] und das Prostatakarzinommodul PR-25 [955] zur Verfügung.

Der QLQ-C30 enthält 30 Fragen, die folgende Dimensionen abbilden:

1. Allgemeine somatische Beschwerden (z. B. Müdigkeit, gastrointestinale Symptome, Kurzatmigkeit, Schlafstörungen)
2. Schmerzen
3. Emotionale Befindlichkeit
4. Kognitives Befinden
5. Arbeitsfähigkeit
6. Soziale Belastung
7. Finanzielle Belastung
8. Globale Lebensqualität.

Das Prostatakarzinommodul (QLQ-PR25) besteht aus 25 Fragen mit folgenden Schwerpunkten:

1. Miktion (9 Fragen)
2. Darmfunktion (4 Fragen)
3. Sexualfunktion (7 Fragen).

Die übrigen Fragen behandeln Einzelsymptome wie z. B. Gewichtsveränderungen, Hitzewallungen, Gynäkomastie und Ödeme.

Im Rahmen der Zertifizierung von Prostatazentren wird auch vom Dachverband der Prostatazentren Deutschlands (<http://www.dvpz.de>) die Verwendung des QLQ-C30 der EORTC + das Modul Prostata (QLQ-PR25) empfohlen.

Das amerikanische Pendant zum EORTC ist das FACIT-Instrumentarium, bestehend aus dem Kernbogen FACT-G und Prostatakarzinom-Modul FACT-P.

Darüber hinaus wurde im deutschsprachigen Raum ein Prostatakarzinom-spezifisches Modul entwickelt und validiert, das 36 Fragen zu folgenden Symptomen und Beschwerdebereichen beinhaltet [956]:

1. Miktionsbeschwerden (3 Fragen)
2. Inkontinenz (3 Fragen)
3. Partnerschaftliche Probleme (2 Fragen)
4. Sexuelle Probleme (5 Fragen)
5. Erektionsprobleme (2 Fragen)
6. Psychische Probleme (3 Fragen)

7. Schmerzen (5 Fragen)
8. Hitzewallungen (2 Fragen)
9. Ernährung (2 Fragen)
10. Darmfunktion (7 Fragen).

Die übrigen Fragen behandeln weitere Einzelsymptome.

Der Vollständigkeit halber sei auf zwei weitere Fragebögen verwiesen, die häufig bei klinischen Studien im deutschsprachigen Raum verwendet werden: SF-36 [957] und PLC [958]. Bei beiden handelt es sich um generische Fragebögen, das heißt, sie decken allgemeine, der eingangs vorgestellten Definition entsprechende Aspekte der Lebensqualität ab, ohne krankheitsspezifische Symptome abzubilden. Das Vorliegen von Referenzwerten aus einer deutschsprachigen Normpopulation lässt bevölkerungsspezifische Vergleiche zu.

Methodische Aspekte

Alle genannten Fragebögen haben einen aufwendigen Entwicklungsprozess durchlaufen. Die Messgütekriterien Reliabilität, Validität und Sensitivität wurden in psychometrischen Studien überprüft. EORTC, FACT und SF-36 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 [959; 960].

Anwendungsperspektiven

Bei der Entwicklung von Fragebögen zur Lebensqualität stand deren Einsatz in klinischen Studien im Vordergrund.

In den letzten Jahren werden zunehmend Anwendungsaspekte in der klinischen Praxis thematisiert. Im deutschsprachigen Raum liegen erste Erfahrungen für das Mammakarzinom vor [961]. Die vielversprechenden Ergebnisse legen auch den Einsatz für das Prostatakarzinom nahe.

Zu Empfehlung 8.7

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.

Zu Empfehlung 8.8

Neben den eigenen Erfahrungen von Patienten konnten Gray et al. (1997) [949] 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 [943].

9. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [962]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren orientiert sich an der Methodik der Nationalen VersorgungsLeitlinien [963]. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) sowie Statements mit hoher Evidenz (LoE 1). Diese Empfehlungen und Statements wurden durch einen Methodiker in potenzielle Indikatoren überführt und von den Experten der AG Qualitätsindikatoren schriftlich nach folgenden definierten Kriterien bewertet:

1. Bedeutung des Indikators für das Versorgungssystem: Hat die durch den Indikator gemessene Maßnahme aufgrund einer hohen Fallzahl, einer großen Versorgungsvariabilität, einer bekannten Unter- oder Überversorgung eine wichtige Bedeutung? Kann dadurch die Morbidität oder auch Mortalität bzw. die Lebensqualität verbessert werden?

2. Klarheit der Definition: Ist der mögliche Indikator klar und eindeutig bezüglich Nenner und Zähler definiert bzw. können benötigte Definitionen eindeutig aus der Leitlinie entnommen werden?

3. Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung: Kann der bewertete Aspekt vom Leistungserbringer beeinflusst werden?

4. Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators: Dieses Kriterium wurde nicht bewertet, da eine Vorauswahl getroffen wurde und nur starke Empfehlungen (Empfehlungsgrad A/soll) oder Statements mit Evidenzgrad 1 aufgenommen wurden, die Evidenzbasierung des Indikators wurde für die Bewertung dargestellt.

5. Risiken zur Fehlsteuerung: Hier wurde bewertet, ob durch den Indikator ein Risiko zur Fehlsteuerung gesetzt wird, das nicht ausgeglichen werden kann durch einen Gegenindikator oder andere Informationen. Als angenommen galten Indikatoren mit mind. 75 % Zustimmung bei jedem Kriterium. Nach der schriftlichen Bewertung erfolgten methodisch moderierte Telefonkonferenzen, in denen sowohl die angenommenen als auch die wegen eines Kriteriums nicht angenommenen Indikatoren diskutiert wurden. Danach erfolgte eine abschließende schriftliche Annahme oder Ablehnung der Indikatoren. Es wurden insgesamt fünf Indikatoren mit einer Zustimmung von mind. 75 % angenommen (siehe Tabelle 18).

Die Indikatoren sind als vorläufig bewertete Vorschläge zu verstehen. Eine abschließende Bewertung kann erst nach einem erforderlichen Pilottest mit Datenerhebung erfolgen.

Tabelle 18: Vorschläge für Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 1: Befundbericht Stanzbiopsie		
<p>Z: Anzahl Patienten mit Befundbericht mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisation und Anzahl Karzinom-positiver Gewebeprobe im Verhältnis zu den entnommenen Stenzen. • Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche /Gesamtstanzzyylinderfläche • Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“. • Angabe des Gesamt-Gleason-Scores. <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und Stanzbiopsie</p>	<p>Empfehlung 4.32</p> <p>Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeprobe. • Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche/Gesamtstanzzyylinderfläche. • Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“. Angabe des Gesamt-Gleason-Scores. • Lymphgefäß- (L) und Venen- (V) Invasion (L0 oder L1, V0 oder V1). • Perineurale Infiltration (Pn0 oder Pn1), <p>wenn beurteilbar, sollen eine Kapsel-infiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum (cT3a) und eine Samenblasen-infiltration (cT3b) angegeben werden.</p>	<p>2009</p> <p>LoE 4, Expertenkonsens auf der Grundlage von: [246-250]</p>

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

QI 2: Befundbericht Lymphknoten

<p>Z: Anzahl Patienten mit Befundberichten mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN-Kategorie • Zahl befallener LK im Verhältnis zu entfernten LK <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pca und Lymphadenektomie</p>	<p>Empfehlung 4.39</p> <p>Es sollen zur Bestimmung der Lymphknotenkategorie alle Lymphknoten makroskopisch präpariert und dann eingebettet, untersucht und gezählt werden. Die Lymphknoten sollen getrennt nach den angegebenen Regionen beurteilt werden. Nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) festgelegt werden. Die Gesamtzahl und die Zahl der befallenen Lymphknoten sowie der Durchmesser der größten Metastase soll angegeben werden.</p>	<p>modifiziert 2014</p> <p>LoE 4, Expertenkonsens</p>
---	---	---

QI 3: Active surveillance

<p>Z: Anzahl Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und • Gleason-Score ≤ 6 und • cT1 oder cT2a und • Tumor in ≤ 2 Stanzeln bei Entnahme von 10-12 Stanzeln und • ≤ 50 % Tumor pro Stanze <p>vor Beginn der AS</p> <p>N: Alle Patienten mit der Erstdiagnose eines PCa und Active Surveillance</p>	<p>Empfehlung 5.8</p> <p>a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active-Surveillance) sollen folgende Parameter sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; • Gleason-Score ≤ 6; • cT1 oder cT2a; • Tumor in ≤ 2 Stanzeln bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzeln • ≤ 50 % Tumor pro Stanze. <p>b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte AS im Rahmen von Studien geprüft werden.</p>	<p>modifiziert 2014</p> <p>LoE 4, Expertenkonsens basierend auf [317-319]</p>
---	---	---

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

QI 4: Strahlentherapie und hormonablative Therapie bei lokal begrenztem PCa mit hohem Risiko

<p>Z: Anzahl Patienten mit zusätzlicher neo- und/oder adjuvanter hormonablativer Therapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T1-2 N0 M0 mit hohem Risiko und perkutaner Strahlentherapie</p>	<p>Empfehlung 5.23a</p> <p>Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-) und/oder adjuvante hormonablative Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.</p>	<p>modifiziert 2011</p> <p>LoE 1+</p> <p>Neoadjuvant: [434; 435]</p> <p>Neoadjuvant und adjuvant: [436-441]</p>
---	---	---

Anmerkungen: Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score = 8 oder cT-Kategorie 2c

QI 5: LDR bei lokalbegrenztem PCa mit hohem Risiko

<p>Z: Anzahl Patienten mit LDR Monotherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T1-2 N0 M0 mit hohem Risiko</p>	<p>Empfehlung 5.27</p> <p>Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.</p>	<p>2011</p> <p>LoE 2+</p> <p>[160; 409; 460-463]</p> <p>Qualitätsziel: keine LDR-Monotherapie</p>
---	--	--

Anmerkungen: Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score = 8 oder cT-Kategorie 2c

QI 6: Strahlentherapie und hormonablative Therapie bei lokal fortgeschrittenem PCa

<p>Z: Anzahl Patienten mit zusätzlicher hormonablativer Therapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T3-4 N0 M0 und perkutaner Strahlentherapie</p>	<p>Empfehlung 5.47</p> <p>a. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablative Therapie erhalten.</p> <p>b. Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens zwei, besser drei Jahre betragen. Hiervon können bis zu sechs Monate neoadjuvant erfolgen..</p>	<p>modifiziert 2011</p> <p>LoE 1+</p> <p>Neoadjuvant: {Denham, 2005 1047 /id;Pilepich, 2001 9148 /id;Laverdiere, 2004 7990 /id;Kumar, 2006 7983 /id;Shelley, 2009 168 /id;Denham, 2011 8944 /id}</p> <p>Adjuvant: [436; 437; 439; 597-599; 604]</p> <p>zusätzlich: [594; 600; 601; 603; 605-607]</p>
---	--	--

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

QI 7: Strahlentherapie und hormonablativ Therapie bei PCa mit Lymphknotenmetastasen

<p>Z: Anzahl Patienten mit zusätzlicher hormonablativ Therapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom mit histolog. gesicherten Lymphknotenmetastasen und perkutaner Strahlentherapie</p>	<p>Empfehlung 5.59</p> <p>Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer hormonablativ Therapie von mindestens zwei, besser drei Jahren Dauer durchgeführt werden.</p>	<p>2009</p> <p>LoE 1+</p> <p>[441; 594]</p>
---	--	---

QI 8: Salvage-Radiotherapie bei rezidiviertem PCa

<p>Z: Anzahl Patienten mit Beginn der SRT und bei PSA<0,5ng/ml</p> <p>N: Alle Patienten Z.n. RPE und PSA-Rezidiv und SRT</p>	<p>Empfehlung 6.10</p> <p>a. Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml).</p> <p>SRT = Salvage-Radiotherapie</p>	<p>2009</p> <p>LoE 2-3</p> <p>[646; 713; 714; 716]</p>
---	--	--

QI 9: Prävention von Kieferosteonekrosen

<p>Z: Anzahl Patienten mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Therapie</p> <p>N: Alle Patienten mit PCa und Bisphosphonat o. Denosumab-Therapie</p>	<p>Empfehlung 6.54</p> <p>Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab</p> <ul style="list-style-type: none"> eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden 	<p>modifiziert 2014</p> <p>LoE 3+</p> <p>Literatur: [795; 805]</p> <p>Expertenkonsens</p>
---	--	---

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

QI 10: Postoperative Komplikationen nach Radikaler Prostatektomie

<p>Z: Anzahl Patienten mit Komplikation Clavien-Dindo Grade III oder IV innerhalb der ersten 6 Monate nach RPE</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T1-2 N0 M0 und RPE</p>	<p>In Anlehnung an einen entsprechenden ICHOM-Indikator. Entspricht dem Ziel der Leitlinie: Erfassung der postoperativen Komplikationen</p>	<p>Keine Empfehlung, sondern von einem spezifischen Ziel der Leitlinie abgeleitet.</p>
---	--	--

Anmerkungen:

Quelle für Klassifikation: [964]

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

QI 11: Komplikationen nach Strahlentherapie

<p>Z: Anzahl Patienten mit Komplikation CTCAE Grade III oder IV innerhalb der ersten 6 Monate nach Strahlentherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T1-2 N0 M0 und definitiver und adjuvanter Strahlentherapie</p>	<p>In Anlehnung an einen entsprechenden ICHOM-Indikator. Entspricht dem Ziel der Leitlinie: Erfassung der Komplikationen nach Strahlentherapie.</p>	<p>Keine Empfehlung, sondern von einem spezifischen Ziel der Leitlinie abgeleitet.</p>
--	---	--

Anmerkung:

Quelle für Klassifikation: [848]

10. 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 hat 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

11. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Algorithmus I – Diagnose und Staging.....	161
--	-----

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe 2006-2016	9
Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	19
Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung	20
Tabelle 4: Übersicht der in Lilja et al. 2011 ermittelten Risiken und von den Autoren der Studie vorgeschlagenen Kontrollintervallen	40
Tabelle 5: Gewicht der zum Charlson-Score [308] beitragenden Begleiterkrankungen. Der Charlson-Score wird durch Addition der Punkte eines Patienten berechnet.	87
Tabelle 6: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) [311]	88
Tabelle 7: Studien zum Prostatakarzinom unter Aktiver Überwachung mit mindestens 5 Jahren medianer Nachbeobachtung und mindestens 90 Patienten	93
Tabelle 8: Morbidität und Mortalität nach radikaler Prostatektomie	103
Tabelle 9: Ergebnisse der drei großen RCT zur Hypofraktionierung	111
Tabelle 10: Ergebnisse systematischer Reviews zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom [532; 533]	125
Tabelle 11: Ergebnisse (Follow-up > 7 Jahre) von Kollektiven mit cT3-cT4, die mit RPE behandelt wurden.....	130
Tabelle 12: TNM-Klassifikation (7. Edition) für die Stadien T3 und T4 (Quelle: www.cancerstaging.org)	132
Tabelle 13: Ergebnisse der RCT zur kombinierten Hormon-Chemotherapie	183
Tabelle 14: Retrospektive Subgruppenanalyse (PSA)	196
Tabelle 15: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an [99])	222
Tabelle 16: Prophylaxe und Behandlung häufiger Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom	223
Tabelle 17: WHO-Schema zur Schmerztherapie	228
Tabelle 18: Vorschläge für Qualitätsindikatoren	250

13. Anhänge

13.1. Schlüsselfragen und Autorengruppen

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
Lokal begrenztes Prostatakarzinom		
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
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

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
Stellenwert der hormonablativen Therapie: Für welche Patienten die primäre hormonablative Therapie?	Ebert, Lümnen	Erstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der Lymphadenektomie: Wann ist die Lymphadenektomie sinnvoll?	Thüroff, Thomas, Burchard, Heidenreich, Küfer, Wiegel	Erstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert der adjuvanten und neoadjuvanten Therapie.	Miller, Borchers, Fichtner, Rübber, Schostak, Wiegel	Erstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Stellenwert anderer interventioneller Verfahren.	Jocham, Jakse, Tedsen, Doehn, Schmitz-Dräger, Blana, Schostak, Enders	Erstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom		
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 Therapieentscheidung 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, Lümnen	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
Rezidiertes oder metastasiertes Prostatakarzinom		
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

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
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
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: Standard-	Grimm, Wolff, Hammerer, Lümmen, Rohde	Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
behandlung?		
Diagnostik/Stadieneinteilung		
Stellenwert der MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie	Albers, Borkowetz, Ganswindt, Loch, Mueller-Lisse, Pelzer, Schlemmer	3. Aktualisierung 2016
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	Erstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Diagnostik, Stadieneinteilung, Befundbewertung: Pathomorphologische Untersuchungen.	Wernert, Jakse, Kahl, Ludoldt, Wetterauer	Erstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011
Risikofaktoren/Prävention/Früherkennung		
Risikoadaptierte Zeitabstände, Altersbeginn der Früherkennung	Rübben, Börgermann, Egidi	2. Aktualisierung 2014

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
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
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
Reha/Nachsorge		
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 Le-	Jocham, Tedsen, Doehn, Koller, Rohde, Vertreter der Selbsthilfe-	Ersterstellung 2009 und/oder

Schlüsselfragen	Autoren	Jahr/Aktualisierung
bensqualität beim PCa.	gruppen	1. Aktualisierung 2011

13.2. Änderungen der Empfehlungen durch Aktualisierung 2016

Version 2014	Version 2016
Zu 3. Früherkennung und Biopsie	
Zu 3.2. Stanzbiopsie der Prostata	
<p>a. Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonografischer Kontrolle erfolgen.</p> <p>b. Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden.</p> <p>(2014: Empfehlung 3.9)</p>	<p>a. Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonografischer Kontrolle erfolgen.</p> <p>b. Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden.</p> <p><u>c. In bildgebenden Verfahren Prostatakarzinom-suspekte Areale können zusätzlich gezielt biopsiert werden.</u></p> <p>(2016: Empfehlung 3.9)</p>
Zu 4.1 Primärdiagnose	
<p>Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt.</p> <p>(2014: Empfehlung 4.6)</p>	<p>a. Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt.</p> <p><u>b. Die MRT-US-Fusionsbiopsie kann eingesetzt werden, wenn eine den geltenden Qualitätsstandards genügende multiparametrische MRT einen TumorProstatakarzinom-suspekten Herdbefund aufweist. Die Indikation zur systematischen Biopsie bleibt davon unberührt.</u></p> <p>(2016: Empfehlung 4.6)</p>
Zu 4.2 Staging	
<p>Eine PET/CT soll im Rahmen des Staging nicht erfolgen.</p> <p>(2014: Empfehlung 4.15)</p>	<p>Die Rolle der PET Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden im Rahmen des primären Stagings ist unklar, sie sollte daher innerhalb kontrollierter klinischer Studien erfolgen.</p> <p>(2016: Empfehlung 4.15)</p>
<p>Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik (s. Empfehlung 6.2) nach radikaler Prostatektomie soll bei einem PSA-Wert < 1 ng/ml keine PET/CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen.</p> <p>Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik (s. Empfehlung 6.3) nach Strahlentherapie (perkutan, LDR- und HDR-Brachytherapie) soll bei einem PSA-Wert < 2 ng/ml keine PET/CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen.</p> <p>(2014: Empfehlung 4.19)</p>	<p>a. Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik (nach primär kurativer Therapie, s. Empfehlung 6.2 und 6.3) <u>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.</u></p> <p><u>b. Ein negatives PSMA-PET soll eine frühe Salvage-Therapie nicht verzögern.</u></p> <p>(2016: Empfehlung 4.19)</p>
Zu 5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms	
Zu 5.3.2. Perkutane Strahlentherapie	
<p>Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) nach ICRU 50 bestrahlt werden.</p> <p>(2014: Empfehlung 5.20)</p>	<p>Patienten mit Prostatakarzinom aller Risikogruppen <u>sollen</u> bei Verwendung einer Standardfraktionierung mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy bestrahlt werden.</p> <p>(2016: Empfehlung 5.20)</p>

