

## Evidenztabelle

Zur S3 Leitlinie „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“

Version 5.0 – April 2018  
AWMF-Register-Nummer: 034/022OL

## Evidenztabelle

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen zur Leitlinie</b> .....	<b>1</b>
1.1. Herausgeber.....	1
1.2. Federführende Fachgesellschaft .....	1
1.3. Finanzierung der Leitlinie .....	1
1.4. Kontakt .....	1
1.5. Zitierweise des Dokuments .....	1
1.6. Weitere Dokumente zur Leitlinie.....	1
1.7. Schema der Evidenzgraduierung (Level of Evidence) nach SIGN .....	2
<b>2. Evidenztabellen zum Kapitel ‚Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung‘</b> .....	<b>3</b>
2.1. Thema Epidemiologie.....	3
2.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	3
2.1.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	4
2.2. Thema Testosteronsubstitution.....	10
2.2.1. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 5. Auflage 2018.....	10
2.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	14
2.2.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	16
2.3. Thema Prävention .....	20
2.3.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	20
2.3.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	20
<b>3. Evidenztabellen zum Kapitel ‚Früherkennung und Biopsie‘</b> .....	<b>23</b>
3.1. Thema PSA und DRU in Früherkennung/Screening .....	23
3.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 2. Aktualisierung 2014 .....	23
3.1.2. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011 .....	33
3.1.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014 ...	39
3.1.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 und 1. Auflage 2009 .....	46
3.1.5. Primärliteratur für 5. Auflage 2018 .....	51
3.1.6. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014.....	55
3.1.7. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 (inklusive Andriole et al. 2009 und Schröder et al. 2009).....	65

3.1.8. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	73
3.2. Thema Stanzbiopsie der Prostata .....	79
3.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	79
3.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	82
<b>4. Evidenztabellen zum Kapitel ‚Diagnostik und Stadieneinteilung‘ ....</b>	<b>85</b>
4.1. Primärdiagnose .....	85
4.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011 .....	85
4.1.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 5. Auflage 2018.....	88
4.1.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 3. Aktualisierung 2016...	94
4.1.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 ...	98
4.1.5. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	110
4.1.6. Primärliteratur für 5. Auflage 2018 .....	111
4.1.7. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 .....	118
4.1.8. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	150
4.2. Thema Staging .....	159
4.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	159
4.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	163
4.2.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	170
4.3. Thema PET/CT .....	183
4.3.1. Aggregierte Evidenz Leitlinien für 2. Aktualisierung 2014 .....	183
4.3.2. Aggregierte Evidenz Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011 .....	189
4.3.3. Aggregierte Evidenz: Systematischer Reviews und HTA-Berichte für 3. Aktualisierung 2016 .....	191
4.3.4. Aggregierte Evidenz: Systematischer Reviews und HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014 .....	193
4.3.5. Aggregierte Evidenz: Systematischer Reviews und HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 .....	213
4.3.6. Primärliteratur für 3. Aktualisierung 2016.....	218
4.3.7. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014.....	230
4.3.8. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 .....	236
<b>5. Evidenztabellen zum Kapitel ‚Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms‘ .....</b>	<b>238</b>
5.1. Thema Therapieplanung und Aufklärung .....	238
5.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	238
5.1.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	241

5.1.3. Übersicht: Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung .....	243
5.2. Thema Prognosescores .....	247
5.2.1. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014 .	247
5.2.2. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014.....	253
5.3. Thema Active Surveillance .....	256
5.3.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 2. Aktualisierung 2014 .....	256
5.3.2. Aggregierte Evidenz: Leitlinien .....	257
5.3.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014 .	264
5.3.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 .	268
5.3.5. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	274
5.3.6. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014.....	276
5.3.7. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 .....	284
5.3.8. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	299
5.4. Thema Insignifikantes Prostatakarzinom.....	303
5.4.1. Übersicht: Verschiedene Definitionen von insignifikantem PCa in der Literatur .....	303
5.4.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	308
<b>6. Evidenztabellen zum Kapitel ‚Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms‘ .....</b>	<b>309</b>
6.1. Thema Radikale Prostatektomie .....	309
6.1.1. Primärliteratur für 1. Aktualisierungsrecherche zu Patienten mit lokal begrenztem PCa mit High Risk.....	309
6.1.2. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	318
6.1.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	323
6.1.4. Primärliteratur (vorzugsweise RCT´s) für 1. Auflage 2009.....	323
6.1.5. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 zu Volumen vs. Morbidität bzw. Mortalität (Systematische Übersicht bei Nuttall et al., 2004).....	325
6.2. Thema Perkutane Strahlentherapie .....	326
6.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011 .....	326
6.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 5. Auflage 2018.....	330
6.2.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 .	332
6.2.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte a für 1. Auflage 2009.....	334
6.2.5. Primärliteratur für 5. Auflage 2018 .....	339
6.2.6. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 .....	346
6.2.7. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	359
6.3. Thema LDR-Brachytherapie.....	372

6.3.1. Aggregierte Evidenz zum Thema LDR-Brachytherapie bei mittlerem und hohem Risiko: Leitlinien für Aktualisierung 2011 .....	372
6.3.2. Aggregierte Evidenz zum Thema LDR-Brachytherapie bei mittlerem und hohem Risiko: Systematische Reviews und HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 .....	374
6.3.3. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 zum Thema LDR-Brachytherapie bei mittlerem und hohem Risiko .....	377
6.3.4. Übersichten zu den Fragestellungen der 1. Aktualisierung 2011 (mittleres Risiko, hohes Risiko, Kombination mit Strahlen- und hormonablativer Therapie).....	387
6.3.5. Aggregierte Evidenz: Leitlinien, systematische Übersichten und HTA-Berichte für 1. Auflage 2009 .....	400
6.3.6. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	403
6.4. Thema HDR-Brachytherapie .....	410
6.4.1. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	410
6.5. Thema Lymphadenektomie .....	420
6.5.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	420
6.5.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	421
6.6. Thema Andere interventionelle Verfahren .....	426
6.6.1. Hyperthermie .....	426
6.6.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009 .....	426
6.6.1.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009.....	426
6.6.2. Hochfokussierter Ultraschall (HIFU) .....	429
6.6.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011 .....	429
6.6.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 5. Auflage 2018.....	430
6.6.2.3. Primärliteratur für 5. Auflage 2018.....	433
6.6.2.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 .....	438
6.6.2.5. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009 .....	441
6.6.2.6. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 .....	443
6.6.2.7. Primärliteratur für 1. Auflage 2009.....	452
6.6.3. Kryotherapie .....	454
6.6.3.1. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews und HTA-Berichte für 1. Auflage 2009..	454
<b>7. Evidenztabellen zum Kapitel ‚Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms‘ .....</b>	<b>456</b>
7.1. Thema Radikale Prostatektomie .....	456
7.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011 .....	456
7.1.2. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 .....	459
7.1.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	466
7.2. Thema Perkutane Strahlentherapie .....	476

7.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011 .....	476
7.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 3. Aktualisierung 2016 .....	478
7.2.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 .....	483
7.2.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	486
7.2.5. Primärliteratur für 3. Aktualisierung 2016.....	491
7.2.6. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 .....	496
7.2.7. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	500
7.3. Thema HDR-Brachytherapie .....	517
7.3.1. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	517
7.4. Thema Stellenwert der Lymphadenektomie beim lokal fortgeschrittenen PCa.....	521
7.4.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	521
7.4.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	522
7.5. Thema Andere interventionelle Verfahren .....	528
7.5.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	528
7.5.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	529
7.5.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	530
7.6. Thema Adjuvante perkutane Strahlentherapie .....	532
7.6.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	532
7.6.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	534
7.6.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	539
7.7. Thema Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms.....	550
7.7.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien 1. Auflage 2009 .....	550
7.7.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	553
7.7.3. Primärliteratur für 5. Auflage 2018 .....	557
7.7.4. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	563
7.8. Thema Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.....	575
7.8.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien 1. Auflage 2009 .....	575
7.8.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTAs für 5. Auflage 2018 .....	577
7.8.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTAs für 1. Auflage 2009 .....	582
7.8.4. Primärliteratur zum Thema Neoadjuvante Hormontherapie und RPE für 1. Auflage 2009 .....	584
7.8.5. Primärliteratur zum Thema begleitende Hormontherapie + Radiatio für 5. Auflage 2018 .....	587
7.8.6. Primärliteratur zum Thema Neoadjuvante Hormontherapie + Radiatio für 1. Auflage 2009 .....	591
7.8.7. Primärliteratur zum Thema Adjuvante Hormontherapie und RPE für 1. Auflage 2009....	592
7.8.8. Primärliteratur zum Thema Adjuvante Hormontherapie und Radiatio für 1. Auflage 2009 .....	593

7.9.	Thema Primäre Hormontherapie und Watchful Waiting .....	595
7.9.1.	Aggregierte Evidenz: Leitlinien zu alleiniger Hormontherapie für 1. Auflage 2009 .....	595
7.9.2.	Aggregierte Evidenz: Leitlinien zu Watchful Waiting für 1. Auflage 2009 .....	597
7.9.3.	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	597
7.9.4.	Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	600
<b>8.</b>	<b>Evidenztabellen zum Kapitel ,Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms' .....</b>	<b>606</b>
8.1.	Thema Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs .....	606
8.1.1.	Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	606
8.2.	Thema Therapie des PSA-Rezidivs/der PSA-Progression sowie der PSA-Persistenz .....	608
8.2.1.	Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	608
8.2.2.	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	614
8.2.3.	Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	624
8.3.	Thema Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms .....	638
8.3.1.	Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	638
8.3.2.	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 3. Auflage 2016.....	641
8.3.3.	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	645
8.3.4.	Primärliteratur für 5. Auflage 2018 .....	647
8.3.5.	Primärliteratur für 3. Aktualisierung 2016.....	649
8.3.6.	Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	653
8.4.	Thema Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten PCa.....	656
8.4.1.	Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 2. Aktualisierung 2014 .....	656
8.4.2.	Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011 .....	666
8.4.3.	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014 .	668
8.4.4.	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 .	669
8.4.5.	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	669
8.4.6.	Primärliteratur für 5. Auflage 2018 .....	672
8.4.7.	Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014.....	679
8.4.8.	Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 .....	689
8.4.9.	Primärliteratur für 1. Auflage 2009 .....	696
8.5.	Thema Therapie von Knochenmetastasen .....	698
8.5.1.	Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 2. Aktualisierung 2014.....	698
8.5.2.	Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011 .....	702
8.5.3.	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014 .	705
8.5.4.	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 .	709
8.5.5.	Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	712
8.5.6.	Primärliteratur für 5. Auflage 2018 .....	723

8.5.7. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014.....	728
8.5.8. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011.....	733
8.5.9. Primärliteratur für 1. Auflage 2009.....	738
8.5.10. Rote-Hand Briefe für 2. Aktualisierung 2014.....	753
8.6. Thema Therapie der tumorbedingten Harnstauung.....	755
8.6.1. Primärstudien für 1. Auflage 2009.....	755
8.7. Thema Supportiv- und Palliativtherapie.....	759
8.7.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	759
8.7.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009.....	783
<b>9. Evidenztabelle zum Kapitel ‚Rehabilitation und Nachsorge‘ .....</b>	<b>784</b>
9.1. Thema Rehabilitation nach kurativer Therapie.....	784
9.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	784
9.1.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 5. Auflage 2018.....	786
9.1.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009.....	793
9.1.4. Primärliteratur für 1. Auflage 2009.....	795
9.2. Thema Nachsorge und Verlaufskontrollen.....	798
9.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	798
9.3. Thema Testosteronsubstitution.....	800
<b>10. Evidenztabelle zum Kapitel ‚Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität‘ .....</b>	<b>801</b>
10.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009.....	801
<b>11. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>805</b>
<b>12. Literatur .....</b>	<b>811</b>



# 1. Informationen zur 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](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.5. Zitierweise des Dokuments

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Evidenztabelle, Version 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

## 1.6. Weitere Dokumente zur Leitlinie

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

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

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie:

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

## 1.7. Schema der Evidenzgraduierung (Level of Evidence) nach SIGN

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 1 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe [www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf)).

**Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN**

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

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

## 2. Evidenztabelle zum Kapitel ‚Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung‘

### 2.1. Thema Epidemiologie

#### 2.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
EAU-Leitlinie, 2007 [1]	<p>... exogenous factors affect the risk of progression from so-called latent CaP to clinical CaP. Factors such as food consumption, pattern of sexual behaviour, alcohol consumption, exposure to ultraviolet radiation and occupational exposure have all been discussed as being of aetiological importance. The identity of these factors is still under debate, but a high content of animal fat in the diet may be important in increasing the risk of developing CaP. Tomatoes contain lycopenes, a strong antioxidant, which has been extensively studied as a possible protective agent for the development of prostate cancer...</p> <p>Other factors increasing risk include low intakes of vitamin E, selenium, lignans and isoflavonoids.</p> <p>In summary, hereditary factors are important in determining the risk of developing clinical CaP and exogenous factors may have an important impact on this risk. The key question is whether or not there is enough evidence to recommend lifestyle changes (lowered intake of animal fat and increased intake of fruit, cereals and vegetables) in order to decrease the risk (12). There is some evidence for this, and this information could be given to male relatives of CaP patients who ask about the impact of diet.</p>	-	-	8
			-	9
			-	11
			3-4	12

### 2.1.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
Meta-analyse	Bonovas 2004 [2]		Diabetes mellitus		Studien dieser Meta-analyse sind in Publikation von Kasper 2006 enthalten (s.o.).		
Meta-analyse	Dennis 2002 [3]	36 Studien (3 Kohorten- und 33 Fall-Kontroll-Studien, 44 Publikationen) aus systematischer Suche von Medline und Cancerlit bis Sept. 2000.	Sexuelle Aktivität, Geschlechtskrankheiten und PCa-Risiko.	RR für mehr als 20 Sex-Partner 1,17 (95%CI 1,04-1,29) RR für mehr als 3 Heiraten 1,11 (95%CI 0,96-1,29) RR für Sex mehr als 3x/Woche 1,18 (95%CI 1,08-1,28) RR für jegliche Geschlechtskr. 1,44 (95%CI 1,19-1,74) RR für jemals Syphilis 2,3 (95%CI 1,34-3,94) RR für jemals Gonorrhoe 1,34 (95%CI 1,10-1,64).	Schlussfolgerung der Autoren: „This meta-analysis found an association for prostate cancer with some measures of sexual activity, including sexual transmitted infections.“	2++	7-49
Meta-analyse	Dennis 2002 [4]	21 Studien (5 Kohorten- und 16 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche von Medline und Cancerlit 1966-Juni 2001.	Vasektomie und PCa-Risiko.	RR für Vasektomie 1,37 (95%CI 1,15-1,62), aber stark heterogene Studien, nach Pooling der Ergebnisse nur der Kohorten-Studien, ist RR 1,22 (95%CI 0,90-1,64 = n.s.) RR für 20 Jahre seit Vasektomie 1,21 (95%CI 1,11-1,31) RR für 30 Jahre seit Vasektomie 1,32 (95%CI 1,17-	Schlussfolgerung der Autoren: „...men with a prior vasectomy may be at increased risk ..., however, the increase may not be causal since potential bias cannot be discounted, the overall association	2++	5,6,8-10, 15-34