Version 2014	Version 2016
	<p>Der Stellenwert der moderat hypofraktionierten Strahlentherapie ist trotz zahlreicher abgeschlossener Phase-III-Studien nicht abschließend geklärt, da insgesamt keine ausreichend langen Nachbeobachtungszeiten vorliegen.</p> <p>(2016: Empfehlung 5.21)</p>
	<p>a. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie kann unter folgenden Bedingungen erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durchführung mit moderner Technik (IMRT + IGRT) - Fraktionierungsschema entsprechend der Phase-3-Studien, die Nichtunterlegenheit in Effektivität und Spättoxizität gezeigt haben. - Information des Patienten über die möglicherweise erhöhte urogenitale Spättoxizität. <p>b. Die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei jeder Bestrahlung mit IGRT erfolgen.</p> <p>c. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie in der postoperativen Situation (adjuvante und Salvage-RT) soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.</p> <p>d. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflussgebiete soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.</p> <p>e. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie soll bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom nicht eingesetzt werden.</p> <p>f. Die extreme Hypofraktionierung soll nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden.</p> <p>(2016: Empfehlung 5.22)</p>
<p>Zu 6.3 Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms</p>	
	<p>Die Möglichkeit der kombinierten Hormon-Chemotherapie hat die Erstlinienbehandlung des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert.</p> <p>(2016: Statement 6.17)</p>
<p>Patienten mit symptomatischem metastasierten Prostatakarzinom soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.</p> <p>(2014: Empfehlung 6.17)</p>	<p>gestrichen</p>
<p>Patienten mit asymptomatischem metastasierten Prostatakarzinom kann eine Androgendeprivation angeboten werden.</p> <p>(2014: Empfehlung 6.18)</p>	<p>gestrichen</p>
<p>Bestandteil der Aufklärung über eine Androgendeprivation sollen insbesondere folgende Punkte sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> · der palliative Charakter der Therapie; · Einfluss auf die Lebensqualität; · die mit einer Androgendeprivation verbundenen unerwünschten Wirkungen; · die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens; · dass eine Verlängerung des Gesamtüberlebens fraglich ist. <p>(2014: Empfehlung 6.19)</p>	<p>Bestandteil der Aufklärung über eine Androgendeprivation oder Hormon-Chemotherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> · der palliative Charakter der Therapie; · Einfluss auf die Lebensqualität; · die unerwünschten Wirkungen. <p>(2016: Empfehlung 6.18)</p>

Version 2014	Version 2016
	<p>Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen werden.</p> <p>(2016: Empfehlung 6.19)</p>
	<p>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/m² gegeben werden.</p> <p>(2016: Empfehlung 6.20)</p>
	<p><u>a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.</u></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><u>d. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt.</u></p> <p>e. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.</p> <p>(2016: Empfehlung 6.21)</p>
<p>Wenn die Indikation zur Androgendeprivation besteht, soll diese medikamentös oder operativ erfolgen.</p> <p>(2014: Empfehlung 6.20)</p>	<p>Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen.</p> <p>(2016: Empfehlung 6.21b)</p>
<p>Die kombinierte, maximale Androgenblockade kann als Primärtherapie zum Einsatz kommen.</p> <p>(2014: Empfehlung 6.22)</p>	<p>Die medikamentöse Androgendeprivation kann als Monotherapie oder als maximale Androgenblockade erfolgen.</p> <p>(2016: Empfehlung 6.21c)</p>
<p>Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten kann die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden.</p> <p>(2014: Empfehlung 6.23)</p>	<p>Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.</p> <p>(2016: Empfehlung 6.21e)</p>

13.3. Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
Erektile Dysfunktion				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [158]	70 %, markedly reduced by nerve sparing operation (14 %-56,6 %)	50-70 %	10-70 %	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [99]	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) [292]	<5-86 %	77 %	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force, 2002 (syst. Review) [293]	20-70 %	20-45 %	45 %-57 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [294]	76-80 %	45-63,5 %	36 %?	Keine Angaben
Vargas 2005 [299], Grills 2004 [300] (Kohortenstudien)	--	--	--	45 %- 61,6 %
Blasenstörungen (Harninkontinenz/ Entleerungsstörungen)				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [158]	5-10 % (persistent incontinence)	30-40 % (acute form of in- continence) 1 %- 7,2 % late urinary symptoms	5-10 % (acute retention)	Keine Angaben

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
EAU 2007 (Leitlinie) [99]	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) [292]	5-62 %	2-23,9 %	2-32 %	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [293]	15 %-50 %	2 %-16 %	6 %-57 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [294]	10-20 %	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
Vargas 2005 [299] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 [300] (Kohortenstudien)	--	--	--	13,7 %-32 %
Interstinale Problematik (ohne Blutung)				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [158]	keine	30 % (persistent events: 10 %)	3-21 % (Grade II/III proctitis)	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [99]	keine	12,4 % (only persistent events)	--	--
Wilt 2008 (syst. Review) [292]	15 %	31,8 %	8-13 %	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [293]	0 %	6 %-25 %	18 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [294]	20,9-23,9 %	26,7-43 %	Keine Angaben	Keine Angaben

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
Vargas 2005 [299] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 [300] (Kohortenstudien)	--	--	--	3,9 %-6 %
<i>Andere Nebenwirkungen</i>				
Rektale Blutung				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [158]	-	< 30 %, 8 % required treatment	Keine Angaben	Keine Angaben
Wilt 2008 (syst. Review) [292; 292]	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [293]	Keine Angaben	Keine Angaben	19 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [294]	0 %	8 %-25 %	Keine Angaben	Keine Angaben
Grills 2004 (Kohortenstudie) [300]	--	--	--	2 %
Rektale Verletzung				
EAU 2007 (Leitlinie) [99]	0-5,4 %	--	--	--
Strahleninduziertes Karzinom				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [158]	--	RR 1-1,7	--	--
EAU 2007 (Leitlinie) [99]	--	RR 1,7-2,34 (Baxter, Liauw, s.u.)	--	--

14. Literatur

1. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. 6th ed. Berlin: RKI; 2008.
2. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la RG. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15(1):3866–71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396>.
3. Beske F, Becker E, Katalinic A, Krauss C, Pritzkeleit R. Gesundheitsversorgung 2050 – Prognose für Deutschland und Schleswig–Holstein. Kiel: IGSF; 2007.
4. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J* 2003;79(936):575–80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612600>.
5. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095–101 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870412>.
6. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894–903 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673715>.
7. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91(9):789–94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780833>.
8. Taylor ML, Mainous AG, III, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005;37(7):506–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988645>.
9. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg–Vorpommern, Sachsen–Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters. Jahresbericht. 2005 [cited: 2011 Jan 24]. Available from: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2001_02.pdf?start&ts=1270376416&file=jb2001_02.pdf
10. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlander N, Eisner MP, Reichmann M, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004. National Cancer Institute. Section 23: Prostate Cancer. 2007 [cited: 2011 Jan 24]. Available from: http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_23_prostate.pdf
11. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, Mettlin C, Pontes JE. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(4):687–92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6572757>.
12. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(21):1637–47 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811313>.
13. Morton RA, Jr. Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. *Urology* 1994;44(5):637–45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526522>.
14. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Wakai K, Tamakoshi A. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a

- nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci* 2004;95(1):65-71
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14720329>.
15. Etminan M, Takkouche B, Caamano-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):340-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15006906>.
 16. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004;430(1):127-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325920>.
 17. Nelson WG. Prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol* 2007;17(3):157-67
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414513>.
 18. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13(1):72-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805589>.
 19. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60(1):78-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100928>.
 20. Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. 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):193-203 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496981>.
 21. Strickler HD, Wylie-Rosett J, Rohan T, Hoover DR, Smoller S, Burk RD, Yu H. The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol Ther* 2001;3(2):263-74
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11478333>.
 22. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2056-62
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119028>.
 23. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2004;47(6):1071-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164171>.
 24. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006;17(8):989-1003
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933050>.
 25. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(8):557-63
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9264267>.
 26. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 1999;80(7):930-4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362098>.
 27. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(11):1451-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>.
 28. Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl* 2002;23(6):922-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399540>.
 29. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3793-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360543>.

30. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML, Nelson PS. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2351–61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>.
31. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2348–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634413>.
32. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Berman N, Hull L, Swerdloff RS. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2085–98 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126525>.
33. Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18(4):847–53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673527>.
34. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2257–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172240>.
35. Wenk M, Nieschlag E. Male contraception: a realistic option? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006;11(2):69–80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16854679>.
36. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet* 2006;367(9520):1412–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650651>.
37. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, Middleton R, Sharp SA, Smith TJ, Talcott J, Taplin M, Vogelzang NJ, Wade JL, III, Bennett CL, Scher HI. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(12):1596–605 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>.
38. Gaylis FD, Lin DW, Ignatoff JM, Amling CL, Tutrone RF, Cosgrove DJ. Prostate cancer in men using testosterone supplementation. *J Urol* 2005;174(2):534–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006887>.
39. Ebling DW, Ruffer J, Whittington R, Vanarsdalen K, Broderick GA, Malkowicz SB, Wein AJ. Development of prostate cancer after pituitary dysfunction: a report of 8 patients. *Urology* 1997;49(4):564–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111626>.
40. Halland A, Jonler M, Pedersen KV. Prostate cancer after exogenous testosterone replacement therapy in a patient with pituitary insufficiency. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(1):87–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764279>.
41. Hwang JJ, Dharmawardana PG, Uchio EM, Wynberg J, Phillips JL. Prostate cancer in Klinefelter syndrome during hormonal replacement therapy. *Urology* 2003;62(5):941 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624928>.
42. Bydder SA, Joseph DJ, Weinstein S, Stuckey BG. Prostate cancer following testosterone replacement in Klinefelter syndrome. *ANZ J Surg* 2007;77(1–2):93–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17295832>.

43. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3830–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292313>.
44. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1254–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394093>.
45. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2003;349(3):215–24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>.
46. Thompson IM, Lucia MS, Redman MW, Darke A, La Rosa FG, Parnes HL, Lippman SM, Coltman CA. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2007;178(1):107–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499284>.
47. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD007091 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425978>.
48. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, Ballentine Carter H, Costantino JP, Epstein JI, Godley PA, Harris RP, Wilt TJ, Wittes J, Zon R, Schellhammer P. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(9):1502–16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>.
49. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005596>.
50. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD, III, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL, Jr., Baker LH, Coltman CA, Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301(1):39–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370>.
51. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, Tangen CM, Parnes HL, Lippman SM, La Rosa FG, Kattan MW, Crawford ED, Ford LG, Coltman CA, Jr., Thompson IM. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(18):1375–83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848673>.
52. Teillac P, Abrahamsson PA. The prostate cancer prevention trial and its implications for clinical practice: a European consensus. *Eur Urol Suppl* 2006;5(9):640–6.
53. Andriole GL. Headline Results of the REDUCE Trial: The Effect of Dutasteride on Prostate Cancer Risk Reduction. 107th Annual Meeting, American Urological Association (AUA). Chicago: AUA; 2009.
54. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11(8):725–32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598634>.

55. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Paez A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der KT, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981–90 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417251.
56. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):125–32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228146>, DOI: 10.1093/jnci/djr500.
57. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454449>.
58. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrette E, Levesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004;59(3):311–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042607>.
59. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004720 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>, DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
60. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137(11):917–29 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12458993>.
61. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16(2):95–101 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12665174>.
62. Auvinen A, Maattanen L, Finne P, Stenman UH, Aro J, Juusela H, Rannikko S, Tammela TL, Hakama M. Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial. *Int J Cancer* 2004;111(6):940–3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300807>.
63. Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu RE, Levesque J, Brousseau G, Belanger A, Labrie F. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000;45(1):19–35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960839>.
64. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, Ia-Opas M, Juusela H, Martikainen P, Stenman UH, Auvinen A. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 2007;96(1):56–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213825>.
65. McLernon DJ, Donnan PT, Gray M, Weller D, Sullivan F. Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population. *J Med Screen* 2006;13(2):102–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792835>.
66. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA, Bjartell AS, Scardino PT, Ulmert D, Vickers AJ. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later

- with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011;117(6):1210–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960520>, DOI: 10.1002/cncr.25568.
67. Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Stranne J, Hugosson J. The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur J Cancer* 2011;47(4):545–53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21087857>.
 68. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. 2013 [cited: 2013 Jul 10]. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf
 69. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, Holmberg L, Kantoff P, Konety BR, Murad MH, Penson DF, Zietman AL. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. *Journal of Urology* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659877>, DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.119.
 70. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;364(18):1708–17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>, DOI: 10.1056/NEJMoa1011967.
 71. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, Owens DK, Shekelle P. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the clinical guidelines committee of the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2013;158(10):761–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567643>, DOI: 10.7326/0003-4819-158-10-201305210-00633.
 72. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157(2):120–34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801674>, DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459.
 73. Carroll P, Albertsen PC, Greene K, Babaian RJ, Ballentine Carter H, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor O, Stanford JL, Zietman A. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. Washington: American Urological Association (AUA); 2009.
 74. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. 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):59–64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391327>.
 75. Lilja H, Semjonow A, Sibley P, Babaian R, Dowell B, Rittenhouse H, Sokoll L. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Prostate Cancer. Washington: American Association for Clinical Chemistry (AACC); 2006.
 76. Semjonow A, Zechel C, Brandt B, Flammang F, Pepping B, Hertle L. Teststreifenuntersuchungen: prostataspezifisches Antigen (PSA). *Der Urologe Ausg A* 1995;34(Suppl 1):S91.
 77. Lein M, Jung K, Schnorr D, Henke W, Brux B, Loening SA. Rapid screening of PSA: evaluation of an immunochemical membrane strip test. *Clin Chem* 1995;41(10):1545–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7586540>.

78. Berg W, Linder C, Eschholz G, Link S, Schubert J. 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):102–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10592497>.
79. Oberpenning F, Hetzel S, Weining C, Brandt B, De AG, Heinecke A, Lein M, Fornara P, Schmid HP, Hertle L, Semjonow A. Semi-quantitative immunochromatographic test for prostate specific antigen in whole blood: tossing the coin to predict prostate cancer? *Eur Urol* 2003;43(5):478–84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705990>.
80. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* 1997;277(18):1456–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145718>.
81. Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, Roobol MJ. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. *Eur Urol* 2008;53(3):468–77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997011>.
82. van der Crujisen-Koeter IW, van der Kwast TH, Schroder FH. Interval carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)–Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(19):1462–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519752>.
83. Roobol MJ, Roobol DW, Schroder FH. 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). *Urology* 2005;65(2):343–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708050>.
84. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, Bjartell A, Scardino PT, Ulmert D, Lilja H. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843935>.
85. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, . 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. *Journal of Urology* 1994;151(5):1283–90
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>.
86. Brooks DD, Wolf A, Smith RA, Dash C, Guessous I. Prostate cancer screening 2010: updated recommendations from the American Cancer Society. *J Natl Med Assoc* 2010;102(5):423–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533778>.
87. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal* 1990;4(2):135–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690280>.
88. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. 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):817–21
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1371555>.
89. Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *Br J Urol* 1994;73(5):538–43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516808>.
90. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. 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):55–61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973701>.
91. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. 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):1542–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>.
 92. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159(1):5–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400426>.
 93. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267(16):2215–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372942>.
 94. Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H, Steiner H, Fritsche G, Bartsch G, Horninger W. 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):134–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270635>.
 95. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Paez A, de Vries SH, Roobol MJ, Schroder FH. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology* 2004;63(2):316–20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972481>.
 96. Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol* 2007;177(3):899–902
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296371>.
 97. Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Busby JE, Carroll PR, Carter HB, Catalona WJ, Cookson MS, Epstein JI, Etzioni RB, Giri VN, Hemstreet GP, III, Howe RJ, Lange PH, Lilja H, Loughlin KR, Mohler J, Moul J, Nadler RB, Patterson SG, Presti JC, Stroup AM, Wake R, Wei JT. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):240–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20141680>.
 98. Soletormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid HP, Van Poppel H. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005;51(8):1342–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961552>.
 99. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2007.
 100. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2007. Fort Washington: NCCN; 2007.
 101. Turkeri L, Tarcan T, Biren T, Kullu S, Akdas A. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Br J Urol* 1995;76(2):184–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545063>.
 102. Renfer LG, Schow D, Thompson IM, Optenberg S. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *Journal of Urology* 1995;154(4):1390–1
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658544>.

103. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *Journal of Urology* 1989;142(1):71–4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659827>.
104. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008 [cited: 2011 Jan 27]. Available from:
<http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>
105. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *Journal of Urology* 2006;175(5):1605–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>.
106. NHS Cancer Screening Programmes. Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. PCRMP Guide No 1. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2006.
107. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(6):1270–86
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>.
108. Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology* 2007;69(3):520–5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382157>.
109. Richman JM, Carter HB, Hanna MN, Murphy JD, Rowlingson AJ, Andrews RA, Wu CL. Efficacy of periprostatic local anesthetic for prostate biopsy analgesia: a meta-analysis. *Urology* 2006;67(6):1224–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765183>.
110. Tiong HY, Liew LC, Samuel M, Consigliere D, Esuvaranathan K. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(2):127–36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211441>.
111. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *Journal of Urology* 2001;166(3):866–70
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490235>.
112. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, Bassler IC, Kunnel BS, Orozco RE, Bostwick DG. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998;51(5):749–57 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610588>.
113. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *Journal of Urology* 1995;154(4):1295–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544835>.
114. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *Journal of Urology* 2006;175(3 Pt 1):820–34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>.
115. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(9):1184–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931964>.
116. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999;16(6):621–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625141>.