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				1,50).	was small and therefore could be explained by bias."		
Meta-analyse	Dennis 2002 [5]	11 Studien (6 Fall-Kontroll-Studien mit Bevölkerungskontrollen, 5 5 Fall-Kontroll-Studien mit Krankenhauskontrollen) aus systematischer Suche von Medline 1966-Dezember 2000	Prostatitis und PCa-Risiko	RR in allen Studien 1,6 (95%CI 1,1-1,3) RR in Bevölkerungsstudien 1,8 (95%CI 1,1-3,0) RR in Krankenhausstudien 1,3 (95%CI 0,5-3,1).	Probleme mit Recall-Bias und Detection-Bias, trotzdem Verdacht auf PCa-Genese durch Entzündung, Studien überlappen z.T. mit Meta-analyse zu sex. Aktivität und PCa.	2+	6-16
Meta-analyse	Etminan 2004 [6]	21 Studien (5 Kohorten-, 11 Fall-Kontroll-, 5 nested Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline und Embase 1966 bis März 2003.	Tomaten-Produkte-Konsum (roh, gekocht, Lycopene-Gehalt in Nahrung oder Blut) und PCa-Risiko.	RR für moderaten vs. niedrigen Konsum von rohen Tomaten 0,94 (95%CI 0,88-1,01) RR für extra Tomate pro Tag 0,97 (95%CI 0,85-1,10) in Fall-Kontroll-Studien und 0,78 (95%CI 0,66-0,92) in Kohorten-Studien RR für moderaten vs. niedrigen Konsum von gekochten Tomaten 1,07 (95%CI 1,06-1,08) RR für moderate vs. niedrige Aufnahme von Lycopene 0,99 (95%CI 0,93-1,06) RR für Lycopene-Gehalt einer extra Tomate pro Tag 0,95 (95%CI 0,89-1,26) in Fall-Kontroll-Studien und 0,38	Analyse aller Studien und aller Fall-Kontroll-Studien zeigt keinen protektiven Effekt, während Kohortestudien geringen bis mäßigen protektiven Effekt nachweisen. Protektiver Effekt stärker bei Vergleich hoher vs niedriger Konsum (Effekt geringer bei Vergleich moderater vs niedriger Konsum	2++	2-5, 9-27,

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				(95%CI 0,34-0,42) in Kohorten-Studien  RR für hohen vs niedrigen Konsum von rohen Tomaten 0,89 (95%CI 0,80-1,00) und von gekochten Tomaten 0,81 (95%CI 0,71-0,92).	Studienzahl nicht transparent.		
Meta-analyse	Johns 2003 [7]	14 Studien (2 Kohorten- und 12 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline 1966 bis August 2002.	Verwandtschaft 1. Grades und PCa-Risiko	RR für jeglichen erstgradigen Verwandten 2,5 (95%CI 2,2-2,8)  RR für Söhne von betroffenen Vätern 2,5 (95%CI 2,1-3,1)  RR für Brüder 3,4 (95%CI 2,9-4,1)  RR für jeglichen erstgradigen Verwandten jünger als 65 Jahre 4,3 (95%CI 2,9-6,3)  RR für jeglichen erstgradigen Verwandten älter als 65 Jahre 2,4 (95%CI 2,0-2,9).	Verlässliche und gering bias-anfällige Daten, die für deutliche genetische Komponente sprechen.	2++	5, 13-25
Meta-analyse	Kasper 2006 [8]	19 Studien (10 Kohorten-, 9 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline und Embase bis Februar 2006	Diabetes mellitus und PCa-Risiko	Relative risk für alle Studien (in random effects model): 0,84 (95% CI 0,76-0,93 = signifikant.), Studien aber heterogen  RR für Kohortenstudien 0,81 (95% CI 0,71-0,92 = signifikant)  RR für Fall-Kontroll-Studien 0,89 (95%CI 0,72-1,11 = n.s.)  RR für alle Studien nach 2002 (weniger heterogen) 0,71	Methodisch gute Metaanalyse; Schlussfolgerung der Autoren: „...study suggests an inverse relationship between diabetes and prostate cancer.“	2++	6-11, 23-26, 29-37

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				(95%CI 0,64-0,80 = signifikant)			
Meta-analyse	MacInnis 2006 [9]	56 Studien (31 Kohorten- und 25 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline 1966 bis Oktober 2004	Körpergröße und PCa-Risiko	RR für BMI-Zunahme um 5 kg/m <sup>2</sup> 1,05 (95%CI 1,01-1,08) RR für Größen-Zunahme um 10 cm 1,05 (95%CI 1,02-1,09) RR für Gewichtszunahme um 10 kg 1,01 (95%CI 0,97-1,04) RR für Bund-Umfangszunahme um 10 cm 1,03 (95%CI 0,99-1,07) RR für Zunahme des Bund-Hüft-Quotienten um 0,1 1,11 (95%CI 0,95-1,30).	Gering signifikanter Zusammenhang, rel. großes Bias-Risiko, fragliche klinische Relevanz	2++	15-70
Meta-analyse	Taylor 2005 [10]	29 Fall-Kontroll-Studien aus systematischer Suche in Medline und Cinahl 1966 bis August 2004	Geschlechtskrankheiten und PCa-Risiko.	OR für jegliche Geschlechtskrankheit 1,48 (95%CI 1,26-1,73) OR für Gonorrhoe 1,39 (95%CI 1,05-1,83) OR für Syphilis 1,42 (95%CI 0,76-2,64) OR für HPV 1,52 (1,12-2,06).	17 Studien auch in Metaanalyse zu Sex und PCa-Risiko enthalten, hier keine Kohorten-Studien enthalten; Übereinstimmung mit Daten von Dennis 2002 bzgl. jeglicher Geschlechtskrankheit und Gonorrhoe, interessante starke Diskrepanz bzgl. Syphilis.	2+	5-32

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
Meta-analyse	Zeegers 2003 [11]	28 Studien (33 Publikationen) (8 Kohorten- und 20 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline, Embase, Cancerlitbis Dezember 2002.	Verwandtschaft 1. Grades und PCa-Risiko.	<p>RR für jeglichen erstgradigen Verwandten 2,53 (95%CI 2,24-2,85)</p> <p>RR für Söhne von betroffenen Vätern 2,17 (95%CI 1,90-2,49)</p> <p>RR für Brüder 3,37 (95%CI 2,97-3,83)</p> <p>RR für jeglichen erstgradigen Verwandten jünger als 65 Jahre 3,34 (95%CI 2,64-4,23)</p> <p>RR für jeglichen erstgradigen Verwandten älter als 65 Jahre 2,35 (95%CI 2,05-2,70)</p> <p>RR für erstgradige Verwandten, deren Vater oder Bruder im Alter von &lt;65 Jahren diagnostiziert wurde 2,47 (95%CI 1,71-3,55)</p> <p>RR für erstgradige Verwandten, deren Vater oder Bruder im Alter von &gt;65 Jahren diagnostiziert wurde 1,72 (95%CI 1,41-2,10)</p> <p>RR für einen erstgradigen erkrankten Verwandten 2,57 (95%CI 2,32-2,84)</p> <p>RR für zwei oder mehr erstgradige erkrankte Verwandte 5,08 (95%CI 3,31-7,79).</p>	Überlappung mit Publikation von Johns 2003 in 11 Studien, insgesamt mehr Studien eingeschlossen, Ergebnisse stimmen mit den Johns-Resultaten überein; deutliche familiäre Assoziation.	2++	5-37
Albertsen, 2005 [12]	Kohortenstudie	Patienten aus einer Kohorte von 1998: Im Tumorregister von Connecticut	Mittlere Beobachtungszeit 24 J (Bereich, 16-33 J)	Es ereigneten sich 33 Todesfälle durch Prostatakarzinom pro 1.000 Personen-Jahre während der ersten 15 Jahre (95% CI, 28-38); in den späteren Jahren (also nach mehr als 15 Jahren) ereigneten sich 18 Prostatakarzinom-bedingte Todes-fälle pro 1.000		2+	Kohortenstudie



Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
		erfasste Patienten im Alter zwischen 65-75 J bei Diagnosestellung und mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom.		Personen-Jahre (95% CI, 10-29). In der verlängerten Nach-beobachtungszeit zeigte sich, dass eine Progression der diagnostizierten Prostatakarzinome nach mehr als 15 Jahren nicht zu beobachten war. Männer mit gut differenzierten Tumoren (low-grade) haben nur ein geringes Risiko einer Progression; selbst nach 20 Jahren des Zuwartens oder der alleinigen androgen-entziehenden Therapie.			

## 2.2. Thema Testosteronsubstitution

### 2.2.1. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie, Studien-Einschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
Boyle P. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis. BJU Int 2016.	mean age/ study: 39 - 80 y	testosterone replacement therapy vs. placebo  TRT duration: 3mo - 3y	Cochrane library, PUBMED until May 2015 (+ reference lists)  inclusion criteria: Placebo-controlled, randomized trials reporting statistics on associations between use of TRT and (i) changes in PSA level and (ii) incidence of Pca	27 studies 2,213 total subjects in intervention groups (1,456 subjects in control groups) - data on PSA levels: 26 studies - data on PCa incidence: 11 studies	change of PSA level: summary effect size [SES] 0.10 ng/mL (95% CI -0.28; 0.48) subgroup analyses (ethnicity, age, high levels of testosterone) no significant differences no influence of trial duration on results  PCa risk: summary odds ratio (SOR) 0.87 (95% CI 0.30; 2.50) based on 20 PCa cases sensitivity analysis including cases (3 new) diagnosed during open-label extensions of studies did not change results: SOR 0.84 (95% CI 0.31; 2.25). no statistically significant increased risk of PCa in subgroup analyses  conclusion: <i>The available data do not support an increase in the risk of prostate cancer associated with TRT nor do</i>	1. a priori Design - x 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - nein 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - nein 9. Heterogenität erhoben? - ja 10. Publication bias (funnel plot) - ja 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein	1 -  (Abwertung, da Qualität der Studien / Bias nicht berichtet)

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie, Studien-Einschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
					<i>they support a change in PSA levels when TRT is used. TRT for symptomatic hypogonadism does not appear to increase PSA levels nor the risk of prostate cancer development.</i>	AMSTAR-Score 5-6/11	
Kang DY. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015	mean age/ study: 44 - 72 y pat. treated for hypogonadism; sometimes with comorbidities; no history of prostate cancer	testosterone replacement therapy or androgen replacement therapy vs. placebo or conventional treatment	Medline, Cochrane Library, EMBASE, Google Scholar databases searched until Feb. 2014 (+ reference lists)  inclusion criteria: RCT or prospective nonrandomized study  primary outcome: change of PSA level between before and after treatment	15 studies 739 total pat. in intervention groups (385 in control group)  testosterone administration for 3-12 months - intramuscular: 7 studies - transdermal: 6 studies - oral: 2 studies	change of PSA level (9 studies): patients treated with testosterone tended to have higher PSA levels after treatment (difference in means of PSA levels 0.154, 95% CI 0.069-0.238, $p < 0.001$ ). The difference in means of PSA levels were significantly higher for patients that received testosterone via the IM route than controls; differences between transdermal application and controls were similar.  elevated PSA level after treatment (5 studies): The rates of elevated PSA levels after treatment were similar between patients that received testosterone and controls (OR 1.02, 95%	1. a priori Design - x 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4 graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja 9. Heterogenität erhoben? - ja 10. Publication bias (funnel plot) - ja	1++

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie, Studien-Einschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
					<p>CI 0.48-2.20, P=0.953). The results were similar when the analysis was performed for testosterone given transdermally and IM.</p> <p>development of prostate cancer (3 studies):                      Shigehara et al. (n= 23 vs. 23) 0 cases (treatment duration 12 months)                      Marks et al. (n= 21 vs. 19)PCa rate 9.5% (2 cases) in testosterone group vs. 21.1% (4 cases) in control group (treatment duration 12 months)                      Legros et al. (n&gt;70, 3 doses vs. control) 1 case (1.3%) in treatment group</p>	<p>11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein</p> <p>AMSTAR-Score 7-8/11</p>	
<p>Cui Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2014</p>	<p>median age / study: 52 - 79 y</p> <p>all pat.s had normal PSA levels at baseline (&lt;2 or &lt;4 or &lt;10 ng/mL) and no patient had suspected or confirmed diagnosis of PCa</p>	<p>testosterone replacement therapy vs. placebo</p>	<p>Medline, Embase, Cochrane Controlled Trials Register databases until Aug. 2013 (+ reference lists)</p> <p>inclusion criteria: RCTs referring to the impact of TRT on the prostate</p>	<p>22 studies testosterone (total pat. 1,364) vs placebo (897)</p> <p>- 11 RCTs &lt;12 months                      - 11 RCTs 12-36 months                      administration: oral, transdermal, injection</p>	<p>short-term TRT:                      - PCa rate in treatment group 0.90% (7 cases) vs. control 1.28% (5 cases) not significantly different [5 studies, n=778 vs. 390 control]                      - change of PSA level: SMD for injection = 0.52 (95% CI, 0.00-1.05; P=0.05), SMD for transdermal application = 0.33 (95% CI, 0.21-0.45; P&lt;0.00001) [7 studies,</p>	<p>1. a priori Design - x                      2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ?                      3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja                      4. graue Literatur eingeschl. - nein                      5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein                      6. Details der</p>	<p>1++</p>

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie, Studien-Einschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
	at study entry				<p>n=736 vs. 472 control] --&gt; TRT more likely to result in increased PSA levels than treatment with a placebo (but not oral administration) (other outcomes: prostate biopsy (4 studies) - not significant; prostate nodule (2 studies) - not significant)</p> <p>long-term TRT:  - PCa rate in treatment group 1.57% (3 cases) vs. control 1.60% (3 cases) not significantly different [3 studies, n=191 vs. 188 control]  - prostate biopsy indicated in 4.14% (13 pat.) vs. control 1.88% (5 cases) p=0.09 [5 studies, n=314 vs. 266 control]  (other outcomes: prostate nodule (3 studies) - not significant; abnormal PSA levels (7 studies) - not significant; change of PSA level (8 studies) - not significant)</p>	<p>eingeschlossenen Studien - ja  7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja  8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja  9. Heterogenität erhoben? - ja  10. Publication bias (funnel plot) - ja  11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein  AMSTAR-Score 6-8/11</p>	