117. Philip J, Dutta RS, Ballal M, Foster CS, Javle P. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU Int* 2005;95(7):969–71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839915>.
118. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre CJ. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(1):205–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9648790>.
119. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):623–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701599>.
120. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol* 2009;10(3):244–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412512>.
121. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52(1):24–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373822>.
122. Aigner F, Pallwein L, Mitterberger M, Pinggera GM, Mikuz G, Horninger W, Frauscher F. Contrast-enhanced ultrasonography using cadence-contrast pulse sequencing technology for targeted biopsy of the prostate. *BJU Int* 2009;103(4):458–63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021610>.
123. Colleselli D, Bektic J, Schaefer G, Frauscher F, Mitterberger M, Brunner A, Schwentner C, Bartsch G, Horninger W, Pelzer AE. The influence of prostate volume on prostate cancer detection using a combined approach of contrast-enhanced ultrasonography-targeted and systematic grey-scale biopsy. *BJU Int* 2007;100(6):1264–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850369>.
124. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, Halpern EJ, Gradl J, Aigner F, Pallwein L, Frauscher F. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *Prostate* 2007;67(14):1537–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705242>.
125. Tang J, Yang JC, Li Y, Li J, Shi H. Peripheral zone hypoechoic lesions of the prostate: evaluation with contrast-enhanced gray scale transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2007;26(12):1671–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029918>.
126. Taymoorian K, Thomas A, Slowinski T, Khiabanchian M, Stephan C, Lein M, Deger S, Lenk S, Loening SA, Fischer T. Transrectal broadband-Doppler sonography with intravenous contrast medium administration for prostate imaging and biopsy in men with an elevated PSA value and previous negative biopsies. *Anticancer Res* 2007;27(6C):4315–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214038>.
127. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, Chapelon JY, Palwein L, Mitterberger M, Harvey C, Rouviere O, de la RJ, Wijkstra H. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research coordination project. *Eur Urol* 2008;54(5):982–92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18584944>.
128. Yang JC, Tang J, Li J, Luo Y, Li Y, Shi H. Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Acad Radiol* 2008;15(10):1291–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790401>.
129. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DF. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol* 2002;57(11):1014–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409113>.

130. Eggert T, Khaled W, Wenske S, Ermert H, Noldus J. Stellenwert der Elastographie in der klinischen Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms. Vergleich von Detektionsraten der B-Modus-Sonographie und der elastographieunterstützten systematischen 10fach-Biopsie. *Der Urologe Ausg A* 2008;47(9):1212–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704361>.
131. Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, Ukimura O, Mizutani Y, Kawauchi A, Miki T. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ultrasound Med Biol* 2008;34(7):1025–32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18255215>.
132. König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *Journal of Urology* 2005;174(1):115–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947593>.
133. Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, Miyanaga N, Akaza H. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(6):394–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359330>.
134. Nelson ED, Slotoroff CB, Gomella LG, Halpern EJ. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology* 2007;70(6):1136–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158034>.
135. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun FK, Budäus L, Schlomm T, Isbarn H, Heinzer H, Huland H, Graefen M. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(6):1354–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374470>.
136. Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, Shiina T, Miyanaga N, Akaza H. The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. *Int J Clin Oncol* 2007;12(4):250–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701002>.
137. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, Bleiberg H, Egevad L, Emberton M. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(3):293–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922870>.
138. Braeckman J, Autier P, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Bleiberg H, Govindaraju S, Emberton M. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int* 2008;102(11):1560–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710457>.
139. Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int* 2009;103(6):730–3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154475>.
140. Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, Marechal JM, Gelet A, Bissery A, Rabilloud M, Lyonnet D, Rouviere O. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol* 2009;19(3):770–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925403>.
141. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nutzelt R, Kuhn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of

- the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(1):65–70
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752886>.
142. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, Gentilucci A, Alfaroni A, Bernardo S, Passariello R, Gentile V. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1875–83
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197480>.
 143. Gayet M, van der Aa A, Beerlage HP, Schrier BP, Mulders PF, Wijkstra H. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)–fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review. *BJU Int* 2016;117(3):392–400
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237632>, DOI: 10.1111/bju.13247.
 144. Wu J, Ji A, Xie B, Wang X, Zhu Y, Wang J, Yu Y, Zheng X, Liu B, Xie L. Is magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy better than systematic prostate biopsy? An updated meta- and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2015;6(41):43571–80
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498362>, DOI: 10.18632/oncotarget.6201.
 145. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, Mozer P, Rastinehad AR, Ahmed HU. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging–Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015;68(1):8–19
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454618>, DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.026.
 146. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging–targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound–guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):438–50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312>, DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.037.
 147. Seitz M, Shukla-Dave A, Bjartell A, Touijer K, Sciarra A, Bastian PJ, Stief C, Hricak H, Graser A. Functional magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(4):801–14
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185981>.
 148. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urol Oncol* 2011;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388835>.
 149. Sen J, Choudhary L, Marwah S, Godara R, Marwah N, Sen R. Role of colour Doppler imaging in detecting prostate cancer. *Asian J Surg* 2008;31(1):16–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334464>.
 150. Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S, Peyromaure M, Flam T, Debre B, Zerbib M. Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study. *Eur Urol* 2005;47(5):582–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826747>.
 151. Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira EM, Jr., Figueiredo E. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology* 2005;236(3):903–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118169>.
 152. Yuen JS, Thng CH, Tan PH, Khin LW, Phee SJ, Xiao D, Lau WK, Ng WS, Cheng CW. Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with

- prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy. *Journal of Urology* 2004;171(4):1482–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017203>.
153. Bhatia C, Phongkitkarun S, Booranapitaksonti D, Kochakarn W, Chaleumsanyakorn P. Diagnostic accuracy of MRI/MRSI for patients with persistently high PSA levels and negative TRUS-guided biopsy results. *J Med Assoc Thai* 2007;90(7):1391–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17710982>.
154. Mueller-Lisse UG, Scherr MK. Proton MR spectroscopy of the prostate. *Eur J Radiol* 2007;63(3):351–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709223>.
155. Umbehr M, Bachmann LM, Held U, Kessler TM, Sulser T, Weishaupt D, Kurhanewicz J, Steurer J. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2009;55(3):575–90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952365>.
156. Wang P, Guo YM, Liu M, Qiang YQ, Guo XJ, Zhang YL, Duan XY, Zhang QJ, Liang W. A meta-analysis of the accuracy of prostate cancer studies which use magnetic resonance spectroscopy as a diagnostic tool. *Korean J Radiol* 2008;9(5):432–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838853>.
157. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, (eds.). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.
158. Dutch Urological Association. *Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0*. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.
159. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update (confirmed 2009). *J Urol* 2007;177(6):2106–31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297>.
160. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>.
161. Manikandan R, Qazi HA, Philip J, Mistry R, Lamb GH, Woolfenden KA, Cornford PA, Parsons KF. Routine use of magnetic resonance imaging in the management of T(1c) carcinoma of the prostate: is it necessary? *J Endourol* 2007;21(10):1171–4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949319>.
162. Nogueira L, Wang L, Fine SW, Pinochet R, Kurta JM, Katz D, Savage CJ, Cronin AM, Hricak H, Scardino PT, Akin O, Coleman JA. Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. *Urology* 2010;75(2):472–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643467>.
163. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, Khurana K, Ravizzini GC, Albert PS, Merino MJ, Choyke PL. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255(1):89–99
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308447>.
164. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, Cho H, Kawashima A, Tempany-Afdhal CM, Macura KJ, Rosen M, Gerst SR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of

- ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology* 2009;251(1):122–33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332850>.
165. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *Journal of Urology* 2004;171(6 Pt 1):2122–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770>.
166. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int* 2006;76(3):209–12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601380>.
167. Ishizuka O, Tanabe T, Nakayama T, Kawakami M, Kinebuchi Y, Nishizawa O. Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan. *Int J Urol* 2005;12(8):728–32
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174046>.
168. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, Bolton D, Lawrentschuk N. 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; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387>, DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.
169. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester HJ, Heck M, Kubler H, Beer AJ, Schwaiger M, Eiber M. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2016;195(5):1436–43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26682756>, DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.025.
170. Budaus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, Graefen M, Steuber T, Rosenbaum C. Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69(3):393–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26116958>, DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.010.
171. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, Delprado W, Ting F, Nguyen Q, Stricker P. Prospective Evaluation of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Prostate Cancer. *BJU Int* 2016;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207581>, DOI: 10.1111/bju.13540.
172. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, Gildehaus FJ, Stief CG, Gratzke C, Fendler WP. Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810345>, DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.051.
173. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(4):788–93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>.
174. Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun FK, Schlom T, Perrotte P, Huland H, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2006;175(3 Pt 1):939–44
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587>.

175. Chun FK, Briganti A, Graefen M, Montorsi F, Porter C, Scattoni V, Gallina A, Walz J, Haese A, Steuber T, Erbersdobler A, Schlomm T, Ahyai SA, Currlin E, Valiquette L, Heinzer H, Rigatti P, Huland H, Karakiewicz PI. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007;52(2):436–44
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010505>.
176. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12(9):2294–302 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12195484>.
177. Soulie M, Aziza R, Escourrou G, Seguin P, Tollon C, Molinier L, Bachaud J, Joffre F, Plante P. Assessment of the risk of positive surgical margins with pelvic phased-array magnetic resonance imaging in patients with clinically localized prostate cancer: a prospective study. *Urology* 2001;58(2):228–32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489708>.
178. Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, Mukai M, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, Murai M. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. *Urology* 2004;64(1):101–5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245944>.
179. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SC, Chen HN, Scardino PT. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):743–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498101>.
180. Park BK, Kim B, Kim CK, Lee HM, Kwon GY. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(4):534–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17882027>.
181. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F, Behrendt FF, Verburg FA. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with Ga-PSMA-HBED-CC than with F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993315>, DOI: 10.1007/s00259-016-3366-9.
182. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, Afshar-Oromieh A, Debus J, Haberkorn U, Giesel FL. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(1):34–41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404016>, DOI: 10.1007/s00259-015-3188-1.
183. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med* 2015;56(8):1185–90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112024>, DOI: 10.2967/jnumed.115.160382.
184. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11–20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072344>, DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.

185. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, Nguyen Q, Ho B, Emmett L. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int* 2016;117(5):732–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683282>, DOI: 10.1111/bju.13397.
186. Shakespeare TP. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol* 2015;10:233 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582424>, DOI: 10.1186/s13014-015-0548-8.
187. Boni RA, Hutter BE, Trinkler F, Jochum W, Pestalozzi D, Krestin GP. Präoperatives T-Staging des Prostatakarzinoms: Endorektale Magnetresonanztomographie im Vergleich zu anderen bildgebenden und klinischen Methoden. *Rofo* 1996;165(2):152–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8924668>.
188. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *Journal of Urology* 1997;157(3):902–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072596>.
189. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer – by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006;98(5):982–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945120>.
190. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van PH. Transrectal ultrasound in the staging of clinical T3a prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(1):79–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17067773>.
191. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology* 2004;232(1):140–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166319>.
192. Sonnad SS, Langlotz CP, Schwartz JS. Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change. *Acad Radiol* 2001;8(2):149–57 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11227643>.
193. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238(2):597–603 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344335>.
194. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisenberg HF, Scardino PT. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology* 2007;242(1):182–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090712>.
195. Brown JA, Rodin DM, Harisinghani M, Dahl DM. Impact of preoperative endorectal MRI stage classification on neurovascular bundle sparing aggressiveness and the radical prostatectomy positive margin rate. *Urol Oncol* 2009;27(2):174–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640062>.
196. Brajtbord JS, Lavery HJ, Nabizada-Pace F, Senaratne P, Samadi DB. Endorectal magnetic resonance imaging has limited clinical ability to preoperatively predict pT3 prostate cancer. *BJU Int* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804475>.

197. Torricelli P, Barberini A, Cinquantini F, Sighinolfi M, Cesinaro AM. 3-T MRI with phased-array coil in local staging of prostatic cancer. *Acad Radiol* 2008;15(9):1118–25
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692752>.
198. Ren J, Huan Y, Li F, Wang H, Ge Y, Chang Y, Yin H, Sun L. 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):351–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19591203>.
199. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. 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):287–97 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635>.
200. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766–71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605647>.
201. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18(19):3352–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013275>.
202. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, Leibel S, Scardino PT. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58(3):393–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549487>.
203. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbrow JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):995–1000 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888774>.
204. Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, Hutter RV, Montironi R, Mostofi FK. Prostate tissue factors. In: Murphy G, Denis L, Khoury S, Partin A, Denis L, editors. *Prostate cancer. Second international consultation on prostate cancer*. Plymouth: Plymbridge; 2000. p. 162–201.
205. Bennett V, Varma M, Bailey D. Guidelines for the Macroscopic Processing of Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy Specimens. *J Clin Pathol* 2008;61:713–21.
206. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der KT, Wheeler TM, Srigley JR, Delahunt B, Egevad L. 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):6–15
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20834234>.
207. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Montironi R, Delahunt B, Egevad L, Srigley JR. 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):39–47
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818343>, DOI: 10.1038/modpathol.2010.160.
208. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, Montironi R, Wheeler TM, Srigley JR, Egevad L, Delahunt B. 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):16–25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818340>, DOI: 10.1038/modpathol.2010.156.
209. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, Montironi R, Wheeler TM, Srigley JR, Egevad LL, Humphrey PA. 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):26–38 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802467>.
210. Egevad L, Srigley JR, Delahunt B. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens: rationale and organization. *Mod Pathol* 2011;24(1):1–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802466>.
211. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, Montironi R, Wheeler TM, Delahunt B, Egevad L, Epstein JI. 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):48–57 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20729812>, DOI: 10.1038/modpathol.2010.155.
212. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>.
213. Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP), Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP). Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostata Tumoren. Version 2.0 des Bundesverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. 2011 [cited: 2013 Jul 10]. Available from: http://www.dgp-berlin.de/downloads/public/guidelines/anleitungen/Anleitung_Prostatakarzinom.pdf
214. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. TNM-Atlas. 5th ed. Berlin: Springer; 2011.
215. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *Journal of Urology* 2004;172(3):910–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310996>.
216. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzucchelli R, Montironi R. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch* 2006;448(2):111–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16328356>.
217. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996;20(3):286–92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772781>.
218. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>.
219. Svanholm H, Mygind H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1985;93(2):67–71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3984736>.
220. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. 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):1095–101 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>.

221. Kattan MW, Eastham J. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;1(4):221-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040880>.
222. Kristiansen G. Diagnostic and prognostic molecular biomarkers for prostate cancer. *Histopathology* 2012;60(1):125-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212082>, DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04083.x.
223. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1201-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096410>.
224. Moore CK, Karikhalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *Journal of Urology* 2005;173(1):70-2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>.
225. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, Bostwick DG. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Res* 1985;45(8):3663-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2410099>.
226. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31(1):11-24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186379>.
227. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1161-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218572>.
228. Wernert N, Seitz G, Achtstatter T. Immunohistochemical investigation of different cytokeratins and vimentin in the prostate from the fetal period up to adulthood and in prostate carcinoma. *Pathol Res Pract* 1987;182(5):617-26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446293>.
229. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, (eds.). *World Health Organisation Classification for Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: IARC Pr.; 2004.
230. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1997;28(2):143-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023393>.
231. Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *Journal of Urology* 1995;154(2 Pt 1):347-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541850>.
232. Jiang Z, Wu CL, Woda BA, Iczkowski KA, Chu PG, Tretiakova MS, Young RH, Weiss LM, Blute RD, Jr., Brendler CB, Krausz T, Xu JC, Rock KL, Amin MB, Yang XJ. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker. *Histopathology* 2004;45(3):218-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15330799>, DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01930.x.
233. Epstein JI. PSA and PAP as immunohistochemical markers in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):757-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505984>.

234. Magi-Galluzzi C, Xu X, Hlatky L, Hahnfeldt P, Kaplan I, Hsiao P, Chang C, Loda M. Heterogeneity of androgen receptor content in advanced prostate cancer. *Mod Pathol* 1997;10(8):839–45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267828>.
235. Murphy GP, Elgamal AA, Su SL, Bostwick DG, Holmes EH. Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate specific membrane antigen. *Cancer* 1998;83(11):2259–69 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9840525>.
236. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993;24(3):298–310 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8454275>.
237. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2004;17(3):360–79 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739906>.
238. Gospadarowicz MK, (ed.). *Urologische Tumoren: Prostata*. In: Wittekind C, Meyer HJ, editors. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7th ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2010. p. 229–33.
239. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *Journal of Urology* 2010;183(2):433–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006878>, DOI: 10.1016/j.juro.2009.10.046.
240. World Health Organization (WHO), Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, (eds.). *Pathology & Genetics. Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs*. Geneva: WHO; 2004.
241. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, Schroder FH, van der Kwast TH. Should pathologists routinely report prostate tumour volume? The prognostic value of tumour volume in prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57(5):821–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664875>, DOI: 10.1016/j.eururo.2009.07.027.
242. Marks RA, Lin H, Koch MO, Cheng L. Positive-block ratio in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. *Am J Surg Pathol* 2007;31(6):877–81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17527074>, DOI: 10.1097/01.pas.0000213429.61374.4f.
243. Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *Journal of Urology* 2011;186(3):790–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788055>, DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.2695.
244. Renshaw AA. Adequate tissue sampling of prostate core needle biopsies. *Am J Clin Pathol* 1997;107(1):26–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8980363>.
245. Brat DJ, Wills ML, Lecksell KL, Epstein JI. How often are diagnostic features missed with less extensive histologic sampling of prostate needle biopsy specimens? *Am J Surg Pathol* 1999;23(3):257–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078914>.
246. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;(216):20–33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>.
247. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *Journal of Urology* 2002;167(2 Pt 1):516–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>.
248. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, Graefen M, Huland H, Koh H, Shariat SF, Slawin KM, Ohori M. Counseling men with prostate cancer: a nomogram

- for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *Journal of Urology* 2003;170(5):1792–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532778>.
249. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):394–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104304>.
250. Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):563–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757404>.
251. Dhom G, Degro S. Therapy of prostatic cancer and histopathologic follow-up. *Prostate* 1982;3(6):531–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7155986>.
252. Bostwick DG, Egbert BM, Fajardo LF. Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. *Am J Surg Pathol* 1982;6(6):541–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7149094>.
253. Helpap B, Kollermann J. Therapieinduzierte Tumorregression des Prostatakarzinoms. *Pathologie* 2004;25(6):461–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15221282>.
254. Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, Dupont A, Gomez J, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Candas B, Labrie F. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. *Am J Surg Pathol* 1996;20(1):86–93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8540613>.
255. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12(8):619–33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456702>.
256. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2(1):35–49 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279811>.
257. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002;60(2):264–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137824>.
258. Arora R, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Li L, Cheng L. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 2004;100(11):2362–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160339>.
259. Mehra R, Han B, Tomlins SA, Wang L, Menon A, Wasco MJ, Shen R, Montie JE, Chinnaiyan AM, Shah RB. Heterogeneity of TMPRSS2 gene rearrangements in multifocal prostate adenocarcinoma: molecular evidence for an independent group of diseases. *Cancer Res* 2007;67(17):7991–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804708>.
260. Desai A, Wu H, Sun L, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod D, Amling C, Kusuda L, Lance R, Herring J, Foley J, Baldwin D, Bishoff JT, Soderdahl D, Moul JW. 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):212–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496984>.
261. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. 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. *Journal of Urology* 1993;149(6):1478–81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8501792>.