### 2.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
Meta- analyse von RCTs	Calof 2005 [13]	19 randomisierte placebo-kontrollierte Studien zur Behandlung von 651 + 433 Männern; Publikationen aus systematischer Suche in Medline, Old Medline, PubMed bis April 2004	Testosteron-Sub- stitution bei Männern mit niedrigen oder niedrig-normalen Testosteron-Spiegeln versus Plazebo	Einzig signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen:  erhöhte Wahrscheinlichkeit für „prostate event „ (Biopsien, PCas, IPSS>4, PSA >4 oder PSA- Anstieg >1,5) OR 1,78 (95%CI 1,07-2,95)  erhöhte Wahrscheinlichkeit für Hämatokrit >50%  OR 3,69 (95%CI 1,82-7,51)  Keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für PCa: OR 1,09 (95%CI 0,48-2,49)	Klinische Signifikanz von Zahlen, die auf einem mittleren Zeitraum (Therapie +follow-up) von 10 Monaten beruhen? Die meisten Männern werden sicher viel länger behandelt! Die Entstehung des Prostatakarzinoms nimmt wohl auch mehr als 10 Monate in Anspruch. Kommentar der Experten der Autorengruppe: Testosteronsubstitution bei hypo-gonadalen Männern geht nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Prostatakarzinom einher.	1++	Amory 2004, Blackman 2002, Christmas 2002, Drinka 1995, Ferrando 2002, Ferrando 2003, Kenny 2002, Kenny 2004, Marin 1992, Munzer 2001, Sih 1997, Simon 2001, Snyder 1999, Snyder 1999, Snyder 2001, Tenover 1992, Wittert 2003
Meta- analyse	Eaton 1999 [14]	7 eingebettete Fall- Kontroll-Studien und 1 Kohorten-Studie mit insgesamt 817 Fällen und 2107 Kontrollen; Publikationen aus systematischer Suche in Medline bis 1998	Vergleich der medianen Testosteron-Spiegel in Männern vor deren PCa- Erkrankung und in Männern ohne PCa	OR für Testosteron-Konzentration in Fällen/Kontrollen = 0,99 (95%CI 0,95-1,02)  Lt. Autoren zeigt dieser Wert keine signifikanten Unterschiede in der Testosteron-Konzentration zwischen Fällen und Kontrollen	Gegenstand der Studie waren physiologische interindividuelle Spiegel- Unterschiede von Testosteron. Die externe Testosteron-Substitution wurde nicht untersucht. Wann und wie oft wurde Testosteron bestimmt? Kommentar der Experten der Autorengruppe:	2++	Barrett-Connor 1990, Carter 1995, Comstock 1993, Dorgan 1998, Gann 1996, Guess 1997, Hsing 1993, Nomura 1988, Nomura 1996, Vatten

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
					Testosteron ist kein prädiktiver Wert für ein Prostatakarzinom.		1997
Meta- analyse	Shaneyfelt 2000 [15]	3 eingebettete Fall-Kontroll-Analysen aus 3 prospektiven Kohortenstudien; separate Analyse von 21 Fall-Kontroll-Studien+4 eingebetteten Fall-Kontroll-Studien; Publikationen aus systematischer Suche in Medline und Cancerlit bis Juli 1998	Vergleich der medianen Testosteron- und anderer Sexualhormonspiegel in Männern vor deren PCa-Erkrankung und in Männern ohne PCa	<p>Von 5 existenten prospektiven Kohortenstudien schlossen die Autoren 2 aus, weil keine Angaben über weitere Sexualhormone vorlagen. Laut Autoren ist eine Adjustierung für den Effekt der anderen Hormone essentiell, um den Effekt von Testosteron beurteilen zu können</p> <p>Die berechnete OR für die Wahrscheinlichkeit eines PCa bei Testosteron-Werten der 4. Quartile im Vergleich zur 1. Quartile beträgt unadjustiert 1,25 (95%CI 0,86-1,81) n.s. (Resultat beruht auf 3 Studien)</p> <p>Die berechnete OR für die Wahrscheinlichkeit eines PCa bei Testosteron-Werten der 4. Quartile im Vergleich zur 1. Quartile beträgt adjustiert 2,34 (95%CI 1,30-4,20). (Resultat beruht auf 2 Studien)</p> <p>Die Analyse aller 24 Fall-Kontroll-Studien (!) ergibt keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Testosteron-Konzentration und PCa</p>	<p>Argumentation der Autoren nicht sicher nachvollziehbar.</p> <p>Gegenstand der Studie waren physiologische interindividuelle Spiegel-Unterschiede von Testosteron. Die externe Testosteron-Substitution wurde nicht untersucht.</p> <p>Kommentar der Experten der Autorengruppe: Durch eine ungerechtfertigte Selektion der Studien und der Patientenkollektive innerhalb dieser Arbeit keine Aussage über ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Serum-Testosteron gezogen werden.</p>	2++	Barrett-Connor 1990, Gann 1996, Guess 1997, Hsing 1993, Nomura 1996, zusätzliche Fall-Kontroll-Studien in Publikation: 6, 10, 17, 19-40

### 2.2.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Pa- tienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Ver- gleichs- inter- vention	Beobach- tungszeit- raum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)
Gerstenbluth 2002 [16]	Retrospektive Studie	54	Hypogonadale Männer mit ED, vor Therapie PSA<4ng/ml und DRE o.B. oder negative Biopsie	Testosteron i.m. 2-4 wö	keine	Mittel-wert: 30 Mo (2-82)	PSA-Level vor und unter Therapie,  Risiko für Prostatakarzinom	Mittl. PSA vor Beh: 1.86 ng/mL (median 1.01 ng/mL, range 0.0-15.80),  Mittl. PSA unter Beh: 2.82 ng/mL (median 1.56 ng/mL, range 0.-32.36 )  P<0,01  11,1% (6/54) mit Prostatabiopsie wegen PSA-Anstieg unter Therapie > 4ng/ml.  1x Diagnose ProstataCa	Aufgrund der kleinen Fallzahl keine valide Aussage möglich	2-
Hajjar 1997 [17]	retrospektive Kohortenstudie	58	Hypogonadale Männer ohne Prostatakarzinom aus Sexualsprechstunde einer US-Klinik	Testosteron i.m. (31 Pat.)	Keine Testosteron-Substitution (27 Pat.)	2/3 der Probanden über  2 J	Vergleich der Libido und Serumwerte beider Gruppen nach 2 Jahren (u.a. PSA), Langzeit-Verträglichkeit der Hormonsubstitution	Vergleich Serumwerte nach 2 Jahren: signifikant höherer Hämatokrit in Substitutionsgruppe  Kein signifikanter PSA-Unterschied (diesem Vergleich liegt eine Zahl von 26 Substitutionspatienten und 15 Kontrollen zu Grunde)  Libido-Veränderung stärker in Substitutionsgruppe (es ist anzunehmen, dass die Kontrollgruppe gar keine Libidostörungen hatte und deshalb auch die Testosteronsubstitution nicht wollte) Plazebo-Effekt?	Viel zu kleine Gruppen für valide Aussagen, statistisch unterpower!!  Keine Randomisation, keine Angabe von Gründen, auf Grund welcher Beschwerden Studien-Pat. überhaupt Testosteron erhielten.	2-



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-inter-vention	Beobach-tungszeit-raum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								31% Therapie-Abbrecher in der Substitutionsgruppe wegen NW		
Marks 2006 [18]	RCT	44	Hypogonadale Männer (Gesamt-Testosteron $\leq$ 300ng/dl)	alle 2 Wochen Testosteron-Enanthat 150 mg über 6 Monate	Placebo i.m.	6 Mo	Primär: Prostate-tissue-androgen-level  Sekundär: Prostatabe-zo-gene klinische Parameter: Histologie,  Biomarker, epitheliale 'cell gene expression' (u.a.PSA)	1. Bei Hypogonadalen beeinflusst die exogene Testosteron-Substitution das gewebespezifische Testosteron-Milieu in der Prostata nicht signifikant  2. Für Behandelte gibt es wie für Nicht-Behandelte ein spontanes Prostatakarzinomrisiko von 1/7  3. PSA-Level stiegen in beiden Gruppen statistisch signifikant an  PSA TRT vor Beh.: 1.55 (0.30-5.80) Nach Beh: 2.29 (0.40-7.10) p<0,001  PSA Placebo vor Beh: : 0.97 (0.10-2.50) Nach Beh: 1.10 (0.02-6.90)  P=0,006	Zu kleine Studien-gruppen, um anhand der erhobenen Parameter eine Aussage über das Prostatarisiko unter TRT zu machen! Auch in Bezug auf Kurzzeittherapie.  Dieser RCT war geplant als short-term efficacy-trial für größeren Safety-RCT (gepl. N=6000) mit viel längerer Nachbeobachtung!	1-
Parsons 2005 [19]	retros-pektive Kohorten-analyse	794	primär gesunde Männer, von denen serienmäßige Hormon-	Vergleich bezüglich Outcome in ver-schiedenen	Vergleich bezüglich Outcome in ver-schiedenen	Median 18,5 J	PCa-Rate, MVA für Einfluss von Testosteron, DHEAS,	1. Es wurden 114 PCa diagnostiziert.  2. Probanden mit einer freien Testo-steronkonzentration in der oberen Quartile des Normbereichs (zum Zeit-	Signifikante Assoziation zwischen hohem freien Testosteronspiegel	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-inter-vention	Beobach-tungszeit-raum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			bestimmungen vorlagen.	Kohorten, die sich durch untersch. Hormon-konzentrationen unter-schieden	Kohorten, die sich durch untersch. Hormon-konzentrationen unter-schieden		SHBG, FT, FTI	<p>punkt der Erstbestimmung) haben ein erhöhtes Prostata-Karzinom-Risiko gegenüber der niedrigsten Quartile: RR 2,59 (95%CI 1,28-5,25).</p> <p>3. Hypogonadale Männer (FTI-Schwelle von 0,153) haben ein vermindertes Prostata-Karzinom-Risiko: 0,51 (95%CI 0,31-0,82).</p> <p>4. Es kann keine Korrelation zwischen PCa-Rate und Gesamt-Testosteron hergestellt werden.</p>	und Pca.	
Rhoden 2003 [20]	retros-pektive Kohorten-studie	75	Hypogonadale Männer davon: 20 mit highgrade PIN, der Rest ohne, Durchschnittsalter 59,6 J	Testosteron - Substitution	Keine, Vergleich zwischen Männern mit PIN (20) und ohne PIN (55)	1 J	PSA, DRE-Befund, bioptisches PCa (Biopsie bei allen PIN-Patienten, bei allen Patienten mit PSA-Anstieg um >1 oder auffälliger DRE)	<p>Durchschnittl. PSA-Werte baseline in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (1,53 bzw. 1,49)</p> <p>Durchschnittl. PSA-Anstieg nach 1 J in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (0,25 bzw.0,33)</p> <p>in highgrade PIN-Gruppe entwickelte 1 Proband ein PCa unter der Testosteron-Substitution (ein weiterer Patient mit auffälligem PSA verweigerte Biopsie), in Gruppe ohne PIN kein PCa (vier Biopsien mit negativem Ergebnis)</p>	Sehr kurzes Follow-up, kleine Fallzahlen mit fraglichem statistischen Wert und ohne Generalisierbarkeit.	2-
Wang 2004 [21]	Fallserie (pros-pektiv	123	Hypogonadale Männer (49 primär, 27 se-	Testosteron transdermal in 3	keine	42 Mo	Hormonspiegel, Muskelkraft,	Signifikanter Anstieg des durchschnittlichen PSA-Levels aller Probanden von 0,85 auf 1,11 nach 6	Feasibility-Studie zur Anwendung von Testosteron-	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-inter-vention	Beobach-tungszeit-raum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
	erhobene Daten)		kundär, übrige „symptomatisch-alternsbezogen“ oder normogonadotroper Hypogonadismus), Durchschnittsalter 51,4 J.	verschiedenen Dosen.			Knochen-dichte, sex. Funktion, Körpergewicht, PSA-Level.	Monaten, dann kein weiterer signifikanter Anstieg.  7 Probanden mit PSA-Anstieg >5,5, aber Biopsie nur bei 4 Probanden: 3 PCa	Pflaster, PCa kein primärer Endpunkt, kein Vergleichskollektiv, selbst nach Angaben der Autoren erlaubt die Studie keine Aussage zum PCa-Risiko unter Testosteron-Substitution.	

## 2.3. Thema Prävention

### 2.3.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenz-graduierung	Literaturbelege
National Cancer Institute 2007 [22]	<p>Based on solid evidence, chemoprevention with finasteride reduces the incidence of prostate cancer, but the evidence is inadequate to determine whether chemoprevention with finasteride reduces mortality from prostate cancer.</p> <p>Men in the finasteride group had statistically significantly more erectile dysfunction, loss of libido, and gynecomastia than men in the placebo group.</p> <p>There is inadequate evidence to determine whether the prevention strategies of dietary change (i.e., reducing dietary fat or increasing fruits and vegetables), or vitamin E (alpha-tocopherol), selenium, or lycopene supplementation, are effective in reducing prostate cancer incidence or mortality.</p>	-	-	

### 2.3.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Thompson 2007 [23]	RCT	18.882, davon 4.886 auswertbar in Placebo-Gruppe und 4.568 in Finasteride-	Keine Anzeichen von PCa (weder PSA noch DRE)	Finasteride (5 mg/d) vs. keine Prävention	7 J	High-Grade intraepitheliale Neoplasie (PIN) in Biopsie	<p>High-grade PIN ohne invasives PCa in 276 Patienten der Finasteride-Gruppe und 347 in der Placebo-Gruppe (p=0,04).</p> <p>High-grade PIN mit invasivem PCa in 144 vs 233 in Finasteride- bzw. Placebo-Gruppe (p=0,0004).</p>	Leicht unterschiedlich hohe drop-out-Raten in beiden Therapiearmen (48% in Placebo-Gruppe und 52% in Finasteride-Gruppe).	1++

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		gruppe					High-grade PIN mit oder ohne invasives PCa in 420 vs 570 in Finasteride- bzw. Placebo-Gruppe ( $p < 0,001$ ).		
Thompson 2003 [24]	RCT, multizentrisch	18.882 (9.060 ausgewertet)	Kein Anhalt für PCa (DRE, PSA)	Finasteride (5 mg/d) vs. keine Prävention	7 J	Inzidenz bioptische gesichertes PCa, Gleason-Score, Nebenwirkungen.	<p><u>PCa-Inzidenz:</u></p> <p>803 von 4368 Finasteride-Patienten (18,4%)</p> <p>1147 von 4692 Placebo-Patienten (24,4%)</p> <p>= 6% Reduktion durch Finasteride = 24,8%ige Reduktion des relativen Risikos (signifikant).</p> <p><u>Inzidenz höhergradiger Tumoren (Gleason 7,8,9,10):</u></p> <p>280 von 4368 Finasteride-Patienten (6,4%).</p> <p>237 von 4692 Placebo-Patienten (5,1%) = RR für höhergradige Tumoren 1,67 für Finasteride-Patienten (signifikant).</p> <p>Inzidenz von erektiler Dysfunktion, Libidoverlust, Gynäkomastie höher in</p>	Größter existierender Prävention-Trial – der Reduktion der PCa-Inzidenz steht die erhöhte Zahl höhergradiger PCa 's in der Finasteride-Gruppe gegenüber; mögliche Erklärungen: 1. selektive Unterdrückung niedrigergradiger Tumoren, 2. morphologische Veränderung der PCa-Zellen durch Finasteride.	1++

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							<p>Finasteride-Gruppe.</p> <p>Inzidenz von Harndrang, höherer Harnfrequenz, Prostatitis, Harnwegsinfektionen und Harnverhalt höher in Placebo-Gruppe.</p>		

### 3. Evidenztabelle zum Kapitel ‚Früherkennung und Biopsie‘

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

##### 3.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 2. Aktualisierung 2014

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
Carter 2013 [25]				No RCT with comparing screening intervals as primary objective; data from modeling studies and indirect evidence	Bewertung nach DELBI (Range: 0-1):  Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung (systematische Recherche, etc.) (Domäne 3): 0.62  Redaktionelle Unabhängigkeit (Domäne 6): 0.50
	Statement 2: The panel does not recommend routine screening in men between <u>ages 40 to 54</u> years at average risk (individualized decisions for men at higher risk, such as positive family history or African American)	Recommendation; Grade C (low)	Howard H et al: A model of prostate-specific antigen screening outcomes for low- to high-risk men: information to support informed choices. Arch Intern Med 2009  Lilja H et al: Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. Cancer 2011  Brawley OW: Prostate cancer epidemiology		

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			in the United States. Worl J Urol 2012		
	Statement 3: The Panel strongly recommends shared decision-making for men <u>age 55 to 69</u> years that are considering PSA screening, and proceeding based on a man's values and preferences	Standard; Grade B (moderate)	Schroder FH et al: Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. NEJM 2012  Andriole et al: Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. JNCI 2012  Wilt TJ et al Prostate cancer intervention versus observation trial (PIVOT) study group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. NEJM 2012		
	Statement 4: To reduce the harms of screening, a routine screening interval of two years or more may be preferred over annual screening in those men who have participated in shared decision-making and decided on screening. As compared to annual screening, it is expected that screening intervals of two years preserve the majority of the benefits and reduce overdiagnosis and false positives.	Option; Grade C (low)	Gulati R et al: Comparative effectiveness of alternative prostate-screening antigen-based prostate cancer screening strategies: model estimates of risks and harms. Ann Intern Med 2013  Etzioni R et al: Serial prostate specific antigen screening for prostate cancer: a computer model evaluates competing strategies. J Urol 1999  Pinsky PF et al: Assessing contamination and compliance in the prostate component of the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial. Clin Trial 2010		



Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			Van Leeuwen PJ et al: Towards an optimal interval for prostate cancer screening. Eur Urol 2012		
	(Part of discussion for statement 4)  A rescreening interval of four years is not likely to miss a curable prostate cancer among men with PSA < 1.0ng/mL		Vickers AJ et al: Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. BMJ 2010  Aus G et al: Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. Arch Intern Med 2005		
	Statement 5: The Panel does not recommend routine PSA screening in men <u>over age 70 years</u> (or any man with less than a 10 to 15 year life expectancy).	Recommendation;  Grade C (low)	Schroder FH et al: Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. NEJM 2012  Albertsen PC et al: Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2011  Bill-Axelson A et al: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. NEJM 2011  Wilt TJ et al Prostate cancer intervention versus observation trial (PIVOT) study group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. NEJM 2012		
	(Part of discussion for statement 5)		Wilt TJ et al Prostate cancer intervention versus observation trial (PIVOT) study		

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	For patients older than 70 years who wish to be screened the panel recommends  - increasing the prostate biopsy threshold to PSA>10ng/mL  - discontinuation of screening for PSA<3ng/mL		group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. NEJM 2012  Schaeffer EM et al: Prostate specific antigen testing among the elderly – when to stop? J Urol 2009		
Heidenreich 2013 [26] (no update in 2012/2013 in chapters regarding screening)				recommendations of EAU Guideline 2011 were used for the last update of the S3-PCA LL (2011)	
Basch 2012 [27]	Clinical Question: For asymptomatic men in the general population, do the benefits of PSA testing for prostate cancer screening outweigh the potential harms?  1) In men with a life expectancy < 10 years, it is recommended that general screening for prostate cancer with total PSA be discouraged, because harms seem to outweigh potential benefits.  2) In men with a life expectancy > 10 years, it is recommended that physicians discuss with their patients whether PSA testing for prostate cancer screening is appropriate for them. PSA testing may save lives but is associated with harms, including complications, from unnecessary biopsy, surgery, or radiation	1) Evidence based: strong.  Strength of evidence → Moderate: based on five randomized clinical trials (RCTs) with intermediate to high risk of bias, moderate follow-up, and limited data on subgroup populations.  2) Evidence based: strong.  Strength of evidence → For benefit, moderate; for harm, strong: based on five RCTs (and	4. Chou R, Croswell JM, Dana T, et al: Screening for prostate cancer: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 155:762-771, 2011  5. Lin K, Croswell JM, Koenig HC, et al: Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force—Evidence Synthesis No. 90. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, 2011  6. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al: Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. N Engl J Med 360:1310-1319, 2009  7. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et	It is not a guideline, rather position statement (Provisional Clinical Opinion (PCO)).  Literature Search Strategy:  For this PCO, the literature search of the systematic review conducted by the AHRQ (4,5) was used as the basis of an update search to March 16, 2012. In addition, personal	Literature search of the systematic review conducted by the AHRQ (4,5) was used as the basis of an update search for this publication.  However, details on methods as explicit statements about literature search strategies (search terms, study selection criteria etc.) for this update search or details on formal consensus methods

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	<p>treatment.</p> <p>3)It is recommended that information written in lay language be available to clinicians and their patients to facilitate the discussion of the benefits and harms associated with PSA testing before the routine ordering of a PSA test.</p>	<p>several cohort studies) with intermediate to high risk of bias, moderate follow-up, indirect data, inconsistent results, and limited data on subgroup populations.</p> <p>3) Informal consensus: strong.</p> <p>Strength of evidence →Indeterminate: evidence was not systematically reviewed to inform this recommendation</p>	<p>al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 360:1320- 1328, 2009</p> <p>8. Kjellman A, Akre O, Norming U, et al: 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. J Urol 181:1615-1621, 2009; discussion 1621</p> <p>9. Labrie F, Candas B, Cusan L, et al: Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 59:311-318, 2004</p> <p>10. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al: Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 38:83-91, 1999</p> <p>11. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, et al: Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. Eur Urol 46:717-723, 2004; discussion 724</p> <p>12. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al: Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. BMJ 342:d1539, 2011</p> <p>13. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al: Mortality results from the Göteborg</p>	<p>files and a targeted search for studies on the harms associated with prostate biopsy were conducted using PubMed (2010 to 2012).</p> <p>The quality of the identified RCTs in the AHRQ systematic review (4,5) was rated from poor to fair quality by the authors of the AHRQ review using the quality appraisal methods of the USPSTF</p>	<p>can not be found (neither in this publication, the appendix nor in the ASCO Guideline Procedures Manual - Chapter F about PCOs)</p> <p>Conflict of interests disclosed</p> <p>AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST</p>

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			<p>randomised populationbased prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 11:725-732, 2010</p> <p>14. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al: Screening for prostate cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 341:c4543, 2010</p> <p>15. Ilic D, O'Connor D, Green S, et al: Screening for prostate cancer: An updated Cochrane systematic review. BJU Int 107:882-891, 2011</p> <p>16. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 149:185-191, 2008</p> <p>17. American Academy of Family Physicians: Summary of recommendations for Clinical Preventive Services, Revision 6.5, March 2008: Order No. 1968. Leawood, KS, American Academy of Family Physicians, 2008</p> <p>18. American College of Physicians: Screening for prostate cancer. Ann Intern Med 126:480-484, 1997</p> <p>19. Lim LS, Sherin K: Screening for prostate cancer in U.S. men: ACPM position statement on preventive practice.</p>		

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			<p>Am J Prev Med 34:164-170, 2008</p> <p>20. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. CA Cancer J Clin 56:11-25, 2006; quiz 49-50</p> <p>21. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy: American Urological Association. Oncology (Williston Park) 14:267-272, 277-278, 280, 2000</p> <p>22. Brooks DD, Wolf A, Smith RA, et al: Prostate cancer screening 2010: Updated recommendations from the American Cancer Society. J Natl Med Assoc 102:423-429, 2010</p> <p>23. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al: Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. J Urol 182:2232-2241, 2009</p> <p>24. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al: 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 104:125-132, 2012</p> <p>25. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al: Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 366:981-990, 2012</p> <p>26. Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al:</p>		

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			<p>Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy.</p> <p>J Urol 183:963-968, 2010</p> <p>27. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, et al: Complications after prostate biopsy: Data from SEERMedicare. J Urol 186:1830-1834, 2011</p> <p>28. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, et al: Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. Eur Urol 61:1110-1114, 2012</p>		
Qaseem 2013 [28]	<p>Guidance Statement 1:</p> <p>ACP recommends that clinicians inform men between the age of 50 and 69 years about the limited potential benefits and substantial harms of screening for prostate cancer.</p> <p>ACP recommends that clinicians base the decision to screen for prostate cancer using the prostate-specific antigen test on the risk for prostate cancer, a discussion of the benefits and harms of screening, the patient's general health and life expectancy, and patient preferences.</p>		<p>Lim LS et al: ACPM Prevention Practice Committee. Screening for prostate cancer in U.S. men ACPM position statement on preventive practice. Am J Prev Med 2008.</p> <p>Wolf AM et al: American Cancer Society Prostate Cancer Advisory Committee. ACS guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin 2010.</p> <p>Greene KL et al: Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. J Urol. 2009; [AUA]</p> <p>Moyer VA on behalf of USPSTF: Screening for prostate Cancer: USPSTF</p>	<p>AUA guideline has been updated in between, recommendations of AUA have changed. (see above)</p> <p>Only guidelines registered in the National Guideline Clearing House for prostate cancer screening developed in the US</p> <p>recommendations</p>	<p>Bewertung nach DELBI (Range: 0-1):</p> <p>Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung (systematische Recherche, etc.) (Domäne 3): 0.38</p> <p>Redaktionelle Unabhängigkeit (Domäne 6): 1</p>

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	<p>ACP recommends that clinicians should not screen for prostate cancer using the prostate-specific antigen test in patients who do not express a clear preference for screening.</p> <p>Guidance Statement 2:</p> <p>ACP recommends that clinicians should not screen for prostate cancer using the prostate-specific antigen test in average-risk men under the age of 50 years, men over the age of 69 years, or men with a life expectancy of less than 10 to 15 years</p> <p>Frequency of screening:</p> <p>No clear evidence guides the periodicity or frequency of screening.</p> <p>No clear evidence that PSA screening more frequently than every 4y produces any additional benefit.</p> <p>PSA levels of 2.5 µg/L or greater may warrant yearly evaluation.</p>		<p>Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine 2012</p>	<p>based on guidelines</p> <p>no grading of evidence</p>	
Moyer 2012] [29]	<p>Do not use prostate-specific antigen (PSA)-based screening for prostate cancer</p> <p>Lengthening the interval between screening tests may reduce harms without affecting cancer mortality; the only screening trial that demonstrated a</p>	<p>Grade D: The USPSTF recommends against that service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh</p>	<p>Chou R et al.: Treatments for Localized Prostate Cancer: Systematic Review to Update the 2002 USPSTF recommendation. AHRQ Publication 2011.</p> <p>Lin K et al: Prostate-specific antigen-based</p>	<p>Based on a systematic literature (AHRQ review) till 2011 and a selection of updated RCTs)</p>	<p>see column "Bemerkungen"</p>

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	prostate cancer-specific mortality benefit generally used a 2- to 4-year screening interval (Schröder et al NEJM 2012)	the benefits.  Suggestion for practice: Discourage the use of the service	screening for prostate cancer: an evidence update for the USPSTF recommendation. AHRQ Publication 2011 [9241]  USPSTF: Screening for prostate cancer. Ann Intern Med 2008  Updated results from included RCTs:  Schröder et al NEJM 2012 (ERSPC)  Andriole et al J Natl Cancer Inst 2012 (PLCO)  Rosario et al BMJ 2012 ( ProtecT)	Public consultation phase  Conflict of interest reported  Methods regarding consensus procedures not described	



### 3.1.2. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege (Level of Evidence)	Methodische Bewertung
EAU 2011 [30]	<p>Based on the results of these two large, randomised trials, most if not all of the major urological societies conclude that at present widespread mass screening for PCa is not appropriate. Rather, early detection (opportunistic screening) should be offered to the well-informed man (see also Section 6, Diagnosis). Two key items remain open and empirical:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· at what age should early detection start;</li> <li>· what is the interval for PSA and DRE.</li> </ul> <p>A baseline PSA determination at age 40 years has been suggested upon which the subsequent screening interval may then be based (11) (grade of recommendation: B). A screening interval of 8 years might be enough in men with initial PSA levels &lt; 1 ng/mL (12). Further PSA testing is not necessary in men older than 75 years and a baseline PSA &lt; 3 ng/mL because of their very low risk of dying from PCa (13).</p>	Empfehlungsgrad B für PSA ab 40 und ergebnisabhängiges Intervall, hierzu kein LoE angegeben	<p>Ilic et al. Cochrane systematic review. Cancer Causes Control 2007 Apr;18(3):279-85 (2)</p> <p>Andriole et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009 Mar 26;360(13):1310-9. (1b)</p> <p>Schröder et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009 Mar 26;360(13):1320-8. (1b)</p> <p>11. Börgermann et al. Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer]. Urologe A 2010 Feb;49(2):181-9. [Article in German] (k.A.)</p> <p>12. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder 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 Feb;65(2):343-6. (k.A.)</p> <p>13. Carter et al. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? J Urol 2008 Apr;174(2)( Suppl 1):600 abstract #1751. (k.A.)</p>	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz
American Cancer Society 2010 [31]	The ACS recommends that asymptomatic men who have at least a 10-year life expectancy should have an opportunity to make an informed decision with their health care provider about whether to be screened for prostate cancer, after receiving information about the uncertainties, risks, and potential benefits associated			

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege (Level of Evidence)	Methodische Bewertung
	<p>with prostate cancer screening.</p> <p>Men at average risk should receive this information beginning at age 50 years. Men at higher risk, including African American men and men who have a first-degree relative (father or brother) diagnosed with prostate cancer before age 65 years, should receive this information beginning at age 45 years. Men at appreciably higher risk (multiple family members diagnosed with prostate cancer before age 65 years) should receive this information beginning at age 40 years.</p> <p>Men should either receive this information directly from their health care providers or be referred to reliable and culturally appropriate sources.</p> <p>Patient decision aids are helpful in preparing men to make a decision whether to be tested.</p> <p>For men who are unable to decide, the screening decision can be left to the discretion of the health care provider, who should factor into the decision his or her knowledge of the patient's general health preferences and values.</p> <p>Asymptomatic men who have less than a 10-year life expectancy based on age and health status should not be offered prostate cancer screening.</p> <p>Core elements of the information to be provided to men to assist with their decision include the following:</p> <p>Prostate cancer is an important health concern for men.</p>			