262. Fromont G, Cathelineau X, Rozet F, Prapotnich D, Validire P, Vallancien G. Impact of margin size on the incidence of local residual tumor after laparoscopic radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2004;172(5 Pt 1):1845–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540735>.
263. Fromont G, Baumert H, Cathelineau X, Rozet F, Validire P, Vallancien G. Intraoperative frozen section analysis during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study. *Journal of Urology* 2003;170(5):1843–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532789>.
264. Newman AJ, Jr., Graham MA, Carlton CE, Jr., Lieman S. Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: importance of evaluating every chip. *J Urol* 1982;128(5):948–50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6184491>.
265. Murphy WM, Dean PJ, Brasfield JA, Tatum L. Incidental carcinoma of the prostate. How much sampling is adequate? *Am J Surg Pathol* 1986;10(3):170–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3513636>.
266. Martino P, Palazzo S, Battaglia M, Lucarelli G, Selvaggi FP. Incidental prostatic cancer: repeat TURP or biopsy? *Urol Int* 2004;73(3):193–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539835>.
267. van Andel G, Vleeming R, Kurth K, de Reijke TM. Incidental carcinoma of the prostate. *Semin Surg Oncol* 1995;11(1):36–45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538693>.
268. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;(216):34–63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758>.
269. Boormans JL, Wildhagen MF, Bangma CH, Verhagen PC, van Leenders GJ. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1589–93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710447>, DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07904.x.
270. Cheng L, Bergstralh EJ, Chevillie JC, Slezak J, Corica FA, Zincke H, Blute ML, Bostwick DG. Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1491–500 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850175>.
271. Höfler H. Empfehlungen zur Organ-/Gewebeentnahme und Gewebeasservierung für Forschung und Lehre. *Pathologe* 2004;25(4):259–61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164221>.
272. Nationaler Ethikrat. Biobanken für die Forschung. Stellungnahme. Berlin: Nationaler Ethikrat; 2004.
273. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culin D, Wheeler T. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>, DOI: 10.1056/NEJMoa1113162.
274. Ip S, Dahabreh IJ, Chung M, Yu WW, Balk EM, Iovin RC, Mathew P, Luongo T, Dvorak T, Lau J. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2011;(204):1–341 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126653>.

275. Dale W, Bilir P, Han M, Meltzer D. The role of anxiety in prostate carcinoma: a structured review of the literature. *Cancer* 2005;104(3):467–78
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15959911>, DOI: 10.1002/cncr.21198.
276. Klotz L. Active Surveillance, Quality of Life, and Cancer-related Anxiety. *Eur Urol* 2013;64(1):37–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433806>, DOI: 10.1016/j.eururo.2013.01.023.
277. Kronenwetter C, Weidner G, Pettengill E, Marlin R, Crutchfield L, McCormac P, Raisin CJ, Ornish D. A qualitative analysis of interviews of men with early stage prostate cancer: the Prostate Cancer Lifestyle Trial. *Cancer Nurs* 2005;28(2):99–107
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15815179>.
278. Oliffe JL, Davison BJ, Pickles T, Mroz L. The self-management of uncertainty among men undertaking active surveillance for low-risk prostate cancer. *Qual Health Res* 2009;19(4):432–43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229061>.
279. Boon H, Brown JB, Gavin A, Westlake K. Men with prostate cancer: making decisions about complementary/alternative medicine. *Med Decis Making* 2003;23(6):471–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14672107>, DOI: 10.1177/0272989X03259815.
280. van den Bergh RC, Korfage IJ, Bangma CH. Psychological aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol* 2012;22(3):237–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357407>, DOI: 10.1097/MOU.0b013e328351dcb1.
281. van den Bergh RC, Korfage IJ, Borsboom GJ, Steyerberg EW, Essink-Bot ML. 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):1061–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669670>, DOI: 10.1007/s11136-009-9516-9.
282. Pickles T, Ruether JD, Weir L, Carlson L, Jakulj F. Psychosocial barriers to active surveillance for the management of early prostate cancer and a strategy for increased acceptance. *BJU Int* 2007;100(3):544–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532857>.
283. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Wolters T, Schroder FH, Bangma CH, Steyerberg EW. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer* 2009;115(17):3868–78 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637245>.
284. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Schroder FH, Bangma CH, Steyerberg EW. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *Journal of Urology* 2010;183(5):1786–91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299064>.
285. Gorin MA, Soloway CT, Eldefrawy A, Soloway MS. Factors That Influence Patient Enrollment in Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer. *Urology* 2011;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21215429>.
286. Pickles T, Keyes M, Morris WJ. Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):43–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19570619>.
287. Burnet KL, Parker C, Dearnaley D, Brewin CR, Watson M. Does active surveillance for men with localized prostate cancer carry psychological morbidity? *BJU Int* 2007;100(3):540–3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550414>.
288. Thong MS, Mols F, Kil PJ, Korfage IJ, van de Poll-Franse LV. 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):652–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747357>.
289. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5(2):101–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14761814>.
290. Barry MJ, Andriole GL, Culkin DJ, Fox SH, Jones KM, Carlyle MH, Wilt TJ. Ascertaining cause of death among men in the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial. *Clin Trials* 2013;10(6):907–14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23988464>, DOI: 10.1177/1740774513498008.
291. Bul M, Zhu X, Rannikko A, Staerman F, Valdagni R, Pickles T, Bangma CH, Roobol MJ. Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *Eur Urol* 2012;62(2):195–200 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342775>, DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.002.
292. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148(6):435–48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18252677>.
293. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. *Annals of Internal Medicine* 2002;137(11):915–6.
294. Mambourg F, van den Bruel A, Devries S, Leys M, Vinck I, Lona M, Neyt M, Ramaekers D. HTA of prostate cancer screening. Brüssel: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006.
295. van den Bergh RC, Korfage IJ, Roobol MJ, Bangma CH, de Koning HJ, Steyerberg EW, Essink-Bot ML. Sexual function with localized prostate cancer: active surveillance vs radical therapy. *BJU Int* 2012;110(7):1032–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260273>, DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10846.x.
296. Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP, Chen RC, O'Leary MP, Kantoff PW, D'Amico AV. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3979–86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581420>.
297. Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, Stephenson RA, Potosky AL. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Cancer* 2003;97(7):1653–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655522>.
298. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht N04-02. Köln: IQWiG; 2007.
299. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, Gustafson G, Korman H, Gonzalez J, Martinez A. 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):882–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093980>.
300. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, Gustafson GS. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *Journal of Urology* 2004;171(3):1098–104 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>.

301. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128(4):819–24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825064>.
302. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88(2):398–406 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10640974>.
303. Ojha RP, Fischbach LA, Zhou Y, Felini MJ, Singh KP, Thertulien R. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2010;34(3):274–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427255>.
304. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. 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):669–73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887293>.
305. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. 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):58–68 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374503>.
306. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144–54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>.
307. Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, Villani D, Magnani T, Marengi C, Nicolai N, Procopio G, Villa S, Salvioni R, Valdagni R. Predictors of Health-related Quality of Life and Adjustment to Prostate Cancer During Active Surveillance. *Eur Urol* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357351>, DOI: 10.1016/j.eururo.2013.01.009.
308. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>.
309. Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Graefen M, Benard F, McCormack M, Valiquette L, Karakiewicz PI. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(24):3576–81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704404>, DOI: 10.1200/JCO.2006.10.3820.
310. Kunz I, Musch M, Roggenbuck U, Klevecka V, Kroepfl D. Tumour characteristics, oncological and functional outcomes in patients aged ≥ 70 years undergoing radical prostatectomy. *BJU Int* 2013;111(3 Pt B):E24–E29 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22947135>, DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11368.x.
311. American Society of Anesthesiologists (ASA). ASA Physical Status Classification System. 2013 [cited: 2014 Feb 21]. Available from: <http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>
312. Froehner M, Koch R, Litz RJ, Hakenberg OW, Wirth MP. Which patients are at the highest risk of dying from competing causes ≤ 10 years after radical prostatectomy? *BJU Int* 2012;110(2):206–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044591>, DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10693.x.

313. Statistisches Bundesamt. Periodensterbetafeln für Deutschland. Allgemeine Sterbetafeln, abgekürzte Sterbetafeln und Sterbetafeln. 2012 [cited: 2014 Feb 21]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/PeriodensterbetafelnPDF_5126202.pdf?__blob=publicationFile
314. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ. Lead times and overdetected due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(12):868–78 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813170>.
315. Doblhammer G, Kreft D, Dethloff A. Gewonnene Lebensjahre. Langfristige Trends der Sterblichkeit nach Todesursachen in Deutschland und im internationalen Vergleich. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012;55(4):448–58 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441514>, DOI: 10.1007/s00103-012-1455-x.
316. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009;374(9696):1196–208 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801098>, DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61460-4.
317. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(32):8165–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278468>.
318. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, Stief CG, Schroder F. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55(6):1321–30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286302>.
319. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(1):126–31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860>.
320. Parker C. The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: the case for conservative management. *BJU Int* 2005;96(7):952–3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225505>.
321. Aus G, Robinson D, Rosell J, Sandblom G, Varenhorst E. Survival in prostate carcinoma—outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer* 2005;103(5):943–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651057>.
322. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 1997;349(9056):906–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093251>.
323. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* 1998;82(2):342–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445192>.
324. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150(2 Pt 1):379–85 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326560>.
325. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der KT, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and

- prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine* 2009;360(13):1320–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>.
326. Graefen M, Ahyai S, Heuer R, Salomon G, Schlomm T, Isbarn H, Budaus L, Heinzer H, Huland H. Aktive Überwachung des Prostatakarzinoms. *Der Urologe Ausg A* 2008;47(3):261–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18273597>.
327. Chan TY, Chan DY, Stutzman KL, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *Journal of Urology* 2001;166(6):2181–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696731>.
328. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schroder FH, Klein EA. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *Journal of Urology* 2008;180(1):150–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485398>.
329. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens--a different view. *Journal of Urology* 1997;157(1):244–50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976263>.
330. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271(5):368–74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506797>.
331. Epstein JI, Walsh PC, Akingba G, Carter HB. The significance of prior benign needle biopsies in men subsequently diagnosed with prostate cancer. *Journal of Urology* 1999;162(5):1649–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524890>.
332. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. *Journal of Urology* 1996;156(3):1059–63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709307>.
333. Irwin MB, Trapasso JG. Identification of insignificant prostate cancers: analysis of preoperative parameters. *Urology* 1994;44(6):862–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527167>.
334. Loeb S, Roehl KA, Thaxton CS, Catalona WJ. Combined prostate-specific antigen density and biopsy features to predict "clinically insignificant" prostate cancer. *Urology* 2008;72(1):143–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436287>.
335. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167(6):2435–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992052>.
336. Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, de Koning HJ, Schroder FH. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 2007;177(1):107–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162015>.
337. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, Daghofer F, Huland H. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. *Eur Urol* 2003;43(5):455–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705986>.
338. Ghavamian R, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak J, Zincke H. Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1999;54(1):105–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10414735>.

339. Horninger W, Rogatsch H, Reissigl A, Volgger H, Klocker H, Hobisch A, Bartsch G. Correlation between preoperative predictors and pathologic features in radical prostatectomy specimens in PSA-based screening. *Prostate* 1999;40(1):56–61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10344724>.
340. Ochiai A, Troncoso P, Chen ME, Lloreta J, Babaian RJ. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280756>.
341. Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A, Stamm B, Lehmann K, Tscholl R. 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):851–5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490232>.
342. Sokoloff MH, Yang XJ, Fumo M, Mhoon D, Brendler CB. Characterizing prostatic adenocarcinomas in men with a serum prostate specific antigen level of < 4.0 ng/mL. *BJU Int* 2004;93(4):499–502
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008717>.
343. Cupp MR, Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE. 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. *Journal of Urology* 1995;153(5):1543–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714976>.
344. Jack GS, Cookson MS, Coffey CS, Vader V, Roberts RL, Chang SS, Smith JA, Jr., Shappell SB. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors. *Journal of Urology* 2002;168(2):519–24
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131301>.
345. Lee AK, Doytchinova T, Chen MH, Renshaw AA, Weinstein M, Richie JP, D'Amico AV. 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):123–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12856640>.
346. Miyake H, Sakai I, Harada K, Hara I, Eto H. Prediction of potentially insignificant prostate cancer in men undergoing radical prostatectomy for clinically organ-confined disease. *Int J Urol* 2005;12(3):270–4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15828954>.
347. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. 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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435833>.
348. Spitz MR, Strom SS, Yamamura Y, Troncoso P, Babaian RJ, Scardino PT, Wheeler T, Amos CI, von Eschenbach A, Kagan J. Epidemiologic determinants of clinically relevant prostate cancer. *Int J Cancer* 2000;89(3):259–64
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861502>.
349. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):933–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679045>.
350. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol* 1992;148(3):829–32
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1380991>.

351. Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM, McNeal JE, Stamey TA. Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45(1):75–80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7529450>.
352. Hirano D, Werahera PN, Crawford ED, Lucia MS, DeAntoni EP, Miller CJ. 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. *Journal of Urology* 1998;159(4):1265–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507849>.
353. Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD. 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):971–81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18186496>.
354. Al Otaibi M., Ross P, Fahmy N, Jeyaganth S, Trottier H, Sircar K, Begin LR, Souhami L, Kassouf W, Aprikian A, Tanguay S. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer* 2008;113(2):286–92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484590>.
355. Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer* 2007;120(1):170–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17013897>.
356. Shappley WV, III, Kenfield SA, Kasperzyk JL, Qiu W, Stampfer MJ, Sanda MG, Chan JM. Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(30):4980–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720918>.
357. Sugimoto M, Shiraishi T, Tsunemori H, Demura T, Saito Y, Kamoto T, Kakehi Y. Pathological findings at radical prostatectomy in Japanese prospective active surveillance cohort. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(10):973–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20534686>.
358. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, Klein EA, Wood DP, Scardino PT. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4300–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636023>, DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2501.
359. Guzzo TJ, Dluzniewski P, Orosco R, Platz EA, Partin AW, Han M. Prediction of mortality after radical prostatectomy by Charlson comorbidity index. *Urology* 2010;76(3):553–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627284>, DOI: 10.1016/j.urology.2010.02.069.
360. Louie-Johnsun M, Neill M, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Eden C. Final outcomes of patients with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance but treated surgically. *BJU Int* 2009;104(10):1501–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19426187>.
361. Choo R, Danjoux C, Morton G, Szumacher E, Sugar L, Gardner S, Kim M, Choo CM, Klotz L. 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):1614–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823923>.
362. Griffin CR, Yu X, Loeb S, Desireddi VN, Han M, Graif T, Catalona WJ. Pathological features after radical prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *Journal of Urology* 2007;178(3 Pt 1):860–3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631347>.

363. Suardi N, Capitanio U, Chun FK, Graefen M, Perrotte P, Schlomm T, Haese A, Huland H, Erbersdobler A, Montorsi F, Karakiewicz PI. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer: an analysis of pathologic features. *Cancer* 2008;113(8):2068-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18792067>.
364. Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *Journal of Urology* 2009;181(4):1628-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233388>.
365. Thaxton CS, Loeb S, Roehl KA, Kan D, Catalona WJ. Treatment outcomes of radical prostatectomy in potential candidates for 3 published active surveillance protocols. *Urology* 2010;75(2):414-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963249>.
366. Dall'era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, Freedland SJ, Klotz LH, Parker C, Soloway MS. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62(6):976-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698574>, DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.072.
367. Ganz PA, Barry JM, Burke W, Col NF, Corso PS, Dodson E, Hammond ME, Kogan BA, Lynch CF, Newcomer L, Seifter EJ, Tooze JA, Viswanath KV, Wessells H. 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):1-27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392076>.
368. Rider JR, Sandin F, Andren O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013;63(1):88-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902040>, DOI: S0302-2838(12)00925-6 [pii];10.1016/j.eururo.2012.08.001 [doi].
369. Bul M, van den Bergh RC, Rannikko A, Valdagni R, Pickles T, Bangma CH, Roobol MJ. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol* 2012;61(2):370-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704447>, DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.027.
370. Carter HB, Partin AW, Walsh PC, Trock BJ, Veltri RW, Nelson WG, Coffey DS, Singer EA, Epstein JI. Gleason score 6 adenocarcinoma: should it be labeled as cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30(35):4294-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032616>, DOI: 10.1200/JCO.2012.44.0586.
371. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. 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):1346-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531173>, DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182556dcd [doi].
372. Stöckle M, Wiegel T. Evaluation of Four Treatment Modalities in Prostate Cancer With Low or "Early Intermediate" Risk (PREFERE). 2013 [cited: 2014 Feb 24]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01717677>
373. Reese AC, Landis P, Han M, Epstein JI, Carter HB. Expanded Criteria to Identify Men Eligible for Active Surveillance of Low-Risk Prostate Cancer at Johns Hopkins: A Preliminary Analysis. *Journal of Urology* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680308>, DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.015.

374. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *Journal of Urology* 2007;177(2):505–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222621>.
375. Loeb S, Sutherland DE, D'Amico AV, Roehl KA, Catalona WJ. PSA velocity is associated with gleason score in radical prostatectomy specimen: marker for prostate cancer aggressiveness. *Urology* 2008;72(5):1116–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18571700>.
376. Isharwal S, Makarov DV, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, Partin AW, Carter HB, Veltri RW. 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; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216447>.
377. Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J. 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):439–49 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813862>.
378. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, Holmberg L, Adolffsson J, Hugosson J. Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(13):950–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20562373>, DOI: 0.1093/jnci/djq154.
379. van den Bergh RC, Vasarainen H, van der Poel HG, Vis-Maters JJ, Rietbergen JB, Pickles T, Cornel EB, Valdagni R, Jaspars JJ, van der HJ, Staerman F, Oomens EH, Rannikko A, Roemeling S, Steyerberg EW, Roobol MJ, Schroder FH, Bangma CH. Short-term outcomes of the prospective multicentre 'Prostate Cancer Research International: Active Surveillance' study. *BJU Int* 2010;105(7):956–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817747>.
380. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, Meng MV, Kane CJ, Perez N, Master VA, Carroll PR. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112(12):2664–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433013>.
381. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, Abouassaly R, Klein EA, Jones SJ, Zappavigna C, Goldenberg L, Scardino PT, Eastham JA, Guillonneau B. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *Journal of Urology* 2009;181(4):1635–41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233410>.
382. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, Guillonneau B, Scardino PT, Eastham JA. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *Journal of Urology* 2011;185(2):477–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167529>.
383. Motamedinia P, RiChard JL, McKiernan JM, DeCastro GJ, Benson MC. Role of immediate confirmatory prostate biopsy to ensure accurate eligibility for active surveillance. *Urology* 2012;80(5):1070–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107398>, DOI: 10.1016/j.urology.2012.07.049.
384. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, Abouassaly R, Klein EA, Jones SJ, Zappavigna C, Goldenberg L, Scardino PT, Eastham JA, Guillonneau B. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *Journal of Urology* 2013;189(1 Suppl):S19–S25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234624>, DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.023.