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege (Level of Evidence)	Methodische Bewertung
	<p>Screening with the PSA blood test alone or with both PSA and digital rectal examination (DRE) detects cancer at an earlier stage than if no screening is performed.</p> <p>Prostate cancer screening may be associated with a reduction in the risk of dying from prostate cancer; however, evidence is conflicting and experts disagree about the value of screening.</p> <p>For men whose prostate cancer is detected by screening, it is not currently possible to predict which men are likely to benefit from treatment</p> <p>Depending on the treatment selected, treatment for prostate cancer can lead to urinary, bowel, sexual, and other health problems. These problems may be significant or minimal, permanent or temporary.</p> <p>The PSA and DRE may produce false-positive or false-negative results, meaning that men without cancer may have abnormal results and get unnecessary additional testing, and clinically significant cancers may be missed. False-positive results can lead to sustained anxiety about prostate cancer risk.</p> <p>Abnormal results from screening with the PSA or DRE require prostate biopsies to determine whether or not the abnormal findings are cancer. Biopsies can be painful, may lead to complications like infection or bleeding, and can miss clinically significant cancer.</p> <p>Not all men whose prostate cancer is detected through screening require immediate treatment, but they may require periodic blood tests and prostate biopsies to</p>			

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege (Level of Evidence)	Methodische Bewertung
	<p>determine the need for future treatment.</p> <p>Once a screening decision has been made, the decision should be readdressed when new research becomes available that significantly alters the balance between benefits, risks, and uncertainties regarding prostate cancer early detection. In the absence of new information, the decision should be readdressed periodically, because a man's health status, values, and preferences can change over time.</p> <p>For men who choose to be screened for prostate cancer after considering the possible benefits and risks:</p> <p>Screening is recommended with PSA with or without DRE. Screening should be conducted yearly for men whose PSA level is 2.5 ng/mL or greater.</p> <p>For men whose PSA is less than 2.5 ng/mL, screening intervals can be extended to every 2 years.</p> <p>A PSA level of 4.0 ng/mL or greater historically has been used to recommend referral for further evaluation or biopsy, which remains a reasonable approach for men at average risk for prostate cancer.</p> <p>For PSA levels between 2.5 ng/mL and 4.0 ng/mL, health care providers should consider an individualized risk assessment that incorporates other risk factors for prostate cancer, particularly for high-grade cancer, that may be used to recommend a biopsy. Factors that increase the risk of prostate cancer include African American race, family history of prostate cancer, increasing age, and abnormal DRE. A previous negative</p>			

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege (Level of Evidence)	Methodische Bewertung
	biopsy lowers the risk.			
NICE 2008 [32]	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	
US Preventive Services Task Force 2008 [33]	<p>The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of prostate cancer screening in men younger than age 75 years. This is an I statement.</p> <p>The USPSTF recommends against screening for prostate cancer in men age 75 years or older. This is a grade D recommendation.</p>	<p>I = current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms...</p> <p>D = The USPSTF recommends against the service.</p>	<p>Jemal CA Cancer J Clin 2007;57:43-66. , Harris Ann Intern Med 2002;137:917-29. , Thompson N Engl J Med 2004;350:2239-46., Welch J Natl Cancer Inst 2005;97:1132-7., Lin Ann Intern Med 2008;149:192-9., Wilt Comparative Effectiveness Review no. 13. AHRQ publication no. 08-EHC010-1, Roobol J Natl Cancer Inst 2007;99:1296-303. , National Cancer Institute Cancer Stat Fact Sheets: <a href="http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html">http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html</a> on 3 June 2008., U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999-2004 Accessed at <a href="http://www.cdc.gov/uscs">www.cdc.gov/uscs</a> on 3 June 2008., Etzioni J Natl Cancer Inst 2002;94:981-90. , Gann JAMA 1995; 273:289-94. , Ilic Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004720. , Aus G Eur Urol 2007;51:659-64. , Bill-Axelson N Engl J Med 2005;352:1977-84. , American Academy of Family Physicians. Summary of Recommendations for Clinical Preventive Services Accessed at <a href="http://www.aafp.org">www.aafp.org</a>. on 17 June 2008., American College of Physicians. Ann Intern Med 1997;126:480-4. , Lim Am J Prev Med 2008;34:164-70., Smith CA Cancer J Clin 2006;56:11-25; quiz 49-50. ; American Urological Association. Oncology (Williston Park) 2000;14:267-72, 277-8, 280 passim.</p>	
UK National Screening Committee; NHS Cancer Screening	Until there is clear evidence to show that a national screening programme will bring more benefit than harm, the NHS will not be inviting men who have no	Keine Angaben	Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. Health Technol Assess	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege (Level of Evidence)	Methodische Bewertung
Programme 2009 [34]	<p>symptoms for prostate cancer screening.</p> <p>In 1968, Wilson and Jungner of the World Health Organisation developed ten principles which should govern a national screening programme. These are:</p> <p>1)The condition is an important health problem, 2) Its natural history is well understood 3) It is recognisable at an early stage, 4) Treatment is better at an early stage 5) A suitable test exists, 6) An acceptable test exists , 7) Adequate facilities exist to cope with abnormalities detected, 8) Screening is done at repeated intervals when the onset is insidious, 9) The chance of harm is less than the chance of benefit, 10) The cost is balanced against benefit</p> <p>To date, prostate cancer screening fulfils only the first condition. See the Health Technology Assessment Programme's monograph Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer: a review. for details. The UK National Screening Committee has recommended that a prostate cancer screening programme should not be introduced in England at this time.</p>		1997;1 (2).	

### 3.1.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
SR/MA	Ilic 2013 [35]	All randomized, and quasi-randomized, controlled trials	Screening vs. no screening for prostate cancer	<p>Prostate cancer-specific mortality:</p> <p>total: RR 1.00 (95% CI: 0.86-1.17)</p> <p>age- subgroups:</p> <p>men aged <math>\geq</math> 45: RR: 1.01 (95% CI: 0.76-1.33)</p> <p>men aged <math>\geq</math> 50: RR: 0.93 (95% CI: 0.69-1.27)</p> <p>men aged <math>\geq</math> 55: RR: 1.12 (95% CI: 0.92-1.37)</p> <p>studies with low risk of bias (ERSPC and PLCO):RR 0.96 (95% CI: 0.70-1.30)</p> <p>All-cause mortality:</p> <p>total: RR: 1.00 (95% CI: 0.96-1.03)</p> <p>age-subgroups:</p> <p>men aged <math>\geq</math> 50: RR: 1.14 (95% CI: 0.84-1.56)</p> <p>men aged <math>\geq</math> 55: RR: 0.98 (95% CI: 0.95-1.01)</p> <p>Prostate cancer:</p>	<p>No data/recommendation regarding screening intervals</p> <p>Cut-off values for biopsy ranging from 2.5-10</p> <p>Screening did not significantly decrease prostate cancer-specific mortality.</p> <p>Only 1 trial reported a significant reduction in patients aged 55-69.</p> <p>Moderate quality of evidence for PCA-specific mortality and all-cause mortality; Low quality of evidence for prostate cancer diagnosis</p>	<p>Schröder et al NEJM 2012 (ERSPC)</p> <p>Sandblom et al BMJ 2011</p> <p>Andriole et al J Natl Cancer Inst 2012 (PLCO)</p> <p>Labrie et al Prostate 2004</p> <p>Kjellmann et al J Urol 2009</p>	1++

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				total: RR: 1.30 (95% CI: 1.02-1.65) age-subgroups: men aged $\geq$ 50: RR: 1.59 (95% CI: 1.54-1.64) men aged $\geq$ 55: RR: 1.12 (95% CI: 1.08-1.17)			
SR	Lin 2011 [36]	Randomized controlled trials, systematic evidence reviews or meta-analyses	Benefits vs. harms of screening for prostate cancer	After about 10 years, PSA-based screening is associated with the detection of additional cases of prostate cancer, but small to no reduction in prostate cancer-specific mortality.	No data about follow-up time of 10 years or more  Different cut-off values for biopsy  Three poor, two fair quality studies  Men with a history of PSA testing were not excluded  Search included data about all cause mortality, but no conclusion/discussion.  Contamination in the two fair quality studies: ERSPC 20% extrapolated across all centers; PLCO around 50%	Schröder et al NEJM 2009 (ERSPC)  Andriole et al NEJM 2009 (PLCO)  Kjellmann et al J Urol 2009 (Stockholm)  Hugosson et al Lancet Oncol 2010 (Göteborg)  Sandblom BMJ 2011 (Norköping)  Djulebegovich et al BMJ 2010 (meta-analyses)  Ilic et al Cochrane Collaboration 2010 (updated version see above)	1++



Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
SR	Zhu 2012 [37]	<p>Databases:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Medline database combining the following terms: prostate cancer, diagnosis, screening, risk factors, predictive tools, and nomograms.</li> <li>- Manual searches</li> </ul> <p>Search period:</p> <p>preference given to articles published within the last 10 yr.</p> <p>Inclusion and exclusion criteria: restricted to English</p>	They considered articles that evaluated risk-based PCa screening factors	<p>No. of included studies: In total, 152 articles evaluating risk factors and 42 studies reporting on prediction tools were selected based on title and abstract.</p> <p>overall results</p> <p>1) AGE to start screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- It was shown that age (per year or per decade) was not a statistically significant predictor for PCa in men 55–70 yr at the initial screen, unlike PSA, previous negative biopsy (yes or no), and prostate volume, which were predictive [14].</li> <li>- In the ERSPC study, mortality reduction after 9-yr follow-up was shown in the age groups 55–59 yr and 65–69 yr but not in the age group 60–64 yr [3].</li> <li>- Goteborg trial showed that the most apparent mortality reduction after 14 yr of follow-up was achieved in men 60–64 yr of age at study entry, although the trial was not powered for such subgroup analysis [4].</li> </ul>	<p>Methodological weaknesses /limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No critical appraisal of included studies. Only study type described. Limitations or risk of bias of single studies very little discussed</li> <li>no details of single study results described</li> <li>no mention of two independent reviewer</li> <li>no flow-diagramm of study selection shown</li> <li>Database was restricted to Medline, no Cochrane Library or other databases regarded</li> <li>Little data regarding screening intervals</li> </ul>	<p>[3] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostatecancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320–8.</p> <p>[4] Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010;11:725–32.</p> <p>[14] Schroder FH, Roobol MJ, Andriole GL, Fleshner N. Defining increased future risk for prostate cancer: evidence from a population based screening cohort. J Urol 2009;181:69–74.</p> <p>[45] Lilja H, Cronin</p>	1-

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		language  Study type: original articles review articles, and editorials		<p>- A single PSA at or before age 50 predicts clinically significant PCa up to 30 yr later [45-47]</p> <p>AUTHORs conclusion:</p> <p>Screening benefit for each age group may alter with longer follow-up. They do not have a clear conclusion of when to start screening.</p> <p>2) Screening interval:</p> <p>- Lilja et al [45] examined 21 277 men, 33-50 yr of age at the time of participation, and reported a strong association of baseline PSA with subsequent PCa and advanced cancer (area under the curve [AUC] 0.72 and 0.75, respectively). Based on their findings, the authors suggest that men with PSA levels below the median (approximately 0.6 ng/ml) might be expected to benefit little from subsequent annual or even biennial PSA checkups.</p> <p>Roobol et al. found that a 8-yr screening interval instead of 4 yr would lead to a considerable decrease in the number of</p>		<p>AM, Dahlin A, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. Cancer 2011;117: 1210-9.</p> <p>[46] Lilja H, Ulmert D, Bjork T, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. J Clin Oncol 2007;25:431-6.</p> <p>[47] Ulmert D, Cronin AM, Bjork T, et al. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: a case-control study.</p>	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>screening visits, with a minimal risk of missing aggressive cancer at the curable stage [51].</p> <p>AUTHORs conclusion:</p> <p>It remains uncertain if and at what time potentially lethal cancers can be detected in a curable stage. After assessment of an early PSA test, the screening frequency may be determined based on individualized risk.</p>		<p>BMC Med 2008;6:6.</p> <p>[51] 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;65:343-6.</p>	
SR	Loeb 2012 [38]	<p>Databases: PubMed on keywords</p> <p>“baseline PSA and prostate cancer” and manual search</p> <p>Search period: period ending April 2011.</p> <p>Inclusion and exclusion criteria:</p>	<p>Age to start PSA Screening - review of the literature on baseline PSA testing at a young age (&lt;60 yr) for the prediction of prostate cancer risk and prognosis</p>	<p>2007, Lilja et al. reported that PSA measured at 44-50 yr of age was a strong predictor of a clinical diagnosis of prostate cancer during the subsequent two decades with AUC 0.76 for the prediction of prostate cancer [33].</p> <p>In the same source population with updated follow-up a similarly robust association between PSA levels at &lt;50 yr of age with subsequent prostate cancer diagnosis (AUC: 0.719; p &lt; 0.0005) [34].</p> <p>In the subset with PSA measurements at &lt;40 yr of age,</p>	<p>Methodological weaknesses /limitations:</p> <p>no critical appraisal of included studies. Study type rarely described. Limitations or risk of bias of single studies not discussed</p> <p>little details of single study results described</p> <p>no mention of two independent reviewer</p> <p>no flow-diagram of study selection shown</p>	<p>[33] Lilja H, Ulmert D, Bjork T, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. J Clin Oncol 2007;25:431-6.</p> <p>[34] Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with</p>	1-

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		<p>English-language publications focused on studies involving young men (&lt;60 yr of age) at the baseline PSA assessment.</p> <p>Study type: No restriction described</p>		<p>stronger association between the baseline PSA and later prostate cancer diagnosis (AUC: 0.74; <math>p &lt; 0.0005</math>). [34].</p> <p>Comparison of 43 987 men 55–74 yr of age from the screening arm of the ERSPC to 42 503 men from the population of Northern Ireland where screening is uncommon:</p> <p>prostate cancer-specific mortality was lower in the ERSPC screening group compared with the Northern Ireland group, the adjusted absolute difference in prostate cancer-specific mortality between the groups increased with higher baseline PSA values [50].</p> <p>Studies have reported a higher AUC on ROC analysis for prostate cancer detection with both PSA and PSA velocity measurements in men in their 40s compared with those &gt;50 yr of age [51,52].</p> <p>Based on a Markov model to assess the comparative efficiency of different PSA screening approaches, by comparing the number of prostate cancer deaths prevented per the number of PSA tests and prostate biopsies: The</p>	<p>Database was restricted to Medline, no Cochrane Library or other databases regarded</p> <p>Little data regarding screening intervals</p> <p>Authors found that randomized trials have not been performed to evaluate PSA screening for men in their 40s.</p>	<p>a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. Cancer 2011;117: 1210–9.</p> <p>[50] van Leeuwen PJ, onnolly D, Tammela TL, et al. Balancing the harms and benefits of early etection of prostate cancer. Cancer 2010;116: 4857–65.</p> <p>[51] Sun L, Moul JW, Hotaling JM, et al. Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged &lt;50 years. BJU Int 2007;99:753–7.</p> <p>[52] Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Is the utility of rostatespecific antigen velocity for</p>	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				model suggested that a strategy of screening men at 40 and 45 yr of age followed by biennial screening beginning at 50 yr of age (or in the 40s if PSA >2 ng/ml) was more efficient than annual screening starting at 50 yr of age [55].		prostate cancer detection affected by age? BJU Int 2008;101:817-21.  [55] Ross KS, Carter HB, Pearson JD, Guess HA. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. JAMA 2000;284:1399-405.	