385. Ross AE, Loeb S, Landis P, Partin AW, Epstein JI, Kettermann A, Feng Z, Carter HB, Walsh PC. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(17):2810–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439642>.
386. Stephenson AJ, Aprikian AG, Souhami L, Behloul H, Jacobson AI, Begin LR, Tanguay S. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology* 2002;59(5):652–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992834>.
387. San Francisco IF, Werner L, Regan MM, Garnick MB, Bubley G, Dewolf WC. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *Journal of Urology* 2011;185(2):471–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167525>, DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.115.
388. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, Kattan MW, Monfardini S, Moul JW, Naeim A, Van PH, Saad F, Sternberg CN. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010;106(4):462–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346033>.
389. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2011.
390. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2005;352(19):1977–84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698>.
391. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16093984>.
392. Nuttall M, van der MJ, Phillips N, Sharpin C, Gillatt D, McIntosh G, Emberton M. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2145–52
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538220>.
393. Hollenbeck BK, Dunn RL, Miller DC, Daignault S, Taub DA, Wei JT. Volume-based referral for cancer surgery: informing the debate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(1):91–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194909>.
394. Toohar R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006;175(6):2011–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697787>.
395. Australian Cancer Network (ACN). Clinical Practice Guidelines: Evidence-based information and recommendations for the management of localised prostate cancer. Canberra: NHMRC; 2002. Available from:
http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp88.pdf.

396. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, Holmberg L. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347(11):790–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226149>.
397. Schmeller N, Lubos W. Early endocrine therapy versus radical prostatectomy combined with early endocrine therapy for stage D1 prostate cancer. *Br J Urol* 1997;79(2):226–34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052475>.
398. Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2011;8(5):1503–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324093>.
399. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010;116(22):5226–34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20690197>.
400. Abdollah F, Sun M, Thuret R, Jeldres C, Tian Z, Briganti A, Shariat SF, Perrotte P, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988–2006. *Eur Urol* 2011;59(1):88–95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965646>.
401. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S, Petrongari MG, Saracino B, Gomellini S, Papalia R, Simone G, De CP, Gallucci M. Retrospective comparison of external beam radiotherapy and radical prostatectomy in high-risk, clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):975–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395188>.
402. Takizawa I, Hara N, Nishiyama T, Kaneko M, Hoshii T, Tsuchida E, Takahashi K. Oncological results, functional outcomes and health-related quality-of-life in men who received a radical prostatectomy or external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a study on long-term patient outcome with risk stratification. *Asian J Androl* 2009;11(3):283–90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349948>.
403. Zhou EH, Ellis RJ, Cherullo E, Colussi V, Xu F, Chen WD, Gupta S, Whalen CC, Bodner D, Resnick MI, Rimm AA, Koroukian SM. Radiation therapy and survival in prostate cancer patients: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):15–23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538495>.
404. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, Vickers A, Scardino PT. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(9):1508–13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159826>.
405. Michl U, Graefen M, Noldus J, Eggert T, Huland H. Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie. *Der Urologe Ausg A* 2003;42(9):1196–202 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504752>.
406. Loeb S, Roehl KA, Helfand BT, Catalona WJ. Complications of open radical retropubic prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *Urology* 2008;72(4):887–91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329080>.
407. Barocas DA, Mitchell R, Chang SS, Cookson MS. Impact of surgeon and hospital volume on outcomes of radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2010;28(3):243–50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395287>.

408. Wilt TJ, Shamlivan TA, Taylor BC, MacDonald R, Kane RL. Association between hospital and surgeon radical prostatectomy volume and patient outcomes: a systematic review. *Journal of Urology* 2008;180(3):820–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635233>.
409. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25–33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>.
410. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316–81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303499>, DOI: 10.1080/02841860410030661.
411. Dearnaley DP, Hall E, Jackson C, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Gadd J, Warrington A, Bidmead M, Horwich A. Phase III Trial of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: side effects and PSA control. [Abstract]. *Br J Cancer* 2001;85(Suppl 1):15.
412. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475–87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>.
413. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, Klein EA, Mohideen N, Hurwitz MD, Fraas BA, Roach M, III, Gore EM, Tepper JE. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):3–19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850897>.
414. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67–74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>.
415. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499>.
416. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efsthathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95–09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(7):1106–11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124169>.
417. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1310–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493642>.
418. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Koper PC. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1151–61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414208>.

419. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>.
420. Zapatero A, Valcarcel F, Calvo FA, Algas R, Bejar A, Maldonado J, Villa S. Risk-adapted androgen deprivation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation? A GICOR study. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6561-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170164>.
421. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1405-18 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743>.
422. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, Lebesque JV. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose escalation trial. *Radiother Oncol* 2010;96(1):13-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227123>.
423. Al-Mamgani A, van Putten WL, van der Wielen GJ, Levendag PC, Incrocci L. Dose Escalation and Quality of Life in Patients With Localized Prostate Cancer Treated With Radiotherapy: Long-Term Results of the Dutch Randomized Dose-Escalation Trial (CKTO 96-10 Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1004-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421153>.
424. Beckendorf V, Guerif S, Le PE, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1056-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>.
425. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Graham J, Kirkbride P, Logue J, Malik Z, Money-Kyrle J, O'Sullivan JM, Panades M, Parker C, Patterson H, Scrase C, Staffurth J, Stockdale A, Tremlett J, Bidmead M, Mayles H, Naismith O, South C, Gao A, Cruickshank C, Hassan S, Pugh J, Griffin C, Hall E. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1047-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115>, DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4.
426. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, Logue J, Scrase C, Patterson H, Birtle A, Staffurth J, Malik Z, Panades M, Eswar C, Graham J, Russell M, Kirkbride P, O'Sullivan JM, Gao A, Cruickshank C, Griffin C, Dearnaley D, Hall E. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1605-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522334>, DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00280-6.
427. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, Shah AB, D'Souza DP, Michalski JM, Dayes IS, Seaward SA, Hall WA, Nguyen PL, Pisansky TM, Faria SL, Chen Y, Koontz BF, Paulus R, Sandler HM. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34(20):2325-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935>, DOI: 10.1200/JCO.2016.67.0448.

428. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de JH, Alemayehu WG, Heemsbergen W, Heijmen B, Incrocci L. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):464–74
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968359>, DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00567-7.
429. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van LE, Krol S, van der Toorn PP, de JH, Dirkx M, Alemayehu WG, Heijmen B, Incrocci L. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):274–83
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287>, DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70482-6.
430. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, Jager H, Heemsbergen W, Heijmen B, Pos F. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1061–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116>, DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30070-5.
431. Cozzarini C, Fiorino C, Deantoni C, Briganti A, Fodor A, La MM, Noris CB, Rancoita PM, Suardi N, Zerbetto F, Calandrino R, Montorsi F, Di MN. Higher-than-expected severe (Grade 3–4) late urinary toxicity after postprostatectomy hypofractionated radiotherapy: a single-institution analysis of 1176 patients. *Eur Urol* 2014;66(6):1024–30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24985964>, DOI: 10.1016/j.eururo.2014.06.012.
432. Lewis SL, Patel P, Song H, Freedland SJ, Bynum S, Oh D, Palta M, Yoo D, Oleson J, Salama JK. Image Guided Hypofractionated Postprostatectomy Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(3):605–11
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867889>, DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.025.
433. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(4):683–91
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171903>, DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.009.
434. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, Atkinson C, North J, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, D'Este C. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505>.
435. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, Duchesne G, Kovacev O, D'Este C. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(11):841–50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257791>.
436. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez TJ, Pfeffer JR, Lino CC, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>.
437. Bolla M, Van TG, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, van der KT, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk:

- 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066–73
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>.
438. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85–31. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(4):800–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>.
439. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285–90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>.
440. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(3):289–95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>.
441. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92–02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(15):2497–504
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>.
442. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le PE, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5366–73
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>.
443. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, III, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR, Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94–13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646–55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401>.
444. Morikawa LK, Roach M, III. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):6–16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481721>.
445. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (3. Update-Recherche). 2008 [cited: 2011 Jul 05]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf
446. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Pearson SD, Kuba M, Tramontano A. Brachytherapy & Proton Beam Therapy for treatment of clinically-localized, low-risk prostate cancer. Institute for Clinical and Economic Review. Final Appraisal Document. 2008 Available from: <http://www.icer-review.org/index.php/Download-document/43-Executive-Summary-Brachytherapy-and-Proton-Beam-Therapy-for-Treatment-of-Clinically-Localized-Low-Risk-Prostate-Cancer.html>
447. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, Hishikawa Y. Multi-Institutional Phase II Study of Proton Beam Therapy for Organ-Confined Prostate Cancer

- Focusing on the Incidence of Late Rectal Toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832180>.
448. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, Raman G, Lau J, Trikalinos TA. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med* 2009;151(8):556–65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755348>.
449. Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, Marcus RB, Jr., Mendenhall WM, Nichols RC, Morris CG, Williams CR, Costa J, Henderson R. Early Outcomes from Three Prospective Trials of Image-guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21093164>.
450. Brada M, Pijls-Johannesma M, De RD. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J* 2009;15(4):319–24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672149>.
451. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9149):267–72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9929018>.
452. Goldner G, Bombosch V, Geinitz H, Becker G, Wachter S, Glocker S, Zimmermann F, Wachter-Gerstner N, Schrott A, Bamberg M, Molls M, Feldmann H, Potter R. 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):94–100 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240995>.
453. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):821–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315996>.
454. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Interval to testosterone recovery after hormonal therapy for prostate cancer and risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):10–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395184>.
455. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. 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):866–73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706860>.
456. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, Suh WW, Renshaw AA, Loffredo M, McMahon E, Kantoff PW, D'Amico AV. 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):1046–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864082>.
457. Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, Sause WT, Perez CA, Zininger M, Martz K. Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate--analysis of RTOG 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(3):345–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3514555>.
458. Asbell SO, Martz KL, Shin KH, Sause WT, Doggett RL, Perez CA, Pilepich MV. Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06, a phase III study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):769–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531360>.

459. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippy AM, Nedelka MA. Long-term outcome following three-dimensional conformal/intensity-modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(6):1172-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222596>.
460. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;57(3):263-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104883>.
461. D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C, Albert M, Kooy H, Jolesz F, Richie JP. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003;62(6):1063-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665356>.
462. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Otheguy J, Rabinowitz R. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4(1):34-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737905>.
463. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, Grann A, Gaudin P, Fuks Z, Leibel SA. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):517-22
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080594>.
464. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009;327945 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730753>.
465. Ash D, Flynn A, Battermann J, de RT, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57(3):315-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892>.
466. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):789-99 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386635>.
467. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2005;173(5):1562-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>.
468. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen Z, Lief JH, Adamovich E. Influence of body mass index on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2005;65(1):95-100 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667872>.
469. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;57(3):273-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104885>.
470. Singh AM, Gagnon G, Collins B, Niroomand-Rad A, McRae D, Zhang Y, Regan J, Lynch J, Dritschilo A. Combined external beam radiotherapy and Pd-103 brachytherapy boost improves biochemical failure free survival in patients with clinically localized prostate cancer: results of a matched pair analysis. *Prostate* 2005;62(1):54-60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389809>.

471. Jani AB, Feinstein JM, Pasciak R, Krengel S, Weichselbaum RR. Role of external beam radiotherapy with low-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer. *Urology* 2006;67(5):1007–11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635512>.
472. Valakh V, Kirichenko A, Miller R, Sunder T, Miller L, Fuhrer R. Combination of IG-IMRT and permanent source prostate brachytherapy in patients with organ-confined prostate cancer: GU and GI toxicity and effect on erectile function. *Brachytherapy* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030319>.
473. Stock RG, Yalamanchi S, Hall SJ, Stone NN. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *Journal of Urology* 2010;183(2):546–50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006854>.
474. Koontz BF, Chino J, Lee WR, Hahn CA, Buckley N, Huang S, Kim J, Reagan R, Joyner R, Anscher MS. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2009;8(2):191–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433320>.
475. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007;83(1):3–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321620>.
476. D'Souza WD, Thames HD, Kuban DA. Dose-volume conundrum for response of prostate cancer to brachytherapy: summary dosimetric measures and their relationship to tumor control probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1540–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15050335>.
477. Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *CMAJ* 2001;164(7):975–81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11314451>.
478. Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Franck R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R, Wetzel H, Zorn U. Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Berlin: BÄK; KBV; 2005.
479. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update. Rapid Report. Auftrag N10-01. Version 1.0. 2010 [cited: 2011 Jun 23]. Available from: http://www.iqwig.de/download/N10-01_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf
480. Wirth MP, Herrmann T, Alken P, Kovacs G, Muller H, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhauser K. Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Der Urologe Ausg A* 2002;41(4):369–73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12214457>.
481. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. 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):944–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14575824>.
482. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. 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):327–33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084558>.

483. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, Buyyounouski MK, D'Ambrosio DJ, Feigenberg SJ, Chen DY, Pollack A. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):338-45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207665>.
484. Niehaus A, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Galbreath RW, Adamovich E. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):136-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198062>.
485. Quan AL, Ciezki JP, Reddy CA, Angermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, Chehade N, Altman A, De OG, Klein EA. 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):1237-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169646>.
486. Potters L, Torre T, Ashley R, Leibel S. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1187-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715287>.
487. Lee HK, Adams MT, Shi Q, Basillote J, Lamonica J, Miranda L, Motta J. Seed implant retention score predicts the risk of prolonged urinary retention after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1445-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553032>.
488. Pal RP, Bhatt JR, Khan MA, Duggleby S, Camilleri P, Bell CR, Elwell C, Kunkler RB. Prostatic length predicts functional outcomes after iodine-125 prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2011;10(2):107-16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724223>.
489. Roeloffzen EM, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JG, Moerland MA, Van VM. 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):76-84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605364>.
490. Kollmeier MA, Stock RG, Cesaretti J, Stone NN. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. *Journal of Urology* 2005;173(3):808-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711274>.
491. Prada PJ, Juan G, Gonzalez-Suarez H, Fernandez J, Jimenez I, Amon J, Cepeda M. 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):32-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20067460>.
492. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. 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):349-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467793>.
493. Wong WW, Vora SA, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG, Swanson SK. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer* 2009;115(23):5596-606 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670452>.
494. Kao J, Stone NN, Lavaf A, Dumane V, Cesaretti JA, Stock RG. (125)I monotherapy using D90 implant doses of 180 Gy or greater. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):96-101 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980505>.

495. Stone NN, Stone MM, Rosenstein BS, Unger P, Stock RG. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. *Journal of Urology* 2011;185(2):495–500 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167528>.
496. Ho AY, Burri RJ, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. 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):16–22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289266>.
497. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, Ash D. 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):50–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005453>.
498. Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, Ash D, Henry AM. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. *Radiother Oncol* 2010;96(1):34–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20362348>.
499. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orto PF, III, Skoglund S, Galbreath RW, Merrick G. 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):57–64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084544>.
500. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JG, Moerland MA, Jurgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, Van VM. 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):1433–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540075>.
501. Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, Angermeier KW, Altman A, Chehade N, Ulchaker J, Klein EA, Ciezki JP. 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):1251–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378156>.
502. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. 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):23–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614244>.
503. Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, Vargas C, Bertermann H, Rodriguez R, Gustafson G, Altieri G, Gonzalez J. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1322–31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029788>.
504. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, Eulau S, Gustafson G, Gribble M, Kovacs G. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1048–55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001244>.
505. Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Budach V, Loening SA. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47(4):441–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774239>.

506. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1306-16
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817332>.
507. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):81-90
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>.
508. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J, Kimmig B. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol* 2006;182(3):135-41
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520907>.
509. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007;84(2):114-20
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>.
510. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, Lukka HR, Levine M. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1192-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718316>.
511. Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, Spencer W, Goldstein N, Gustafson GS, Krauss DJ, Gonzalez J. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2):416-23
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879929>.
512. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, Shiomi H, Imai A, Nakamura S, Shimamoto S, Inoue T. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):675-81
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020563>.
513. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1097-105
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128107>.
514. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G, Spencer W, Stromberg J, Huang R, Vicini F. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(2):316-27 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023135>.
515. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. 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):6-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777617>.
516. Wirth MP, Hermann T, Alken P, Kovacs G, Muller RP, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhauser K. Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen

- Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2002;178(2):115–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942038>.
517. Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman–Deurloo IK, de la Rosette JJ, Bertermann H. GEC/ESTRO–EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74(2):137–48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734201>.
518. Corner C, Rojas AM, Bryant L, Ostler P, Hoskin P. 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):441–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249501>.
519. Martin T, Baltas D, Kurek R, Roddiger S, Kontova M, Anagnostopoulos G, Dannenberg T, Buhleier T, Skazikis G, Tunn U, Zamboglou N. 3–D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. *Strahlenther Onkol* 2004;180(4):225–32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15057433>.
520. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. 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):61–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163498>.
521. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *Journal of Urology* 2002;168(2):514–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>.
522. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;49(6):1019–26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530933>.
523. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68(1):121–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>.
524. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, Guillonneau B. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol* 2007;178(1):120–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499306>.
525. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, Wawroschek F, Harzmann R. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate–specific antigen (PSA) level of < or =10 ng/mL and biopsy Gleason score of < or =6, and their influence on PSA progression–free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;97(6):1173–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686707>.
526. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007;177(3):916–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>.
527. DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute ML. The extent of lymphadenectomy for pTXNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *Journal of Urology* 2005;173(4):1121–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758719>.

528. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2004;172(5 Pt 1):1840–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540734>.
529. Bhatta–Dhar N, Reuther AM, Zippe C, Klein EA. No difference in six–year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low–risk patients with localized prostate cancer. *Urology* 2004;63(3):528–31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028451>.
530. Rebillard X, Soulie M, Chartier–Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, Coulange C. High–intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;101(10):1205–13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325057>.
531. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer—a review. *Eur Urol* 2006;50(5):927–34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>.
532. Warmuth M, Johansson T. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Systematic Review. Decision Support Document Nr. 037. 2010 [cited: 2011 Mae 14]. Available from: http://eprints.hta.lbg.ac.at/887/1/DSD_37.pdf
533. Lukka H, Waldron T, Chin J, Mayhew L, Warde P, Winquist E, Rodrigues G, Shayegan B. High–intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: a Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932728>.
534. Netsch C, Pfeiffer D, Gross AJ. Development of bladder outlet obstruction after a single treatment of prostate cancer with high–intensity focused ultrasound: experience with 226 patients. *J Endourol* 2010;24(9):1399–403 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804429>.
535. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Multicentric oncologic outcomes of high–intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010;58(4):559–66 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619958>.
536. Shoji S, Nakano M, Nagata Y, Usui Y, Terachi T, Uchida T. Quality of life following high–intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: a prospective study. *Int J Urol* 2010;17(8):715–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529139>.
537. Li LY, Lin Z, Yang M, Gao X, Xia TL, Ding T. Comparison of penile size and erectile function after high–intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer: a prospective pilot study. *J Sex Med* 2010;7(9):3135–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233294>.
538. Tilly W, Gellermann J, Graf R, Hildebrandt B, Weissbach L, Budach V, Felix R, Wust P. Regional hyperthermia in conjunction with definitive radiotherapy against recurrent or locally advanced prostate cancer T3 pN0 M0. *Strahlenther Onkol* 2005;181(1):35–41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660191>.
539. Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, Marciai N, Pioli F, Giri MG, Benecchi PL, Comunale L, Porcaro AB. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. *Int J Hyperthermia* 2007;23(5):451–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701536>.
540. Sherar MD, Trachtenberg J, Davidson SR, Gertner MR. Interstitial microwave thermal therapy and its application to the treatment of recurrent prostate cancer. *Int J Hyperthermia* 2004;20(7):757–68 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15675670>.

541. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Walter B. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology* 2008;72(6):1329-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829078>.
542. Tsakiris P, Thuroff S, de la RJ, Chaussy C. Transrectal high-intensity focused ultrasound devices: a critical appraisal of the available evidence. *J Endourol* 2008;22(2):221-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18211209>.
543. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51(2):381-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16857310>.
544. Beerlage HP, van Leenders GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijter ET, van de Kaa CA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study. *Prostate* 1999;39(1):41-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221265>.
545. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004;63(2):297-300 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972475>.
546. Chaussy C, Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: results after 3 years. *Mol Urol* 2000;4(3):179-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11062372>.
547. Chaussy C, Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep* 2003;4(3):248-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12756090>.
548. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: factors influencing the outcome. *Eur Urol* 2001;40(2):124-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528187>.
549. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, Gelet A. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(6):1194-201 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997026>.
550. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Wild PJ, Wieland WF, Walter B. Morbidity associated with repeated transrectal high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer. *World J Urol* 2006;24(5):585-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16850340>.
551. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(4):439-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847468>.
552. Muto S, Yoshii T, Saito K, Kamiyama Y, Ide H, Horie S. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(3):192-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281309>.
553. Sumitomo M, Hayashi M, Watanabe T, Tsugawa M, Noma H, Yamaguchi A, Nagakura K, Hayakawa M, Uchida T. Efficacy of short-term androgen deprivation with high-intensity focused ultrasound in the treatment of prostate cancer in Japan. *Urology* 2008;72(6):1335-40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355899>.
554. Uchida T, Ohkusa H, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T, Irie A. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2006;97(1):56-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336329>.

555. Uchida T, Ohkusa H, Yamashita H, Shoji S, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T. Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol* 2006;13(3):228-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643614>.
556. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-Intensity Focussed Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864250>.
557. Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002;60(2 Suppl 1):3-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206842>.
558. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, Hirano D, Takimoto Y, Kamoto T, Ogawa O, Sumiyoshi Y, Shimazaki J, Kakizoe T. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(12):789-93
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082219>.
559. White WM, Sadetsky N, Waters WB, Carroll PR, Litwin MS. Quality of life in men with locally advanced adenocarcinoma of the prostate: an exploratory analysis using data from the CaPSURE database. *J Urol* 2008;180(6):2409-13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930270>.
560. Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *Journal of Urology* 2006;176(2):564-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890>.
561. Edamura K, Saika T, Senoh T, Koizumi F, Manabe D, Ebara S, Kaku H, Yokoyama T, Abarzua F, Nagai A, Nasu Y, Tsushima T, Kumon H. Long-term clinical outcomes of 420 consecutive prostate cancer patients in a single institute. *Acta Med Okayama* 2005;59(5):195-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286958>.
562. Fletcher SG, Mills SE, Smolkin ME, Theodorescu D. Case-matched comparison of contemporary radiation therapy to surgery in patients with locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):1092-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965872>.
563. Hachiya T, Akakura K, Saito S, Shinohara N, Sato K, Harada M, Kato T, Okada K. A retrospective study of the treatment of locally advanced prostate cancer by six institutions in eastern and north-eastern Japan. *BJU Int* 2005;95(4):534-40
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705075>.
564. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006;106(12):2603-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>.
565. Saito T, Kitamura Y, Komatsubara S, Matsumoto Y, Sugita T, Hara N. Outcomes of locally advanced prostate cancer: a single institution study of 209 patients in Japan. *Asian J Androl* 2006;8(5):555-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847528>.
566. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>.

567. Namiki S, Tochigi T, Ishidoya S, Ito A, Numata I, Arai Y. Long-term quality of life following primary treatment in men with clinical stage T3 prostate cancer. *Qual Life Res* 2011;20(1):111–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680687>.
568. Amling CL, Leibovich BC, Lerner SE, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, Zincke H. Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. *Semin Urol Oncol* 1997;15(4):215–21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9421448>.
569. Berglund RK, Jones JS, Ulchaker JC, Fergany A, Gill I, Kaouk J, Klein EA. Radical prostatectomy as primary treatment modality for locally advanced prostate cancer: a prospective analysis. *Urology* 2006;67(6):1253–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678888>.
570. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109(7):1273–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165>.
571. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW, Jr., Rukstalis DB, Smith JA, Jr., Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385–90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>.
572. Ham WS, Park SY, Rha KH, Kim WT, Choi YD. Robotic radical prostatectomy for patients with locally advanced prostate cancer is feasible: results of a single-institution study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19(3):329–32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19397390>.
573. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>.
574. Hsu CY, Wildhagen MF, Van Poppel H, Bangma CH. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2010;105(11):1536–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912180>.
575. Isorna Martinez de la Riva, Belon Lopez-Tomasety J, Marrero DR, Alvarez CE, Santamaria BP. Prostatectomia radical como monoterapia en el cancer de prostata localmente avanzado T3a: 12 anos de seguimiento. *Arch Esp Urol* 2004;57(7):679–92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>.
576. Mearini L, Zucchi A, Costantini E, Bini V, Nunzi E, Porena M. Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced N0M0 prostate cancer. *Urol Int* 2010;85(2):166–72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558980>.
577. Patel VR, Palmer KJ, Coughlin G, Samavedi S. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: perioperative outcomes of 1500 cases. *J Endourol* 2008;22(10):2299–305 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837657>.
578. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, Lowe BA, Haas G, Carroll PR, Osswald MB, DeVERE WHIT, Thompson IM, Jr., Crawford ED. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year followup, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109. *J Urol* 2002;168(5):2016–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394698>.
579. Sciarra A, Gentile V, Voria G, Mariotti G, Seccareccia F, Pastore A, Di Silverio F. Role of radical retropubic prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer: the influence of Gleason score 8–10. *Urol Int* 2003;70(3):186–94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660455>.

580. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38(4):372-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025373>.
581. Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, Vaessen C, Renard-Penna R, Misrai V, Bitker MO, Chartier-Kastler E, Richard F, Cussenot O, Roupret M. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int* 2009;103(9):1173-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040530>.
582. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53(5):950-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950521>.
583. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007;69(6):1170-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>.
584. Van Poppel H, Vekemans K, Da PL, Bono A, Kliment J, Montironi R, Debois M, Collette L. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006;42(8):1062-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>.
585. Casey JT, Meeks JJ, Greco KA, Wu SD, Nadler RB. Outcomes of locally advanced (T3 or greater) prostate cancer in men undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Endourol* 2009;23(9):1519-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694528>.
586. Walz J, Joniau S, Chun FK, Isbarn H, Jeldres C, Yossepowitch O, Chao-Yu H, Klein EA, Scardino PT, Reuther A, Poppel HV, Graefen M, Huland H, Karakiewicz PI. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;107(5):765-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875089>.
587. Verhagen PC, Schroder FH, Collette L, Bangma CH. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol* 2010;58(2):261-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627403>.
588. Vickers AJ, Bianco FJ, Gonen M, Cronin AM, Eastham JA, Schrag D, Klein EA, Reuther AM, Kattan MW, Pontes JE, Scardino PT. 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):960-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207316>.
589. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. 2010 [cited: 2011 Mae 18]. Available from: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>
590. Menon M, Bhandari M, Gupta N, Lane Z, Peabody JO, Rogers CG, Sammon J, Siddiqui SA, Diaz M. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. *Eur Urol* 2010;58(6):838-46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869162>.
591. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathologically

- advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296(19):2329–35
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>.
592. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956–62
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>.
593. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, Zaramella S, Sogni F, Kocjancic E, Mondaini N, Bonvini D, Tizzani A, Frea B. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol* 2007;51(4):922–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049718>.
594. Bolla M, de Reijke TM, van Tienhoven G, Van Den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Pierart M, Mauer ME, Collette L. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2009;360(24):2516–27
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>.
595. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86–10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1243–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483335>.
596. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS, Harel F. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2–T3 prostate cancer. *Journal of Urology* 2004;171(3):1137–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767287>.
597. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006019 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269>.
598. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(6):1085–91
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133327>.
599. Tyrrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P, Armstrong J, Morris C. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiother Oncol* 2005;76(1):4–10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145740>.
600. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *Journal of Urology* 2006;176(2):544–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813885>.
601. See WA, Tyrrell CJ. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132 Suppl 1:S7–16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>.
602. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally

- advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):9–17
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>.
603. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fossa SD. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>.
604. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):540–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493624>.
605. Roach M, III, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585–91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>.
606. Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, Vaccaro V, Milella M, Nistico C, Ruggeri EM, Sperduti I, Bracarda S, Pinnaro P, Lanzetta G, Muti P, Cognetti F, Carlini P. Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer* 2010;10:675
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143897>.
607. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, Pinnaro P, Terzoli E, Cognetti F, Carlini P. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115(15):3446–56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484790>.
608. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1415–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952647>.
609. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, Incrocci L, Lebesque JV. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):980–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495377>.
610. Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ. Stage C adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer* 1987;60(7):1489–99 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3113715>.
611. D'Amico AV, Denham JW, Bolla M, Collette L, Lamb DS, Tai KH, Steigler A, Chen MH. 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):2004–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397033>.
612. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A, Parmar MK, Sathya J, Anderson J, Hayter C, Hetherington J, Sydes MR, Parulekar W. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056152>.
613. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical

- outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):330–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164858>.
614. Hummel S, Simpson EL, Hemingway P, Stevenson MD, Rees A. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(47):1–iv
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029717>.
615. D'Amico AV, Chen MH, Catalona WJ, Sun L, Roehl KA, Moul JW. 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):56–61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530618>.
616. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92–02. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21(21):3972–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581419>.
617. Deger S, Boehmer D, Turk I, Roigas J, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Dinges S, Budach V, Loening SA. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002;41(4):420–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074814>.
618. Kalkner KM, Wahlgren T, Ryberg M, Cohn-Cedermark G, Castellanos E, Zimmerman R, Nilsson J, Lundell M, Fowler J, Levitt S, Hellstrom M, Nilsson S. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. *Acta Oncol* 2007;46(7):909–17
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917823>.
619. Rades D, Schwarz R, Todorovic M, Thurmann H, Graefen M, Walz J, Schild SE, Dunst J, Alberti W. Experiences with a new high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost technique for T3b prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2007;183(7):398–402
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17609874>.
620. Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *Journal of Urology* 2002;167(4):1681–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>.
621. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol* 1997;158(5):1891–4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334624>.
622. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. 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):1445–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145716>.
623. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, Reuter V, Graefen M, Hammerer PG, Erbersdobler A, Huland H, Kupelian P, Klein E, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, Morash CG, Scardino PT, Kattan MW. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *Journal of Urology* 2003;170(5):1798–803 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532779>.

624. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>.
625. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *Journal of Urology* 2003;169(3):849–54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>.
626. Catalona WJ, Miller DR, Kavoussi LR. Intermediate-term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1988;140(3):540–3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3411669>.
627. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(7):336–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474786>.
628. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, Armitage JN, Scott R, Callearly J, Illing R, Kirkham A, Freeman A, Ogden C, Allen C, Emberton M. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer* 2009;101(1):19–26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19513068>.
629. Mearini L, D'Urso L, Collura D, Zucchi A, Costantini E, Formiconi A, Bini V, Muto G, Porena M. Visually directed transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a preliminary report on the Italian experience. *Journal of Urology* 2009;181(1):105–11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19081465>.
630. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, Nagata Y. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009;16(11):881–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863624>.
631. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005010 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636783>.
632. Chin JL, Ng CK, Touma NJ, Pus NJ, Hardie R, Abdelhady M, Rodrigues G, Radwan J, Venkatesan V, Moussa M, Downey DB, Bauman G. Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C–T3B prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11(1):40–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579613>.
633. Cohen JK, Miller RJ, Jr., Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71(3):515–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342200>.
634. El Hayek OR, Alfer W, Jr., Reggio E, Pompeo AC, Arap S, Lucon AM, Srougi M. Prostate cryoablation: prospective analysis comparing high- and low-risk prostate cancer outcomes. *Urol Int* 2008;81(2):186–90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758217>.
635. Ellis DS, Manny TB, Jr., Rewcastle JC. Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. *Urology* 2007;70(6 Suppl):9–15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18194712>.
636. Hubosky SG, Fabrizio MD, Schellhammer PF, Barone BB, Tepera CM, Given RW. Single center experience with third-generation cryosurgery for management of organ-confined prostate cancer: critical evaluation of short-term outcomes, complications, and patient quality of life. *J Endourol* 2007;21(12):1521–31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18186694>.
637. Algan O, Fosmire H, Hynynen K, Dalkin B, Cui H, Drach G, Stea B, Cassady JR. External beam radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89(2):399–403 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918172>.

638. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da PL, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>.
639. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. *J Urol* 2008;180(6):2453–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930488>.
640. van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, van Cangh P, Vekemans K, Da PL, Bosset JF, Kurth KH, Schroder FH, Collette L. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4178–86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878474>.
641. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stockle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kalble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(18):2924–30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>.
642. Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, Thompson IM, Jr., Redman MW, Canby-Hagino ED, Higgins BA, Sullivan JW, Lemmon D, Breslin S, Crawford ED, Southwest Oncology Group. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(1):112–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165645>.
643. Collette L, Van Poppel H, Bolla M, van Cangh P, Vekemans K, Da PL, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, Pierart M. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). *Eur J Cancer* 2005;41(17):2662–72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16223581>.
644. Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE, Pisansky TM, Alexander EE, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *Journal of Urology* 2000;163(4):1178–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737490>.
645. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2008;88(1):1–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501455>.
646. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):972–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954710>.
647. Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, Belka C. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer--a new standard? *Eur Urol* 2008;54(3):528–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602742>.
648. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. *Cancer* 2006;106(12):2531–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700035>.

649. Aristizabal SA, Steinbronn D, Heusinkveld RS. External beam radiotherapy in cancer of the prostate. The University of Arizona experience. *Radiother Oncol* 1984;1(4):309–15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6505267>.
650. Bagshaw MA, Pistenma DA, Ray GR, Freiha FS, Kempson RL. Evaluation of extended-field radiotherapy for prostatic neoplasm: 1976 progress report. *Cancer Treat Rep* 1977;61(2):297–306 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/872133>.
651. Higgins GS, McLaren DB, Kerr GR, Elliott T, Howard GC. Outcome analysis of 300 prostate cancer patients treated with neoadjuvant androgen deprivation and hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):982–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750310>.
652. Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, Kwan W, McKenzie M, Morris J, Pai H, Tyldesley S, Wu J. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):59–67 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697421>.
653. McGowan DG. The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(10):1333–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7319858>.
654. Nakamura K, Mizowaki T, Imada H, Karasawa K, Uno T, Onishi H, Nihei K, Sasaki S, Ogura M, Akimoto T. External-beam radiotherapy for localized or locally advanced prostate cancer in Japan: a multi-institutional outcome analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(3):200–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304950>.
655. Pan CC, Kim KY, Taylor JM, McLaughlin PW, Sandler HM. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1139–45 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128113>.
656. Ploysongsang SS, Aron BS, Shehata WM. Radiation therapy in prostate cancer: whole pelvis with prostate boost or small field to prostate? *Urology* 1992;40(1):18–26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1621308>.
657. Rosen E, Cassady JR, Connolly J, Chaffey JT. Radiotherapy for prostate carcinoma: the JCRT experience (1968–1978). II. Factors related to tumor control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(4):723–30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3980269>.
658. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M, III. Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1055–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869229>.
659. Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, de Pijck L, Collette L. 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):14–22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823693>.
660. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. 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):937–46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240234>.

661. Kleeberg UR. Endokrine Therapie versus Beobachtung nach R0–Resektion nodal positiver Prostatakarzinome. *Strahlenther Onkol* 2000;176(6):293–4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10897259>.
662. Iversen P, Wirth MP, See WA, McLeod DG, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Tyrrell C, Wallace DM, Delaere KP, Lundmo P, Tammela TL, Johansson JE, Morris T, Carroll K. Is the efficacy of hormonal therapy affected by lymph node status? data from the bicalutamide (Casodex) Early Prostate Cancer program. *Urology* 2004;63(5):928–33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134983>.
663. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node–positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>.
664. Aus G, Nordenskjold K, Robinson D, Rosell J, Varenhorst E. 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):627–31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363>.
665. Schmidt JD, Gibbons RP, Murphy GP, Bartolucci A. 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):51–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8545281>.
666. deVere WR, Babaian RK, Feldman M, Krane RJ, Olsson CA. Adjunctive therapy with interstitial irradiation for prostate cancer. *Urology* 1982;19(4):395–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6803419>.
667. Robnett TJ, Whittington R, Malkowicz SB, Brereton HD, van Arsdalen K, Drach G, Wein AJ. 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):1146–51
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128114>.
668. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Freschi M, Doglioni C, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F, Blute ML. 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):261–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838212>.
669. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ, Frank I, Blute ML. Long–term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *Journal of Urology* 2007;178(3 Pt 1):864–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631342>.
670. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, Gallina A, Bianchi M, Fantini GV, Bolognesi A, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P. Long–term follow–up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* 2009;55(5):1003–11
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211184>.
671. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K. Three–month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7–year follow–up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90(6):561–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230618>.

672. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, Chin J, Chatterjee S. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2003;170(3):791–4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913699>.
673. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2–3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000;38(6):706–13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111188>.
674. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006018.
675. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>.
676. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, Heckl W, Jellinghaus W, Riedmiller H, Noack B, Hinke A, Froehner M. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45(3):267–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036669>.
677. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247–54
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>.
678. Noldus J. Die Nerverhaltende radikale retropubische Prostatektomie. *Forum DKI* 2002;Sonderheft 1:49.
679. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Jr., Puras-Baez A. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;167(1):112–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743286>.
680. Selli C, Montironi R, Bono A, Pagano F, Zattoni F, Manganelli A, Selvaggi FP, Comeri G, Fiaccavento G, Guazzieri S, Lembo A, Cosciani-Cunico S, Potenzoni D, Muto G, Mazzucchelli R, Santinelli A. 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):508–13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12101195>.
681. van der Kwast TH, Labrie F, Tetu B. Persistence of high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia under combined androgen blockade therapy. *Hum Pathol* 1999;30(12):1503–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10667430>.
682. Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, Warner J, Saad F, Klotz LH, Jewett M, Kassabian V, Chetner M, Dupont C, van Rensselaer S. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *Journal of Urology* 2001;166(2):500–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458055>.
683. Bolla M, Artignan X, Fourneret P, Brochon D, Ringeisen F, Descotes JL. L'association hormonothérapie neoadjuvante et irradiation externe dans les cancers de la prostate. *Bull Cancer* 2006;93(11):1101–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145579>.

684. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, Leibenhaut MH, Husain SM, Rotman M, Souhami L, Sandler HM, Shipley WU. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;365(2):107–18 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>.
685. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Kylmala T, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Armstrong J. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(6):441–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130095>.
686. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de RT, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868–76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>.
687. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79(2):235–46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>.
688. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985;57(6):724–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>.
689. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Journal of Urology* 2000;163(6):1743–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>.
690. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2007;99(6):1383–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346269>.
691. Wilt TJ, air B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003506 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>, DOI: 10.1002/14651858.
692. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de RT, Knonagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M. 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):941–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322>.
693. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL, Jr., Bennett CL, Scher HI. 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):2927–41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184404>.
694. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170>.
695. Messing EM. Re: Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003;170(5):1955–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532828>.

696. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr 1988;(7):165–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050535>.
697. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? Journal of Urology 2001;165(4):1146–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>.
698. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol 2006;24(24):3973–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>.
699. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology 2003;61(2):365–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597949>.
700. Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG–ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(4):965–74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>.
701. Foster LS, Jajodia P, Fournier G, Jr., Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. Journal of Urology 1993;149(5):1024–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>.
702. Fowler JE, Jr., Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. Journal of Urology 1995;153(3 Pt 2):1011–4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>.
703. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid HP, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2009.
704. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. Cancer 2007;110(7):1417–28 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>.
705. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman 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. Journal of Urology 2005;173(3):797–802 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272>.
706. Fitch DL, McGrath S, Martinez AA, Vicini FA, Kestin LL. 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):1430–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765527>.
707. Buyyounouski MK, Hanlon AL, Eisenberg DF, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Uzzo RG, Pollack A. Defining biochemical failure after radiotherapy with and without androgen deprivation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(5):1455–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169682>.

708. Denham JW, Kumar M, Gleeson PS, Lamb DS, Joseph D, Atkinson C, Matthews J, Tai KH, Spry NA, Christie D, Turner S, Greer PB, D'Este C, Steigler A. 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):404–11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176272>.
709. Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdolell M. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(2):355–67 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974448>.
710. Scardino PT. The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Semin Urol* 1983;1(4):243–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6399610>.
711. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, Da PL, Bocciardi A, Rigatti P, Fazio F. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007;52(2):423–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397992>.
712. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004;94(3):299–302 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855>.
713. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046649>.
714. Jerezek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;84(2):197–215 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532494>.
715. Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP, Catalona WJ. Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(1):88–94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400368>.
716. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2035–41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>.
717. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Hocht S, Miller K, Siegmann A, Schostak M, Neumann K, Hinkelbein W. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome—results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1009–16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>.
718. Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, Panzarella T, Catton P, McLean M, Milosevic M. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2001;59(1):51–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295206>.
719. Coetzee LJ, Hars V, Paulson DF. Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology* 1996;47(2):232–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607240>.

720. Garg MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S, Velasco J, Pontes E, Wood DP, Jr., Porter AT, Forman JD. Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. *Urology* 1998;51(6):998-1002
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609639>.
721. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, Park J, Althausen A, Heney NM, Shipley WU. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):731-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240639>.
722. Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, Leibel SA. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):327-33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308935>.
723. Heidenreich A, Richter S, Thuer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010;57(3):437-43
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>.
724. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(3):640-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508188>.
725. Berge V, Baco E, Karlsen SJ. A prospective study of salvage high-intensity focused ultrasound for locally radiorecurrent prostate cancer: early results. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44(4):223-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350272>.
726. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, Scott R, Illing R, Freeman A, Allen C, Emberton M. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int* 2008;102(7):786-92
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564135>.
727. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299(23):2760-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>.
728. Jerezek-Fossa BA, Zerini D, Vavassori A, Fodor C, Santoro L, Minissale A, Cambria R, Cattani F, Garibaldi C, Serafini F, Matei VD, de CO, Orecchia R. Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(1):115-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004572>.
729. Leonardo C, Simone G, Papalia R, Franco G, Guaglianone S, Gallucci M. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Int J Urol* 2009;16(6):584-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453762>.
730. Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):448-53
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890586>.
731. Heidenreich A, Semrau R, Thuer D, Pfister D. Die radikale Salvageprostatektomie: Therapie der lokalen Prostatarezidivs nach Strahlentherapie. *Der Urologe Ausg A* 2008;47(11):1441-6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806991>.
732. Goluboff ET, Prager D, Rukstalis D, Giantonio B, Madorsky M, Barken I, Weinstein IB, Partin AW, Olsson CA. Safety and efficacy of exisulind for treatment of recurrent prostate cancer

- after radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2001;166(3):882–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490238>.
733. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, Kusuda L, Sexton W, O'Reilly K, Hernandez J, Chung A, Soderdahl D. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171(3):1141–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767288>.
734. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Theodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El KC, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149–58 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>, DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
735. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373(8):737–46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>, DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
736. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de BJ, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>, DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
737. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, Fradet V, Turgeon AF. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1261–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418>, DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2895.
738. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(16):2029–36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>, DOI: 10.1200/JCO.2012.46.5492.
739. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga SS, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM, Jr. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013;368(14):1314–25 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669, DOI: 10.1056/NEJMoa1212299.
740. Miller K, Borgermann C, Thuroff J, Albers P, Wirth M. Therapeutic options for hormone-refractory prostate cancer. *Der Urologe Ausg A* 2006;45(5):580, 582–5.

741. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005009 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943832>.
742. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, Nesrallah L, Srougi M. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol* 2000;26:276–82.
743. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, Fizazi K, Gravis G, James ND, Mason MD, Parmar MK, Sweeney CJ, Sydes MR, Tombal B, Tierney JF. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243–56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929>, DOI: 10.1016/S1470–2045(15)00489–1.
744. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004;93(9):1177–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180600>.
745. Usami M, Akaza H, Arai Y, Hirano Y, Kagawa S, Kanetake H, Naito S, Sumiyoshi Y, Takimoto Y, Terai A, Yoshida H, Ohashi Y. Bicalutamide 80 mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(2):194–201 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17199134>.
746. European Association of Urology (EAU), Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU guidelines on prostate cancer: 6. Disease Management. Arnhem: EAU; 2016 [cited: 2016 Sep 19]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>
747. Cameron MG, Kersten C, Guren MG, Fossa SD, Vistad I. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer – A systematic review. *Radiother Oncol* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24044801>, DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.008.
748. Gzell CE, Kench JG, Stockler MR, Hruby G. Biopsy-proven brain metastases from prostate cancer: a series of four cases with review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2013;45(3):735–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666549>, DOI: 10.1007/s11255–013–0462–7.
749. Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SM. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(15):1133–63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851269>, DOI: 10.1093/jnci/djs285.
750. Repetto L, Venturino A, Vercelli M, Gianni W, Biancardi V, Casella C, Granetto C, Parodi S, Rosso R, Marigliano V. Performance status and comorbidity in elderly cancer patients compared with young patients with neoplasia and elderly patients without neoplastic conditions. *Cancer* 1998;82(4):760–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9477110>.
751. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998;16(4):1582–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552069>.

752. Friedrich C, Kolb G, Wedding U, Pientka L. Comprehensive geriatric assessment in the elderly cancer patient. *Onkologie* 2003;26(4):355–60
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972703>, DOI: 72096.
753. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sorbye L, Topinkova E. 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):241–52
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084735>, DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.06.003.
754. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, Lacombe D, Monfardini S, Scalliet P, Wildiers H. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010;46(9):1502–13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227872>, DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.022.
755. Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, Soubeyran P, Wildiers H. Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know? *Eur J Cancer* 2010;46(6):1019–25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138506>, DOI: 10.1016/j.ejca.2010.01.006.
756. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, Kattan MW, Monfardini S, Moul JW, Naeim A, Van PH, Saad F, Sternberg CN. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73(1):68–91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836968>.
757. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, Levine RM, Lubiner ET, Reyes P, Schreiber FJ, III, Balducci L. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012;118(13):3377–86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072065>, DOI: 10.1002/cncr.26646.
758. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, Lichtman SM, Gajra A, Bhatia S, Katheria V, Klapper S, Hansen K, Ramani R, Lachs M, Wong FL, Tew WP. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29(25):3457–65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685>, DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7625.
759. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, Imbert Y, Cany L, Vogt L, Dauba J, Andriamampionona F, Houede N, Floquet A, Chomy F, Brouste V, Ravaud A, Bellera C, Rainfray M. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30(15):1829–34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508806>, DOI: 10.1200/JCO.2011.35.7442.
760. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, Lin DW, Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Penson DF, Kibel AS. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. *Journal of Urology* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665272>, DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.005.
761. Tannock IF, de WR, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.

762. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(2):242–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.
763. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de SP, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van PH, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2013;368(2):138–48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>, DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.
764. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2010;363(5):411–22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862>, DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
765. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167–72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130>.
766. Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *Journal of Urology* 1981;126(3):372–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7277602>.
767. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994;12(9):1868–75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710>.
768. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hershey D, Gordon R, . Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1456–66 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3047336>.
769. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Journal of Urology* 2006;175(1):27–34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406864>.
770. Smith DC. Secondary hormonal therapy. *Semin Urol Oncol* 1997;15(1):3–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050134>.
771. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, Protheroe A, Mithal N, Mills R, Beard R, Wilson P, Tranter N, O'Brien N, McFaul S, Oliver T. A multi-centre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol. *Br J Cancer* 2011;104(4):620–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285990>, DOI: 10.1038/sj.bjc.6606102.
772. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, Aaronson N, de PL, Collette L. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19(1):62–71 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134196>.

773. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *Journal of Urology* 1993;149(3):607–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679759>.
774. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1566–72
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687666>.
775. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *Journal of Urology* 1995;153(6):1946–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538601>.
776. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15(1):382–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996165>.
777. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994;43(3):408–10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7510915>.
778. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(7):1148–59
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>, DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
779. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de WR, Eisenberger M, Tannock AI. 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):2763–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451243>, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0944.
780. European Medicines Agency. Abirateron. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013 [cited: 2014 Feb 3]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf
781. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, Luukka M, Nyandoto P, Hemminki A, Nilsson S, McCaffrey J, Asola R, Turpeenniemi-Hujanen T, Laestadius F, Tasmuth T, Sandberg K, Keane M, Lehtinen I, Luukkaala T, Joensuu H. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):117–24
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294853>, DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70537-5.
782. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de WR, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(1):203–11
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008841>.
783. European Medicines Agency. Docetaxel. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013 [cited: 2014 Feb 3]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf

784. Schellhammer PF, Higano C, Berger ER, Shore N, Small E, Penson D, Ferrari A, Sims R, Yuh L, Frohlich M, Kantoff P. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, phase III trial of sipuleucel-T in men with metastatic, androgen independent prostatic adenocarcinoma (AIPC). AUA Annual Meeting 25-30 april 2009, Abstract. 2009.
785. European Medicines Agency. Sipuleucel-T. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013 [cited: 2014 Feb 3]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf
786. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'oglio M, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. The New England journal of medicine 2013;369(3):213-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>, DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
787. European Medicines Agency. Radium. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013 [cited: 2014 Feb 3]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf
788. Winquist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. BMC Cancer 2006;6:112 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670021>.
789. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1513-20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214>.
790. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Jr., Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. The New England journal of medicine 2011;364(21):1995-2005 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>, DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
791. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB, Jr., Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13(10):983-92 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653>, DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
792. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, Efstathiou E, Gagnon DD, Rothman M, Hao Y, Liu CS, Kheoh TS, Haqq CM, Scher HI, de Bono JS. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-

- AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1210-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142059>, DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4.
793. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de WR, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Flechon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553>, DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.
794. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>.
795. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>.
796. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-68
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>.
797. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006250
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>.
798. Fossa SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, Urnes T, Dahl AA, Veenstra M, Sandstad B. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007;52(6):1691-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441>.
799. European Medicines Agency. Xtandi. Enzalutamid. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013 [cited: 2014 Feb 3]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf
800. Heidenreich A, Scholz HJ, Rogenhofer S, Arsov C, Retz M, Muller SC, Albers P, Gschwend J, Wirth M, Steiner U, Miller K, Heinrich E, Trojan L, Volkmer B, Honecker F, Bokemeyer C, Keck B, Otremba B, Ecstein-Fraisse E, Pfister D. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. *Eur Urol* 2013;63(6):977-82
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116658>, DOI: 10.1016/j.eururo.2012.08.058.
801. European Medicines Agency. Cabazitaxel. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013 [cited: 2014 Feb 3]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002018/WC500104764.pdf
802. Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP, Parker CC. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(4):440-3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17941935>.

803. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):620-33
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>.
804. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis—a systemic review. *Radiother Oncol* 2005;75(3):258-70
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>.
805. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005;4(1):31-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992459>.
806. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, Wynne C, Murray R, Zinner NR, Schulman C, Linnartz R, Zheng M, Goessl C, Hei YJ, Small EJ, Cook R, Higano CS. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23(13):2918-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850>.
807. Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, Langley RE, Huddart RA, Sokal M, Stott M, Robinson AC, James ND, Parmar MK, Dearnaley DP. Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer—results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). *J Natl Cancer Inst* 2007;99(10):765-76
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505072>.
808. Morgan G, Lipton A. Antitumor effects and anticancer applications of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2010;37 Suppl 2:S30-S40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111246>, DOI: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.005.
809. Witjes W, Tammela T, Wirth M. Effectiveness of zoledronic acid for the prevention of bone metastases in high risk prostate cancer patients: A randomised, open label, multicenter study of the European Association of Urology (EAU) in cooperation with the Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG) and the Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO). An initial report of the "ZEUS" study. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2006;24(18S):14644.
810. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, Miller K, Sieber P, Karsh L, Damião R, Tammela TL, Egerdie B, Poppel H, Chin J, Morote J, Gómez VF, Borkowski T, Ye Z, Kupic A, Dansey R, Goessl C. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;9810 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093187>.
811. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000;31(5):578-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836297>.
812. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2989-94
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898342>.
813. Eaton CL, Coleman RE. Pathophysiology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in treatment. *Cancer Treat Rev* 2003;29(3):189-98
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12787713>.
814. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M. 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):879–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173273>.
815. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. 3rd ed. Berlin: AkdÄ; 2007. (Arzneiverordnung in der Praxis; 34). Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Tumorschmerz.pdf>.
816. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, III, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798–804 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>.
817. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, Hoskin PJ, Ball DL. 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):54–63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878101>.
818. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD004721.
819. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1423–36 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863>.
820. Koswig S, Budach V. 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):500–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554645>.
821. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9486):643–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>.
822. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. 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>, DOI: 10.1002/14651858.CD006716.pub2.
823. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, Kotler JA, Freeman LM, Olivier P. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63(5):940–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134985>.
824. Saad F, Chen YM, Gleason DM, Chin J. Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5(6):390–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956712>.
825. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC, Thompson PM, Moffat LE, Naylor SL, Parmar MK. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1300–11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953084>.
826. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1218:38–46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946580>.

827. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Al MM, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, St-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35(7):1391-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528958>.
828. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1218:47-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946574>.
829. Honnens de Lichtenberg M, Miskowiak J, Rolff H. Hormonal treatment of obstructed kidneys in patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1993;71(3):313-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8477317>.
830. Michigan S, Catalona WJ. Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: response to endocrine and radiation therapy. *J Urol* 1977;118(5):733-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/916091>.
831. Feng MI, Bellman GC, Shapiro CE. Management of ureteral obstruction secondary to pelvic malignancies. *J Endourol* 1999;13(7):521-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569528>.
832. Yossepowitch O, Lifshitz DA, Dekel Y, Gross M, Keidar DM, Neuman M, Livne PM, Baniel J. Predicting the success of retrograde stenting for managing ureteral obstruction. *J Urol* 2001;166(5):1746-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586215>.
833. Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at 2 institutions. *Journal of Urology* 1989;142(2 Pt 1):277-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746744>.
834. Harris MR, Speakman MJ. Nephrostomies in obstructive uropathy; how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(1):42-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402089>.
835. Dowling RA, Carrasco CH, Babaian RJ. Percutaneous urinary diversion in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1991;37(2):89-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1992595>.
836. de Reijke T., Derobert E. Prognostic factor analysis in patients with advanced prostate cancer treated by castration plus anandron or placebo: a final update. *Eur Urol* 2002;42(2):139-46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160584>.
837. Oefelein MG. Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63(6):1117-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183963>.
838. Ku JH, Lee SW, Jeon HG, Kim HH, Oh SJ. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic ureteral obstruction in advanced malignancies: are there differences? *Urology* 2004;64(5):895-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533473>.
839. Chung SY, Stein RJ, Landsittel D, Davies BJ, Cuellar DC, Hrebinko RL, Tarin T, Averch TD. 15-year experience with the management of extrinsic ureteral obstruction with indwelling ureteral stents. *Journal of Urology* 2004;172(2):592-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247739>.

840. Anast JW, Andriole GL, Grubb RL. Managing the local complications of locally advanced prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2007;8(3):211–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459270>.
841. Ganatra AM, Loughlin KR. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents. *Journal of Urology* 2005;174(6):2125–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280741>.
842. Chiou RK, Chang WY, Horan JJ. Ureteral obstruction associated with prostate cancer: the outcome after percutaneous nephrostomy. *Journal of Urology* 1990;143(5):957–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2329611>.
843. Vernia P, Fracasso PL, Casale V, Villotti G, Marcheggiano A, Stigliano V, Pinnaro P, Bagnardi V, Caprilli R. Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial. *Lancet* 2000;356(9237):1232–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072942>.
844. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Foppiano F, Vitale V. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study. *Strahlenther Onkol* 2003;179(7):464–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835883>.
845. Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol* 2008;179(3):923–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207170>.
846. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(5):1006–13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959399>.
847. Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW, Kuhlisch E, Halbritter K, Froehner M, Wirth MP, Schellong SM. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost* 2009;7(4):597–604
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19143928>.
848. National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. 2010 [cited: 2014 Aug 14]. Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
849. Sherman DM, Mangini L, Poirier P, Kadish SP. Double-blind comparison of loperamide and placebo in the treatment of radiation-induced diarrhea. *Adv Ther* 1989;6:103–11.
850. Yavuz MN, Yavuz AA, Aydin F, Can G, Kavgaci H. 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):195–202 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182992>.
851. Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ. 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>.
852. McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90(12):2278–87
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>.
853. Spetz AC, Zetterlund EL, Varenhorst E, Hammar M. Incidence and management of hot flashes in prostate cancer. *J Support Oncol* 2003;1(4):263–70, 272
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15334868>.

854. Cervenakov I, Kopecny M, Jancar M, Chovan D, Mal'a M. 'Hot flush', an unpleasant symptom accompanying antiandrogen therapy of prostatic cancer and its treatment by cyproterone acetate. *Int Urol Nephrol* 2000;32(1):77-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11057778>.
855. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, Catalan R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1290-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698136>.
856. Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, Andersen JT, Walter S, Brixen K. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. *BJU Int* 2007;100(4):749-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822455>.
857. Malcolm JB, Derweesh IH, Kincade MC, Diblasio CJ, Lamar KD, Wake RW, Patterson AL. Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. *Can J Urol* 2007;14(3):3551-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594745>.
858. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE, Jr., Cross JT, Jr., Owens DK, Dallas P, Dolan NC, Forciea MA, Halasyamani L, Hopkins RH, Jr., Shekelle P. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148(2):141-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195338>.
859. Weissbach L. Diagnostik von Knochenmetastasen urologischer Tumoren und deren Behandlung mit Bisphosphonaten. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Frankfurt 2006 PL – Germany. *Der Urologe Ausg A* 2006;45(12):1527-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091278>.
860. Hakimian P, Blute M, Jr., Kashanian J, Chan S, Silver D, Shabsigh R. Metabolic and cardiovascular effects of androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2008;102(11):1509-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18727614>.
861. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181(5):1998-2006 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225>.
862. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(1):92-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047297>.
863. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008;54(4):816-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498>.
864. Beer TM, Myrthue A. Calcitriol in the treatment of prostate cancer. *Anticancer Res* 2006;26(4A):2647-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16886675>.
865. Johansson JE, Wersall P, Brandberg Y, Andersson SO, Nordstrom L. 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):288-94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11676354>.
866. Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis K, Repousis P, Chloraki-Bobota A, Majed H, Pagalou-Thoua E, Tsintavis A, Koutsilieris M. Epoetin beta (NeoRecormon) corrects anaemia

- in patients with hormone–refractory prostate cancer and bone metastases. *Anticancer Res* 2004;24(3b):1957–61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15274384>.
867. Winquist E, Julian JA, Moore MJ, Nabid A, Sathya J, Wood L, Venner P, Levine M. Randomized, double–blind, placebo–controlled trial of epoetin alfa in men with castration–resistant prostate cancer and anemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(4):644–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103725>.
868. Iversen P, Tammela TL, Vaage S, Lukkarinen O, Lodding P, Bull–Njaa T, Viitanen J, Hoisaeter P, Lundmo P, Rasmussen F, Johansson JE, Persson BE, Carroll K. 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):204–11
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234503>.
869. Widmark A. New principles in the treatment of prostate cancer—the oncologist's view. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2003;(212):23–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12841324>.
870. 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–S36
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985858>.
871. Perdon S, Autorino R, De PS, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, Pingitore D, Gallo L, De SM, Bianco AR, Di Lorenzo G. 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):295–300
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863377>.
872. Dachverband Osteologie (DVO). Evidenz–basierte Konsensus–Leitlinien zur Osteoporose. 2006 [cited: 2011 Mae 24].
873. Levy MH, Back A, Benedetti C, Billings JA, Block S, Boston B, Bruera E, Dy S, Eberle C, Foley KM, Karver SB, Knight SJ, Misra S, Ritchie CS, Spiegel D, Sutton L, Urba S, Von Roenn JH, Weinstein SM. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care
1. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(4):436–73 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406043>.
874. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy– and radiotherapy–induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17(1):20–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314401>.
875. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark–Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(18):2932–47
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717289>.
876. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy–induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007;12(9):1143–50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17914084>.
877. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 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):3187–205
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682719>.
878. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO Clinical Recommendations. Viganello-Lugano: ESMO; 2009.
879. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Goldstein M, Hume H, McCullough JJ, McIntyre RE, Powell BL, Rainey JM, Rowley SD, Rebullia P, Troner MB, Wagnon AH. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1519–38
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230498>.
880. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Piper M, Rades D, Steensma DP, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373(9674):1532–42
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410717>.
881. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, Cella DF, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Rarick MU, Regan DH, Lichtin AE. 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):132–49
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954713>.
882. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii122–ii125
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456749>.
883. Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15(3):143–55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171552>.
884. Scotte F, Banu E, Medioni J, Levy E, Ebenezer C, Marsan S, Banu A, Tourani JM, Andrieu JM, Oudard S. 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):1625–31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286527>.
885. Scotte F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, Magherini E, Fabre-Guillevin E, Andrieu JM, Oudard S. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4424–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994152>.
886. Leitliniengruppe Hessen. Palliativversorgung. Hausärztliche Leitlinie. Leitliniengruppe Hessen; 2009.
887. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung. München: Zuckschwerdt; 2008.
888. MacDonald R, Fink HA, Huckabay C, Monga M, Wilt TJ. Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review of effectiveness. *BJU Int* 2007;100(1):76–81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433028>.
889. Manassero F, Traversi C, Ales V, Pistolesi D, Panicucci E, Valent F, Selli C. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial. *Neurourol Urodyn* 2007;26(7):985–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487874>.

890. Zippe CD, Pahlajani G. Penile rehabilitation following radical prostatectomy: role of early intervention and chronic therapy. *Urol Clin North Am* 2007;34(4):601–18, viii <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983900>.
891. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(4):924–31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>.
892. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, Stubinger JH, Portillo FJ, Junemann KP. Erektionsstatus nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie. Nächtlige Früherektion als Parameter der postoperativen organisch-erektile Integrität. *Der Urologe Ausg A* 2005;44(5):521–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726311>.
893. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, Hautmann S, Junemann KP. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil. *BJU Int* 2008;101(10):1279–83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284406>.
894. Otto U, Dombo O. Studie zur Identifikation von Prädiktoren für die individuelle Rehabilitationsdauer und den langfristigen Rehabilitationserfolg. Patienten mit Prostatacarcinom. In: Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung der Träger der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung im Lande Nordrhein-Westfalen, editor. Stationäre Rehabilitation bei Mamma-, Magen- und Prostatacarcinom. Regensburg: Roderer; 2002. p. 85–138.
895. Vahlensieck W, Gack M, Gleissner J, Hoffmann W, Liedke S, Otto U, Sauerwein D, Schindler E, Schultheis H, Sommer F, Templin R, Zellner M. Struktur- und Prozessqualität der stationären urologischen Rehabilitation. *Der Urologe Ausg A* 2005;44(1):51–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602650>.
896. Dombo O, Otto U. Rehabilitation. Allgemeine Grundlagen. In: Rübber H, editor. *Uroonkologie*. Berlin: Springer; 2007. p. 203–18.
897. Dombo O, Otto U. Stress-Inkontinenz beim Mann: Anatomische und funktionelle Besonderheiten. *J Urol Gynaecol* 2004;(1):7–12.
898. Dorschner W, Stolzenburg JU, Neuhaus J. Anatomische Grundlagen der Harninkontinenz. *Der Urologe Ausg A* 2001;40(3):223–33 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405132>.
899. Otto U, Grosemans P, Hoffmann W, Dombo O. Rehabilitation in der urologischen Onkologie. *Urologe B* 1998;38(Suppl 1):35–40.
900. Dombo O. Rehabilitation der postoperativen Stressinkontinenz beim Mann nach radikaler Prostatovesikulektomie und Zystoprostatektomie. Dissertation. Hamburg: Univ. Hamburg; 1998.
901. Hoffmann W, Liedtke S, Otto U. Das videoendoskopische Biofeedback-Sphinktertraining zur Therapie der postoperativen Harninkontinenz nach radikalchirurgischen Operationen. *Extracta Urol* 2002;3:32–3.
902. Hoffmann W, Liedtke S, Dombo O, Otto U. Die Elektrostimulation in der Therapie der postoperativen Harninkontinenz. Therapeutischer Nutzen unter Berücksichtigung der Lebensqualität. *Der Urologe Ausg A* 2005;44(1):33–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15580472>.

903. Davison BJ, So AI, Goldenberg SL. Quality of life, sexual function and decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(4):780–5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578466>.
904. Herkommer K, Niespodziany S, Zorn C, Gschwend JE, Volkmer BG. Versorgung der erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie in Deutschland. Einschätzung durch den Urologen vs. Patientenbefragung. *Der Urologe Ausg A* 2006;45(3):336, 338–6, 342
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16341512>.
905. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1831–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523730>.
906. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000;55(1):58–61
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654895>.
907. Walsh PC. Preservation of sexual function in the surgical treatment of prostatic cancer—an anatomic surgical approach. *Important Adv Oncol* 1988;161–70
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3042603>.
908. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF. Contemporary results of anatomic radical prostatectomy. *CA Cancer J Clin* 1999;49(5):282–96
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11198955>.
909. Michel MS, Trojan L, Knoll T, Bross S, Alken P. Bewährte und neue urologische Therapien des Prostatakarzinoms. *Radiologe* 2003;43(6):441–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12827258>.
910. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, Seif C, Braun PM, Junemann KP. Nocturnal tumescence: a parameter for postoperative erectile integrity after nerve sparing radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2006;175(6):2214–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697842>.
911. Sommer F, Klotz T, Schmitz-Drager BJ. Lifestyle issues and genitourinary tumours. *World J Urol* 2004;21(6):402–13
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673616>.
912. Zellner M, Riedel R. Rehabilitation der Erektionsfunktion nach radikaler Prostatektomie. *Uro news* 2008;(10):28–34.
913. Schwarz R. Psychosoziale Onkologie: Position, Prinzipien und Perspektiven. *Forum DKG* 2000;15:22–4.
914. Weis J. Leitlinien und Qualitätssicherung in der Psychoonkologie. In: Schumacher A, Broeckmann S, editors. *Diagnostik und Behandlungsziele in der Psychoonkologie*. Lengerich: Pabst; 2004. p. 84–92.
915. Cella D. Quality of life. In: Holland JC, editor. *Psycho-Oncology*. Oxford: Oxford University Pr.; 1998. p. 1135–46.
916. Faller H. Krebs. In: Jerusalem M, Weber H, editors. *Psychologische Gesundheitsförderung, Diagnostik und Prävention*. Göttingen: Hogrefe; 2003. p. 655–75.
917. Koch U, Weis J. *Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung*. Stuttgart: Schattauer; 1998.
918. Mehnert A, Lehmanns C, Koch U. Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie. *Onkologie* 2006;12(1):18–26.

919. Zetl S. Psychoonkologische Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom: Was kann der Urologe leisten? *J Urol Urogyn* 2003;10:12–5.
920. Herschbach P. Das "Zufriedenheitsparadox" in der Lebensqualitätsforschung – wovon hängt unser Wohlbefinden ab? *Psychother Psychosom Med Psychol* 2002;52(3–4):141–50
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11941521>.
921. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet* 2000;356(9238):1326–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073026>.
922. Herschbach P, Heussner P, Sellschopp A, eds. *Psycho-Onkologie. Perspektiven heute*. München: Dustri; 2006.
923. Stetinga SK, Dunn J, Gardiner R, Heathcote P, Yaxley J. The supportive care needs of men with prostate cancer. *Psychooncology* 2002;10:66–75.
924. Zetl S, Hartlapp J. *Sexualstörungen durch Krankheit und Therapie*. Berlin: Springer; 1997.
925. Kuchler T, Bestmann B, Rappat S, Henne-Bruns D, Wood-Dauphinee S. Impact of psychotherapeutic support for patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery: 10-year survival results of a randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(19):2702–8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602075>.
926. Watzke B. Psychotherapeutische Versorgung in der Onkologie. *PsychotherapeutenJ* 2008;4:328–36.
927. Warren KS, McFarlane JP. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer? *J Urol* 2007;178(1):115–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499293>.
928. Haider MA, Chung P, Sweet J, Toi A, Jhaveri K, Menard C, Warde P, Trachtenberg J, Lockwood G, Milosevic M. 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):425–30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881141>.
929. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109(3):536–41
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>.
930. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *Journal of Urology* 2005;173(2):533–6
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643240>.
931. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *Journal of Urology* 2004;172(3):920–2
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>.
932. Lopez AM, Pena MA, Hernandez R, Val F, Martin B, Riancho JA. Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Osteoporos Int* 2005;16(6):707–11
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714259>.
933. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(27):4448–56
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983113>.
934. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, Joseph D, Tai KH, Malone S, Ludgate C, Steigler A, Kantoff PW. Influence of androgen suppression therapy for

- prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(17):2420–5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557956>.
935. Pinthus JH, Trachtenberg J, Klotz L. Cardiovascular effects of androgen depletion and replacement therapy. *Urology* 2006;67(6):1126–32
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765164>.
936. Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. *J Gen Intern Med* 1997;12(5):318–31
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9159703>.
937. Echlin KN, Rees CE. Information needs and information-seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2002;25(1):35–41
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838718>.
938. Carlson LE, Ottenbreit N, St PM, Bultz BD. Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. *Cancer Nurs* 2001;24(3):231–9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409068>.
939. Lavery JF, Clarke VA. Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment. *Health Med* 1999;4:289–302.
940. Kornblith AB, Herr HW, Ofman US, Scher HI, Holland JC. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. The value of a data base in clinical care. *Cancer* 1994;73(11):2791–802 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194021>.
941. Steginga SK, Occhipinti S, Dunn J, Gardiner RA, Heathcote P, Yaxley J. The supportive care needs of men with prostate cancer (2000). *Psychooncology* 2001;10(1):66–75
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180578>.
942. Feldman-Stewart D, Brundage MD, Hayter C, Groome P, Nickel JC, Downes H, Mackillop WJ. What questions do patients with curable prostate cancer want answered? *Med Decis Making* 2000;20(1):7–19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>.
943. Crawford ED, Bennett CL, Stone NN, Knight SJ, DeAntoni E, Sharp L, Garnick MB, Porterfield HA. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology* 1997;50(3):366–72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>.
944. da Silva FC, Fossa SD, Aaronson NK, Serbouti S, Denis L, Casselman J, Whelan P, Hetherington J, Fava C, Richards B, Robinson MR. The quality of life of patients with newly diagnosed M1 prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer* 1996;32A(1):72–7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695246>.
945. Davison BJ, Goldenberg SL, Gleave ME, Degner LF. Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(1):107–14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515988>.
946. Voerman B, Visser A, Fischer M, Garssen B, van Andel G, Bensing J. Determinants of participation in social support groups for prostate cancer patients. *Psychooncology* 2007;16(12):1092–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278186>.
947. Roesch SC, Adams L, Hines A, Palmores A, Vyas P, Tran C, Pekin S, Vaughn AA. Coping with prostate cancer: a meta-analytic review. *J Behav Med* 2005;28(3):281–93
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015462>.

948. Gray RE, Fitch M, Phillips C, Labrecque M, Fergus K. To tell or not to tell: patterns of disclosure among men with prostate cancer. *Psychooncology* 2000;9(4):273–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960925>.
949. Gray RE, Fitch M, Davis C, Phillips C. Interviews with men with prostate cancer about their self-help group experience. *J Palliat Care* 1997;13(1):15–21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105153>.
950. Fischer M, Visser A, Voerman B, Garssen B, van Anandel G, Bensing J. Treatment decision making in prostate cancer: patients' participation in complex decisions. *Patient Educ Couns* 2006;63(3):308–13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965887>.
951. Koller M, Neugebauer EA, Augustin M, Bussing A, Farin E, Klinkhammer-Schalke M, Lorenz W, Munch K, Petersen-Ewert C, Steinbuchel N, Wieseler B. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung – konzeptionelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen (Memorandum III: Methoden der Versorgungsforschung). *Gesundheitswesen* 2009;71(12):864–72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806535>.
952. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002;95(10):481–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12356967>.
953. Efficace F, Bottomley A, Osoba D, Gotay C, Flechtner H, D'haese S, Zurlo A. 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? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21(18):3502–11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972527>.
954. Aaronson NK. Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer* 1991;67(3 Suppl):844–50 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1986856>.
955. van Anandel G, Bottomley A, Fossa SD, Efficace F, Coens C, Guerif S, Kynaston H, Gontero P, Thalmann G, Akdas A, D'haese S, Aaronson NK. 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):2418–24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774706>.
956. Bestmann B, Rohde V, Siebmann JU, Galalae R, Weidner W, Kuchler T. Validation of the German prostate-specific module. *World J Urol* 2006;24(1):94–100 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421733>.
957. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe; 1998.
958. Siegrist J, Broer M, Junge A. PLC – Profil der Lebensqualität chronisch Kranker. Göttingen: Beltz; 1996.
959. Koller M, Aaronson NK, Blazeby J, Bottomley A, Dewolf L, Fayers P, Johnson C, Ramage J, Scott N, West K. 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):1810–20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689070>.
960. Dewolf L, Koller M, Velikova G, Johnson C, Scott N, Bottomley A. EORTC Quality of Life Group translation procedure. 3rd ed. Brüssel: EORTC; 2009.
961. Klinkhammer-Schalke M, Koller M, Wyatt JC, Steinger B, Ehret C, Ernst B, Hofstadter F, Lorenz W. Quality of life diagnosis and therapy as complex intervention for improvement of health in

- breast cancer patients: delineating the conceptual, methodological, and logistic requirements (modeling). *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(1):1–12
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661076>.
962. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Gramsch E, Hoppe JD, Jonitz G, Köhler A, Ollenschläger G, Thomeczek C, (eds.). *Kompendium Q–M–A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung*. 3rd ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2008.
963. Altenhofen L, Blumenstock G, Diel F, Döbler K, Geraedts M, Jäckel WH, Klakow–Franck R, Kleudgen S, Kopp I, Nothacker M, Ollenschläger G, Reiter A, Weinbrenner S, Zorn U. *Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2009. (äzq Schriftenreihe; 36). Available from:
<http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>, DOI: 10.6101/AZQ/000174.
964. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273542.