### 3.1.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011 und 1. Auflage 2009

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
Syst. Review mit Metaanalyse	Djulfbegovic et al. 2010 [39]	Systematische Recherche ; Suchzeitraum : 2005 (Suchdatum von Cochrane Review Ilic et al. 2006) bis 13.07.2010, Quellen : Medline, Embase, CENTRAL, Kongressbände EAU, AUA, ASCO, Referenzencheck, Einschlusskriterien : RCTs, Patienten ohne vorherige Diagnose Prostatakarzinom, Intervention: PSA mit oder ohne DRU	Screening mit PSA +/- DRU bei asymptomatischen Personen vs. kein Screening bzgl. prostatatakrebspezifische Mortalität Gesamtüberleben PCa-Diagnose Falsch-positive und Falsch negative Ergebnisse Schäden Lebensqualität Kosten-Effektivität Subgruppenanalysen bzgl. Alter und Stadien Sensitivitätsanalysen bzgl. methodischer Qualität	Insgesamt 6 Studien (n = 387286), 4 Studien seit 2009, 2 bereits in Ilic et al. 2006. ; 1 Studie zu Beginn nur mit DRU, später PSA+DRU ; 3 Studie nur PSA (DRU bei Auffälligkeit), Follow-up : 4-15 Jahre  relative risk 0,88 (95% KI 0,71-1,09 ; p = 0,25) ; 5 Studien (PLCO, Quebec, Norrköping, ERSPC, Gothenburg) ; n = 302500, relevante Heterogenität ( $I^2 = 55\%$ , $X^2 = 8,89$ ; p = 0,06) ; Studienqualität nach GRADE : moderat  relative risk 0,99 (95% KI 0,97-1,01 ; p = 0,44) ; 4 Studien (PLCO, Norrköping, ERSPC, Gothenburg) ; n = 256019, kein Hinweis auf relevante Heterogenität ( $I^2 = 0\%$ , $X^2 = 1,89$ ; p = 0,60) – Bei Quebec-Trial wird outcome reporting bias vermutet, da zwar Daten zu prostatatakrebspezifischer Mortalität aber keine Daten zu Gesamtüberleben berichtet. Studienqualität nach GRADE : moderat  relative risk 1,46 (95% KI 1,21-1,77 ; p < 0,001) ; 5 Studien (PLCO, Norrköping, ERSPC, Gothenburg, ERSPC French) ; n = 340800, relevante Heterogenität ( $I^2 = 97\%$ , $X^2 = 126,69$ ; p < 0,001) ; Studienqualität nach GRADE : low  Falsch positiv : 82,5% (Norrköping), 75,9% (ERSPC)  kein Hinweis auf erhöhte Mortalität nach Biopsie in ERSPC, Risiko für Blutung oder Schmerz nach DRU bei 0,3/10000 Screenings bei PLCO-Studie, 3 Ohnmachtsanfälle/10000 Screenings bei PLCO, 68/10000 Komplikationen	PLCO : Andriole et al. 2009, N Engl J Med 2009;360:1310-9.  Quebec : Labrie et al. 2004; Prostate 59:311-8., Labrie et al. 1999;38:83-91., Labrie et al. Aging Male 1999;2:33-43.  Norrköping : Sandblom et al. Eur Urol 2004;46:717-24., Varenhorst et al. Acta Oncol 1992;31:815-21.  ERSPC : Schroder FH et al. N Engl JMed 2009;360:1320-8.  ERSPC French : Jegu J, et al. Prog Urol 2009;19:487-98.  Gothenburg: Hugosson J et al. 2010;11:725-32.	1++

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)
				<p>(Blutungen, Infektionen, Gerinnselbildung etc.)</p> <p>nicht berichtet</p> <p>nur eine Studie (Norrköping) mit unplausiblen Daten von 1990</p> <p>nach Stadien : <b>Stadium I</b> (Studienqualität nach GRADE : low ) : relative risk 1,95 (95% KI 1,22-3,13 ; p &lt; 0,001) ; 4 Studien (PLCO, Norrköping, ERSPC, ERSPC French) ; n = 332743, relevante Heterogenität (<math>I^2 = 96\%</math>, <math>X^2 = 79,32</math> ; p &lt; 0,001) ; <b>Stadium II</b> und <b>Stadium III-IV</b> : keine signifikanten Unterschiede</p> <p>nach Alter : höheres Risiko für Diagnose eines PCa bei Altersgruppen 50-54 (1,81 ; 1,53-2,13) und 65-69 (2,44 ; 1,41-4,25), keine deutliche Hinweise auf Alterseffekte bzgl. CSS und OS</p> <p>keine Angaben dazu identifiziert.</p>		
System. Review	Harris et al., 2002 [40]	1 RCT (in Ilic 2006 enthalten), 3 Fall-Kontroll-Studien, 7 andere Beobachtungsstudien (ecologic studies) aus systematischer Suche in Cochrane und Medline Jan	Screening vs kein Screening (PSA und/oder DRE) bezüglich Mortalität.  (eine von mehreren Fragestellungen im Review; zu den anderen Fragestellungen siehe weitere Extraktionen zum gleichen Review)	<p>RCT (Labrie 1999): deutliche Reduktion der Mortalität durch Screening (PSA+DRU), aber sehr geringe compliance, starkes cross-over und keine intention-to-treat Analyse, daher keine Evidenz für oder gegen Screening.</p> <p>Fall-Kontroll-Studien (DRU): zwei Studien ohne signifikante Effekte, eine mit protektivem Effekt durch DRU; aber Patienten z.T. symptomatisch, d.h. DRU bei Beschwerden und nicht beim asymptomatischen Patienten.</p> <p>Beobachtungsstudien: stellen Verbindung zwischen</p>	Inkonklusive Daten, Autoren schlussfolgern: „If screening is effective, we are not able to determine to any degree of precision from these data the magnitude of the benefit.“	1- bis 3

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		1994-Sept 2002		<p>Anstieg der Inzidenz mit nachfolgendem Abfall der PCa-spezifischen Mortalität her und Einführung von PSA-Screening her (in USA Ende der 80er/frühe 90er).</p> <p>Studie aus Österreich bringt niedrigere PCa-spezifische Mortalität in Tirol mit Routine-PSA-Screening in Zusammenhang.</p> <p>Problem mit Beobachtungsstudien: keine Nachweis eines kausalen Zusammenhangs, nur hypothesengenerierend, alternative Erklärungen für beobachtete Effekte.</p>		
System. Review	Harris et al., 2002 [40]	Aus systematischer Suche in Cochrane und Medline Jan 1994-Sept 2002.	<p>Testgüteparameter für Screening mit PSA.</p> <p>(eine von mehreren Fragestellungen im Review; zu den anderen Fragestellungen siehe weitere Extraktionen zum gleichen Review)</p>	<p>Physicians' Health Study (35):</p> <p>Sensitivität PSA <math>\geq 4</math> ng/ml für aggressive PCa 87-91%.</p> <p>Sensitivität PSA <math>\geq 4</math> ng/ml für nichtaggressive PCa 53-56%.</p> <p>Spezifität PSA <math>\geq 4</math> ng/ml 91%.</p> <p>Andere Studien PSA <math>\geq 4</math> ng/ml</p> <p>Sensitivität 63-83% (58,59,43)</p> <p>Spezifität 81-98% (58,59)</p> <p>Spezifität geringer bei Männern mit BPH (60)</p> <p>Erniedrigung der Schwelle erhöht die Sensitivität und senkt die Spezifität – ein Nutzen bzgl. Mortalität ist unklar.</p>	<p>Zwei Probleme bei der Bestimmung der Testgüteparameter:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. signifikantes vs nicht signifikantes PCa – welche Tumoren liegen der Berechnung zugrunde?</li> <li>2. Biopsie als Referenzstandard ebenfalls mit Fehlerquellen verbunden</li> </ol>	2
System. Review	Harris et al., 2002	Aus systematischer Suche in Cochrane und	Testgüteparameter für Screening mit DRU.	Sensitivität DRU 59-64% (98).		2



Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)
	[40]	Medline Jan 1994-Sept 2002.	(eine von mehreren Fragestellungen im Review; zu den anderen Fragestellungen siehe weitere Extraktionen zum gleichen Review)	Cancer detection rates im Vergleich mit PSA (44): DRU allein 3,2% PSA ( $\geq 4$ ng/ml) allein 4,6% PSA+DRU 5,8% Screening-Studie Candas et al. 2000 (100): 90% aller PCas durch PSA allein identifiziert ohne DRU.		
Meta-analyse	Mistry 2003 [41]	13 Studien aus systematischer Suche 1966 bis 1999, unselektierte asymptomatische Patienten.	DRE, PSA (cut-off > 4ng/mL), Referenzstandard: Histologie aus Biopsie.	Gepoolte PSA-Positivität aller Patienten: 10,1 % Gepoolte Zahl auffälliger DREs aller Patienten: 5,0% Gepoolte Ergebnisse PSA: Sensitivität 72,1% (66,7-100%) Spezifität 93,2% (63,1-100%) PPW*25,1% (17-57%) Gepoolte Ergebnisse DRE: Sensitivität 53,2% (49,0-69,2%) Spezifität 83,6% (18,0-99,5%) PPW* 17,8% (5-33,1%).	Studien wurden nach Teilnehmerzahl gewichtet.	2++
Systematischer	Harris, 2002 [42]	--	radikale Prostatektomie, perkutane	<u>Krankheitsspezifisches Überleben:</u>	<u>Es wurden auch Schadwirkungen der unterschiedlichen</u>	1++

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
Review			Strahlentherapie,  Watchful-Waiting,  Antiandrogen.  (eine von mehreren Fragestellungen im Review; zu den anderen Fragestellungen siehe weitere Extraktionen zum gleichen Review)	Prostatektomie versus Watchful-Waiting: 96.6%.  Prostatektomie versus Radiotherapie: 84.6% (p=0.02; über 5 J).  Anti-A (oestrogen) Mortalität: 12% bei Östrogen - 28% unter Watchful-Waiting; p=0.03.  <u>Gesamt-Überleben:</u>  47% unter Östrogen versus 40% auf der Warteliste (deferred treatment); p=0.48.	<u>Vorgehensweisen analysiert:</u>  12 Monate nach Prostatektomie ist bei 20% - 70% der prostatektomierten Männer mit reduzierter Sexualfunktion zu rechnen;  bei 15% - 50% Probleme mit der Miktion.	

ASCO = American Society of Clinical Oncology, AUA = American Urological Association, DRU = digital-rektale Untersuchung, ERSPC = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, EAU = European Association of Urology, GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Working Group), KI = Konfidenzintervall, PCa = Prostatakarzinom, PLCO = Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (Cancer Screening Trial), PSA = prostataspezifisches Antigen, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, TRUS = transrektaler Ultraschall

### 3.1.5. Primärliteratur für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
<b>DRU analyses in PLCO trial</b>						
Halpern JA. Prognostic Significance of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Arm. J Urol 2017	population cohort (screening arm of PLCO trial) n = 35,350  study duration 1993-2001	digital rectal examination (annually for 4y); PSA testing (annually for 6y)	screening arm of the PLCO cancer screening trial who underwent digital rectal examination screening  inclusion criteria: 55-74y  abnormal PSA: $\leq 4$ ng/ml  median follow-up 10.5y	suspicious DRE (at one of four screening encounters): 9.2%  abnormal DRE and PSA: 15.4% (-> screening methods nonequivalent) normal DRE and abnormal PSA: 7.4% normal PSA and suspicious DRE: 84.4%  univariable analyses: association of suspicious DRE with csPCa (subHR 2.71, 95%CI 2.46-2.99), PCa-specific mortality (HR 3.49, 95%CI 1.96-6.23), overall mortality (HR 1.24, 95%CI 1.12-1.37)  multivariable analyses: (adjusted for age, PSA) association of suspicious DRE with csPCa (subHR 2.21, 95%CI 1.99-2.44), PCa-specific mortality (HR 2.54, 95%CI 1.41-4.58) association of abnormal PSA with csPCa (HR 5.48, 95%CI 5.05-5.96), PCa-specific mortality (HR 5.23, 95%CI 3.08-8.88)	Studientyp - prospective study (retro.analysis?) Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nein/n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - nein/n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (vorhanden)	2+
Cui T. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. Curr Med Res Opin	population cohort (screening arm of PLCO trial) n = 35,873 receiving DRE and PSA within first 3y  study duration 1993-2001	digital rectal examination (annually for 4y); PSA testing (annually for 6y)	screening arm of the PLCO cancer screening trial who underwent digital rectal examination screening  abnormal PSA: $\leq 4$ ng/ml  In the screening arm	isolated DRE: 7.5% tests suspicious; following bx (in 21.6% of abnormal screens) detected PCa in 30.4% (of those with bx) / csPCa in 15.6% isolated PSA: 8.1% tests abnormal; following bx (in 32.6% of abnormal screens) detected PCa in 38.5% (of those with bx) / csPCa in 19.9%  PSA vs. DRE:	Studientyp - prospective study (retro.analysis?) Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - nein ausbalanciert zwischen den Gruppen? - unklar/n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen	2+

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
2016			of the PLCO, 38,340 men received annual PSA and DRE examinations for the first 3 years.	<p>detection of csPCa based on abnormal PSA: 680 cases, vs. 317 DRE; 69% of suspicious DRE also had abnormal PSA</p> <p>1 case of csPCa in 4.4 biopsied for isolated abnormal PSA</p> <p>1 case of csPCa in 6 biopsied for isolated abnormal DRE</p> <p>discordant abnormal DRE (normal PSA): 24 cases of csPCa detected by DRE alone in 32,936 men (first year) - no. needed to DRE-screen for 1 case of csPCa missed by PSA: 1372</p>	<p>beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja</p> <p>ITT-Analyse? - n.a.</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)</p>	
<b>DRU analyses in ERSPC trial</b>						
Gosselaar C. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer--a study based on 8 years and three screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol 2009	n = 2218 men with benign bx result (because of PSA $\geq$ 3) at initial screening (either normal DRE (n=1756) or suspicious (n=462) DRE)  study duration 1993-2000	PSA test every 4y, DRE and bx in case of PSA $\geq$ 3 ng/ml	<p>screening arm of ERSPC Rotterdam cohort</p> <p>comparison of suspicious DRE group vs. normal DRE group (at first screening)</p> <p>inclusion criteria: 55-75y</p> <p>abnormal PSA: <math>\geq</math>3.0 ng/ml</p>	<p>detection of PCa at repeat screen: after 4y - 6% (27 cases) in those with suspicious initial DRE vs. 6% (103 cases) in those with normal initial DRE</p> <p>after 8y - 10% (45 cases; 3% csPCa) in those with suspicious initial DRE vs. 10% (167 cases; 2% csPCa) in those with normal initial DRE</p> <p>predictor analyses: suspicious DRE result at initial screening was not a significant predictor for detecting PC after 4y (OR=1.15, p=0.59) or 8y (OR=1.41, p=0.43)</p> <p>During 8y follow-up after initial cancer-negative biopsy, an initially suspicious DRE did not influence the chance for detection of cancer or significant cancer at later screens.</p>	<p>Studientyp - retrospective cohort analysis</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja</p> <p>ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nein</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja</p> <p>Statistische Methoden beschrieben? - ja</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja</p> <p>ITT-Analyse? - nein/n.a.</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)</p>	2+
Gosselaar C. The role of the digital rectal	n = 5040 men with biopsy for abnormal PSA (at	PSA test every 4y, DRE and bx in case of	screening arm of ERSPC Rotterdam cohort	<p>biopsies because of PSA &gt;3.0: 18.0% at screening 1, 17.7% at screening 2, 17.3% at screening 3</p>	<p>Studientyp - retrospective cohort analysis</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - nein</p>	2+

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol 2008	first, second or third screening)  study duration 1997-2006	PSA $\geq$ 3 ng/ml	inclusion criteria: 55-75y  abnormal PSA: $\geq$ 3.0 ng/ml	detection of PCa (% of all with PSA test): 5.3% at screening 1, 3.5% at screening 2, 3.3% at screening 3  abnormal DRE (% of those biopsied): 26.3% at screening 1, 21.6% at screening 2, 28.2% at screening 3  predictive value of abnormal DRE (vs normal DRE) for PCa detection: 48.6% vs. 22.4% at screening 1, 29.9% vs. 17.1% at screening 2, 21.2% vs. 18.2% at screening 3  tumor characteristics (PCa palpable on DRE): organ-confined: 71% at screening 1, 92% at screening 2, 93% at screening 3 potentially aggressive (GSC >7): significantly more often detected in those with abnormal DRE - 71% vs. 29% at screening 1, 68.8% vs. 31.2% at screening 2, 85.7% vs. 14.3% at screening 3	ausbalanciert zwischen den Gruppen? - unklar/n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - nein/n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	
<b>DRU analyses in other cohorts</b>						
Belbase NP. Prostate cancer screening in a healthy population cohort in eastern Nepal: an explanatory trial study. Asian Pac J Cancer Prev 2013	healthy population cohort: men >50y (mean: 63.6 $\pm$ 9.8y) n=1521 (1510 analyzed)  study duration 2010-2011	digital rectal examination; PSA testing  biopsy in all with abnormal DRE, PSA, or both [number of bx cores: n.r.]	prospective cohort study  inclusion criteria: >50y  PSA cutoff: 4 ng/ml	abnormal DRE: in 1.72% (n=26) of participants abnormal PSA: in 3.8% (n=58) of participants  sensitivity of PSA >4 ng/ml in detecting PCa: 100% positive predictive value for serum PSA: 18.96% of the 11 detected PCa, 10 had PSA >10 ng/ml  sensitivity of DRE in detecting PCa: 90.9%   specificity: 65.95% positive predictive value: 38.46%  sensitivity of DRE in combination with PSA: 100%	Studientyp - prospective cohort study Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - (ja) ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - nein/n.a.	2(+/-)

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
				positive predictive value for the combination: 42%  overall cancer detection rate: 0.73% cancers detected were locally advanced	Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - unklar (vmtl. keine)	
Rabah DM. Prostate cancer screening in a Saudi population: an explanatory trial study. Prostate Cancer Prostatic Dis 2010	population cohort (all men presenting at outpatient clinics invited) n=2100  study duration 2008	digital rectal examination; PSA testing  TRUS-BGx (8 cores) in all with abnormal DRE or PSA	inclusion criteria: >50y (>40 if at risk)  abnormal PSA: ≥4 ng/ml (>2 ng/ml if on 5a-RI)	abnormal DRE: 5% (n=105) elevated PSA: 10.6% (n=223) both abnormal DRE and PSA: 2.4% (n=51)  biopsy because of abnormal finding: 132 (223 referred, 91 refused) - positive PCa findings in 52 subjects (2.5% of entire cohort, 39.3% of those undergoing bx) cancers detected: 17.3% Gleason 8-10; 26.9% metastatic, 21.1% locally advanced, 52% organ confined	Studientyp - prospective cohort study Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - nein/n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	2(+/-)

### 3.1.6. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
Schröder 2012 [43] (RCT)	N = 162,388 Age: 55-69 y	screening (N=72,891) vs. control (n=89,352)	Primary endpoint: prostate cancer mortality  Pre-specified intermediate outcome measures:  1. The value of screening tests  2. Complications of the screening procedure  3. Progression free (tumor free) survival  4. Survival free of metastasis  5. Serious side effects of the screening procedure and of treatment  6. Quality of Life	Prostate cancer mortality:  Screening group: 0.4% (n=299) vs.  Control group: 0.5% (n=462)  per person years:  Screening group: 0.39 per 1000 person years  Control group: 0.50 per 1000 person years  Rate ratio: 0.79 (95% CI: 0.68-0.91, p=0.001)  Mortality (based on data from registries)  Screening group: 19.1% (n=13,917) vs.  Control group: 19.3% (n=17,256)  per patient years	Pre-specified subgroup (core group: 55-69 years)  Screening interval: 4 years (in Sweden 2 years); median screening interval: 4.02 years  86% of men in the screening group with a positive test underwent prostate biopsy  Median duration of follow-up: 10.5 and 11.0 years, respectively  Relative risk reduction during years 10 and 11: 38%  After correction for selection bias and noncompliance: adjusted rate ratio for PCA mortality: 0.71 (95% CI: 0.58-0.86)  Differences in protocol between different study sites (countries), e.g. median age at conclusion Sweden: 57, NL: 64)  39.7% (n=3313) of all detected PCA in screening group detected between screenings or in unscreened subjects  PSA of 3.0 ng per ml was an indication for biopsy in most centers	1+

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>Screening group: 18.2 per 1000 person years vs.</p> <p>Control group: 18.5 per 1000 person years</p> <p>Rate ratio: 0.99 (95% CI: 0.97-1.01)</p> <p>Prostate cancer cases:</p> <p>Screening group: 9.6% (n=6963) vs.</p> <p>Control group: 6.0% (n=5396)</p> <p>per patient years:</p> <p>Screening group: 9.66 per 1000 person years vs.</p> <p>Control group: 5.95 per 1000 person years</p> <p>Rate ratio: 1.63 (95% CI: 1.57-1.69)</p>	<p>differences in randomization procedures at different study sites: population based effectiveness study (consent after randomization) vs. efficacy studies (consent before randomization)</p> <p>No data about screenings before study onset</p> <p>All cause mortality not prespecified as endpoint of the study</p> <p>Actualization of earlier publication see Evidenztabelle der S3 Leitlinie Prostatkarzinom</p>	
van Leeuwen	Gothenburg, intervention group: n= 4202 and	2-year screening	Proportional (low risk/advanced) cancer	2-year screening (Gothenburg) vs. 4-year	Two centers from ERSPC study (Gothenburg,	1-



Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
2012 [44]  (subgroup analysis RCT)	Rotterdam intervention group: n=13301  55-64 y	(Gothenburg) vs. 4-year screening (Rotterdam)	incidence: ratio of observed number of (low risk/advanced) cancer to expected number of (advanced) cancers based on the control arm	screening (Rotterdam)  Low Risk PCA: RR 9.44 (95% CI 6.25-14.26) vs. RR 6.47 (95% CI 5.05- 8.27)  Advanced PCA: RR 0.40 (95% CI 0.22-0.71) vs. RR 0.69 (95% CI 0.50- 0.96)  Total PCA: RR 3.64 (95% CI 2.92-4.53) vs. RR 3.08 (95% CI 2.67-3.55)  RR (2 year (Gothenburg) vs. 4 year (Rotterdam):  Low-risk PCA incidence: 1.46 (95% CI 1.25-1.71, p<0.001)  Advanced risk PCA incidence: 0.57 (95% CI 0.33-0.99, p=0.048)  Total PCA incidence: 1.18 (95% CI: 1.04-	Sweden, Rotterdam, Netherlands)  Subgroup analyses of Schröder et al NEJM 2009 (no data regarding pre-specified study design found)  Different screening tests: Rotterdam: combination of TRUS, DRE and PSA, Gothenburg: only PSA  Gothenburg: population-based effectiveness study (consent after randomization), Rotterdam: efficacy study (consent before randomization).  RR for PCA detection at first screening is different between Gothenburg and Rotterdam  Follow-up Rotterdam 8 years vs. Gothenburg 10 years.  Assumption that contamination by PSA testing in control population and before randomization was assumed to be similar  Several side studies were conducted (see Bul et al) in Rotterdam → detected patients were considered as screen detected.  PCA in men who refused a scheduled screening or a biopsy were not considered as	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				1.33, p=0.009)	interval cancers.	
Bul 2011 [45]  (subgroup analysis RCT)	Subgroup of ERSPC Rotterdam  Men with PSA<3ng/ml at initial screening including men with biopsy, excluding men with detected PCA (n=15758)	PSA<1 (n=7126) vs.  PSA 1-1.9 (n=6156) vs.  PSA: 2-2.9 (n=2476)	Overall mortality  (HR adjusted for age & comorbidity)  PCA-mortality  (HR adjusted for age & comorbidity)  PCA detected  (HR adjusted for age & comorbidity)	Overall mortality:  PSA<1: n=1560 (22%)  PSA 1-1.9: n=1365 (22%)  PSA: 2-2.9: n=610 (25%)  PSA 1-1.9 vs. PSA<1  (HR: 0.9 (0.9-1.0), p=0.026)  PSA 2-2.9 vs. PSA<1  (HR: 0.9 (0.8-1.0), p=0.068)  PCA mortality:  PSA<1: n=3 (<0.1%)  PSA 1-1.9: n=11 (0.2%)  PSA: 2-2.9: n=9 (0.4%)  PSA 1-1.9 vs. PSA<1  (HR: 4.0 (1.1-14.2),	Additionally to the PSA screenings side studies were conducted (PSA doubling time, PSA velocity etc.); detected patients were considered as screen detected.  Aggressive PCA were more often interval detected  Exploratory post-hoc subgroup analysis  Median baseline PSA for patients who developed PCA: 1.8 vs. patients who did not 1.0  PCA mortality rates (%) calculated from data presented in study; related to whole group	1-

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>p=0.035)</p> <p>PSA 2-2.9 vs. PSA&lt;1 (HR: 7.6 (2.0-28.3), p=0.003)</p> <p>PCA detected</p> <p>PSA&lt;1: n=129 (1.8%)</p> <p>PSA: 1-1.9: n=415 (6.7%)</p> <p>PSA: 2-2.9: n=371 (15%)</p> <p>PSA 1-1.9 vs. PSA&lt;1 (HR: 4.0 (3.3-4.9), p&lt;0.001)</p> <p>PSA 2-2.9 vs. PSA&lt;1 (HR: 10.3 (8.4-12.5), p&lt;0.001)</p>		
Kipeläinen 2013 [46]	Finnish population of the ERSPC study  80,144 men (31,866	Screening (PSA) vs. control (1:1.5)	PCA-related mortality (as described in ERSPC)	All-cause mortality  Screening: n=6,618 (cumulative mortality:	Cut-off level for diagnostic examination including DER, TRUS, biopsy: 4.0 ng/ml  PSA: 3-3.9 → DRE or free/total PSA ratio→ if	1+

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
(RCT)	<p>screening group, 48,278 control group)</p> <p>Aged 55, 59, 63, 67 at entry</p> <p>Exclusion:</p> <p>Previous PCA diagnosis</p>			<p>20.8%)</p> <p>Control: 10,079 (cumulative mortality: 20.9%)</p> <p>PCA-related mortality</p> <p>Screening: n=149 (cumulative mortality: 0.47%)</p> <p>Control: n=266 (cumulative mortality: 0.55%)</p> <p>(HR: 0.85 (95% CI 0.69- 1.04, p=0.10)</p> <p>NNI: 1199</p> <p>NNdetected PSA: 25</p> <p>PCA detected</p> <p>Screening: n=2883, cumulative incidence: 9.0%</p> <p>Control: n=3337, cumulative incidence:</p>	<p>suspicious: further diagnostic examination</p> <p>Screening every 4 years</p> <p>No screening if age&gt;71</p> <p>Outcomes detected from cancer registry/death registry</p> <p>Causes of death reviewed by committee</p> <p>Age distribution at baseline similar between control and screening</p> <p>Median follow-up time: 12.0 years</p> <p>75% of screening group attended screening at least once</p> <p>222 interval cancers in the screening group (14.4 % at high risk)</p> <p>Men in screening group were more likely treated with radical prostatectomy for moderate to high-risk PCA than men in control group.</p> <p>Significant differences in PCA mortality between patients who attended at least once to the screening and Control)</p>	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				6.9%  (HR=1.34, 95% CI 1.27-1.40, p>0001)	Roughly 30% over-diagnosis (estimated)  Contamination not estimated (% of T1c PCA were similar for Netherlands, Sweden, Finland)	
Andriole 2012 [47]  (RCT)  PLCO	76,685 men (screening: 38,340, control 38,345)  Age: 55-74  Exclusion criteria (selection):  Treatment for cancer  Previous surgical removal of prostate, lung, colon  Use of finasterid in previous 6 months  More than 1 PSA blood test in previous 3 years	Screening (PSA and DRE) vs. control	Primary endpoint:  Death from PCA  Secondary endpoint:  PCA incidence	Death from PCA:  Screening: n=158 (0.4%) vs. control: n=145 (0.4%)  cumulative incidence: screening 3.7 vs. control 3.4 per 10000 person years: RR: 1.09 (95% CI 0.87-1.36)  PCA  Screening: n=4250 (11%) vs. control: n=3815 (10%)  cumulative incidence: screening 108.4 vs. control 97.1 per 10000 person years: RR: 1.12 (95% CI 1.07-1.17)	Cut-off for biopsy: PSA>4 or suspicious DRE  Annual PSQA screening for 6 years, annual DRE for 4 years  Follow-up: 13 years from trial entry; vital status for 92% of men known at year 10, for 57% of men at year 13  Diagnosed cancers, deaths and causes of deaths were ascertained by annual follow-up questionnaire and periodic linkage to the National Death Index  Contamination: 45% of participants had at least one PSA test in the 3 years preceding randomization; 52% of control arm with PSA screening.  Actualization of earlier publication see Evidenztabellen der S3 Leitlinie Prostatkarzinom	1+

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
Sandblom 2011 [48]  (RCT)	N = 9,026 (1:6), screening (n=1,494), vs. control n=7,532  Men, aged: 50-69  Population based study (every 6th men aged 50-69 was invited for screening)	Screening every 3 years vs. no screening	Detected PCA  (PCA-)Mortality rates in patients with PCA	PCA:  Screening 5.7% (n=85) vs. Control 3.9% (n=292)  Prostate cancer specific survival (only patients with diagnosed PCA):  Screening: n=30 (35%, 30/85)  Control: n=130 (45% (130/292)  (RR: 1.16 (95% CI 0.78- 1.73)  Overall Mortality (only patients with PCA)  Screening: n=69 (81%, 69/85)  Control: n=252 (86%, 252/292)	Male population of Norrköping (complete cohort)  1st, 2nd screening: DRE; 3rd, 4th screening: DRE+PSA (cut-off 4)  4th screening: only man <69 years (n=606)  78% of men in screening group participated in 1st screening, 70% in 2nd, 74% in 3rd, 74% in 4th  Median follow-up time: 75 months  Data on tumor stage, grade, treatment, mortality from registries  Cancers detected at screening: n=43, Interval cancers: n=42  Mortality data only reported for patients with PCA  No information regarding randomization procedure, no blinding  Authors expect little contamination as PSA screening rate in Sweden used to be low  Already considered for last update (see Evidenztabellen der S3 Leitlinie	1+

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
					Prostatkarzinom)	
Lilja 2011 [49]  (prospective cohort: nested case-control study)	21,277 men  Age 33-50  (representing 74% of all men living in Malmö)	1-3 controls (men without PCA) per matched cases (men with PCA)		Among patients aged 44-50 at baseline: 95% of PCA were diagnosed after age 60  Men aged 44-50:  Low risk (1-5%) for PSA < 0.5  Average risk (8-15%) for PSA 0.75-1.25  Higher risk (17-20%) for PSA>1.50	Median time between baseline and PCA diagnosis: 23 years  No data on morbidity or mortality, PSA screening more common in Sweden, some cases detected due to PSA screening.  Already considered for last update (see Evidenztabellen der S3 Leitlinie Prostatkarzinom)	3
Gulati 2013 [50]  (modeling study)	US cohort  modeling study  Model assumption: without screening: risk for PCA death 2.86%;  Comparison of 35 screening strategies (with the reference strategy)	Reference strategy: annual screening, men aged 50-74, PSA cut-off for biopsy 4.  Comparison strategy: Biennial	PCA death  PCA detected  Overdiagnosis	Reference strategy:  PCA detected: 15.3%  risk for PCA death: 2.15%  risk of overdiagnosis 3.3%  Comparison strategy:	Data input only partly described, definitions and/or criteria used only partly described  Focus on US situation  Varying ages to start and stop screening has a substantial effect on lives saved and overdiagnosis  Authors report results for all 35 different strategies; here details for strategy 22 are	3

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	based on:  screening interval (mainly biennial and annual)  PSA level (velocity)  Age	screening (quinquennial if PSA level < median for 10- year age group), men aged 45-74, PSA cut-off for biopsy 4.		PCA detected: 14.4%  risk for PCA death: 2.27%  risk of overdiagnosis 2.4%	reported.	



### 3.1.7. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 (inklusive Andriole et al. 2009 und Schröder et al. 2009)

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Hugosson et al. 2010 [51]	19904 (9952 in Screeninggruppe, davon 2374 die nicht an Screening teilgenommen haben),  Alter : 50-64, Median 56, urbane Bevölkerung (Göteborg), kein PCa bei Screening	Screeningprogramm mit Einladung alle 2 Jahre bis zur oberen Altersgrenze Median 69 Jahre (67-71), bei auffälligen PSA-Werte (3,0 ng/ml bis 1998, 2,9 ng/ml bis 2004, 2,5 ng/ml ab 2005, DRU, TRUS und Biopsie, keine weiteren Therapievorgaben, Follow-up nach Screening : 14 Jahre (von 78% der Teilnehmer erreicht), Follow up nach Diagnose : 6,7 (Screening) bzw 4,3 Jahre (Kontrolle)	Keine Einladung zum Screening, Normalversorgung	prostatakrebspezifische Mortalität (primärer Endpunkt)  kumulative Prostatakarzinominzidenz  Anteil Screeningteilnehmer  Gesamtüberleben	Intention to Screen : Rate ratio 0,56 (95% KI 0,39-0,82, p = 0,002), Absolute Risikoreduktion : 78 vs. 44 Todesfälle ; 0,4% (95% KI 0,17-0,64) ; 0,5 % vs. 0,9 % ; Number needed to Screen : 293 (95% KI 177-799), Number needed to Diagnose : 12  Nur Screening Teilnehmer : Rate ratio 0,44 (95% KI 0,28-0,68, p = 0,002),  12,7% vs. 8,2 % (Hazard Ratio 1,64, 95%KI 1,5-1,8, p<0,0001)  76% Teilnehmerate  kein Effekt auf Gesamtüberleben (1982 vs. 1981 Todesfälle)	Signifikant weniger Patienten mit fortgeschrittenem PCa (PSA > 100 ng/ml oder M1) in Screening Gruppe  Autoren erklären Effekt auf prostatakrebspezifische Mortalität angesichts anderer negativer Studien mit : Jüngerer Alter der Teilnehmer, niedrigerer PSA Grenzwert, kürzeres Intervall (2 Jahre), weniger Kontamination in der Kontrollgruppe, längeres Follow up, insgesamt höheres Erkrankungsrisiko u.a. wegen geringem PSA-Testen vor der Studie  Keine Hinweise auf Bias durch Behandlungsunterschiede, Keine genauen Daten zu Kontamination der Kontrollgruppe  Erfolg der Randomisierung nicht dokumentiert, keine Verblindung der Untersucher,  Erst- und Letztautor mit	1+

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-niveau SIGN
						Interessenkonflikten (finanzielle Beziehungen zu GlaxoSmithKline, Patent an freiem PSA Test)	
Sandblom et al. 2011 [52], RCT  Publikation aktualisiert ältere Auswertungen der Population [53; 54].	n = 9026 (davon 1494 in Screeninggruppe und 7532 als Kontrollgruppe), Alter : 50-69 bei Beginn der Studie, alle Männer in Norrköping (Schweden)	Screening Programm mit Einladung alle 3 Jahre, 1987-1996,  bis 1993 Screening mit DRU, ab 1993 DRU+PSA (Grenzwert 4 µg/L)  Follow-up : Median 75 Monate 6,2 Jahre	Keine Einladung zum Screening, Normalversorgung	prostatakrebspezifische Mortalität (primärer Endpunkt)  Beteiligung  PCa-Diagnosen  Gesamtüberleben  Stadienverteilung	35% der Pat. mit Diagnose (Screening) vs. 45% der Pat. mit Diagnose (Kontrolle), nicht signifikant ; risk ratio 1,16 (95% KI 0,78-1,73)  Beteiligung : 70-78% in den vier Screeningrunden  PCa-Diagnosen : 5,7% (Screening) vs. 3,9 %  Gesamtüberleben : 9% der Pat. mit Diagnose (Screening) vs. 4%, nicht signifikant  Stadienverteilung : signifikant häufiger lokal begrenzte Tumore bei Screening (56,5% vs. 26,7%)	Keine Hinweis, das frühere Auswertungen (interim Analysen) statistisch berücksichtigt werden  Gesamtpopulation einer Region erfasst, keine Ausschlussgründe außer Alter, wenig drop out und loss to follow up, keine Hinweise auf Bias durch Behandlungsgunterschiede  Erfolg der Randomisierung nicht dokumentiert, Verblindung nicht adressiert  Keine konkreten Angaben zur Kontamination in der Kontrollgruppe, Autoren vermuten geringe Kontamination	1+
Labrie et al. 2004 [55], RCT, monozentrisch, frühere	n = 46486 (davon 31133 in Screeninggruppe) Alter : 45-80 Jahre  Randomisierung	PSA Test + DRU, Grenzwert : 3,0 ng/ml, bei Auffälligkeit TRUS und Biopsie, bei späteren	Keine Einladung zum Screening, Normalversorgung	prostatakrebspezifische Mortalität (primärer Endpunkt)  Beteiligung	keine Angaben zur Intention to Screen Auswertung, Vergleich der Personen mit Screening vs. Personen ohne Screening aus beiden randomisierten Gruppen : relative risk 0,36 (95% KI 0,19-0,65),	Keine Angaben zur Intention to Screen Analyse, stattdessen werden tatsächlich gescreente und nicht gescreente verglichen.  Strukturgleichheit der	1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Publikationen zur Studie [56 ; 57]	stratifiziert nach Alter und Region, Ausschluß wenn Patient bereits PCa hat oder bereits PSA getestet wurde oder Überweisung zur Klinik hatte.	Screeningterminen nur PSA Test  Beginn November 1988, Follow-up : 11 Jahre (Daten bis 1999)			p<0,0002  Beteiligung an Screening ca. 24%,  Kontamination in Kontrollgruppe 7,3%	verglichenen Gruppen nicht gewährleistet, da Auswertung nicht Intention to screen.  Es fehlen Angaben zur Stadienverteilung und Therapie der nicht gescreenten Personen,  Kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Alterskohorten, jedoch Hinweis auf Alter als Prädiktor der Prostataspezifischen Mortalität  Keine Angaben zu Verblindung der Auswerter  Keine Aussagen zu Gesamt mortalität, keine Angaben zur Erhebung des primären Endpunkts (Validität)	

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-niveau SIGN
Andriole 2009 [58], RCT (PLCO Trial), multizentrisch USA	n = 76693 (davon 38343 in Screening Gruppe)  Alter: 55-74 Jahre  Screening von 1993-2001	Screening PSA und DRU, 1x im Jahr, Grenzwert: 4,0 ng/ml  Follow-up: 67% der Patienten mit 10 Jahren Nachbeobachtung, 98 % mit > 7 Jahren. Medianes Follow-up: 11,5 Jahre,	Keine Einladung zum Screening, Normalversorgung, n = 38350,  Kontamination : PSA-Test (52 % im sechsten Jahr), DRU (41-46 %)	prostatakrebspezifische Mortalität (primärer Endpunkt)  Inzidenz  Staging  Gesamtüberleben  Screening Nebenwirkungen	85% compliance für PSA-Screening, 865 compliance für DRU  PCa-spez. Todesfälle nach 10 Jahren n=92 in Screening-Gruppe vs. n=82 in Kontroll-Gruppe; Rate ratio 1,11 [95% CI 0,83-1,50]  Inzidenz Todesfälle  2/10.000 Personenjahre (50 Todesfälle) in Screening-Gruppe vs. 1,7/10.000 Personenjahre (44 Todesfälle) in Kontroll-Gruppe; Rate ratio 1,13 [95% CI 0,75-1,70]  Inzidenz von PCa: nach 7 Jahren Follow-up 116/ 10.000 Personenjahre (2820 PCa-Fälle) in Screening-Gruppe vs. 95/10.000 Personenjahre (2322 PCa-Fälle) in Kontroll-Gruppe; Rate ratio 1,22, [95% CI 1,16-1,29]. Auch nach 10 Jahren Follow-up besteht der Effekt.  Diagnosestellung meist in Stadium II, mehr Patienten in Kontrollgruppe mit Stadium IV (1,0% vs. 2,7%) und Gleason 8-10 (6,5 % vs. 11,5 %)	Follow-up komplett für 67% der Patienten.  Weites Konfidenzintervall, d.h. als tatsächlicher Effekt ist sowohl möglicher Nutzen aber auch Schaden möglich  Trend zu mehr Todesfällen bei Pat. mit Prostatakrebs (312 vs. 225) aufgrund anderer Ursachen in Screening Gruppe, möglicherweise wegen Überdiagnosen  Erklärungen der Autoren für fehlenden Effekte (Diagnose, Mortalität): 1) PSA Grenzwert zu hoch (weniger Diagnosen als in ERSPC, 2.) Kontamination der Kontrollgruppe (kleinerer Effekt des Screenings), nicht groß genug um nicht zumindest Diagnosen und Stadien zu beeinflussen, 3.) Großer Teil der gesamten Population (44%) hatte vorher PSA Test (niedrigere Prävalenz und Sterblichkeit), 4.) Therapiefortschritte reduzieren prostatakrebspezifische	1+

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					Kein Effekt  Blutungen und Schmerzen nach DRU: 0,3/10000 Screenings; Komplikationen nach PSA Test: 26,2/10000 (davon Ohnmacht: 3/10000), Komplikationen der Diagnostik (Infektionen, Blutungen etc.) bei Auffälligkeit: 68/10000 Screenings	Sterblichkeit insgesamt  5 Autoren mit finanziellen Interessenkonflikten,  Keine Angaben zu Powerkalkulation in Publikation	
Schröder et al. 2009 [59], RCT (ERSPC), multizentrisch, Europa (Finnland, Schweden, Italien, Niederlan	n = 162.243  Alter: 55-69 (in einigen Zentren auch Altergruppen 50-74 eingeschlossen, diese wurden nicht ausgewertet) Jahre	Einladung zum PSA- Screening, n=72.952, 87% alle 4 Jahre, Schweden alle 2 Jahre, Belgien 7 Jahre, Grenzwerte national verschieden (3,0-4,0 ng/ml), in einigen Zentren einige Jahre mit	Keine Einladung zum Screening, Normalversorgung, n=89.435	prostatakrebspezifische Mortalität (primärer Endpunkt)  Beteiligung  PCa Diagnosen  Falsch positive PSA-Tests  Gesamtüberleben	241 PCa-spez. Todesfälle in Screening-Gruppe vs. 326 PCa-spez. Todesfälle in Kontrollgruppe, adjustierte Anzahl von Todesfällen (adjusted rate ratio for death) in Screening-Gruppe 0,80 ([95% CI 0,65- 0,98], p=0,01), absoluter Risikounterschied 0,71 Tode/1000 Männern; Number needed to screen = 1.410 (müssten gescreent werden) und Number needed to Diagnose/treat = 48 (PCa-Fälle die	Geringe Unterschiede der Therapien zwischen Screeninggruppe und Kontrollgruppe (Daten nicht dokumentiert),  Todesursachen verblindet erhoben  Keine Hinweise auf Heterogenität bzgl. Alterskohorten und Länder  Randomisierungsprozeduren	1+

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-niveau SIGN
de, Belgien, Schweiz, Spanien)		DRU und TRUS, medianes Follow up: 9 Jahre			zusätzlich therapiert werden müssten) um einen Tod durch PCa zu verhindern.  82,2% in Screeninggruppe mit - mind. 1 PSA-Messung  5.990 (8,2%) PCa-Fälle in Screening-Gruppe vs. 4.307 (4,8%) PCa-Fälle in Kontrollgruppe entdeckt; positiver prädiktiver Wert 24,1% (18,6-29,6)  75,9 %  keine signifikanten Unterschiede	ungenau beschrieben. Erfolg der Randomisierung nur durch Vergleich des Alters erfolgt.  Auswertung nur für Altersgruppe 55-69 erfolgt - ohne Begründung, ältere und jüngere Kohorten (50-55 und 69-74) zeigen höheres Risiko in Screeninggruppe. Auswertung mit diesen Populationen zeigt KI bis 1.00  Keine Angaben zur Kontamination in der Kontrollgruppe	
Vickers et al, 2010  « nested » prospektive  Fall-Kontroll-Studie	101 Pat. Mit Pca von 126 (80%) aus einer prospektiven Kohorte mit 1167 Männern, alle geboren 1921	PSA-Wert-Messung 1981  Follow up 25J	Keine	Korrelation PSA-Wert mit 60J mit Risiko an einem PCa zu versterben, bzw. zu erkranken	Auswertung von 80% der Betroffenen, 1:3 gematcht Kranke und Gesunde  Mediane Zeit bis Diagnose 15,3J  Stat. sign Assoziation zwischen PSA-Wert mit 60J und Risiko an metastasiertem PCa zu erkranken (AUC 0,86 95%KO 0,79-0,92 p<0,01)oder an PCa zu versterben (AUC 0,90 , 95%KI 0,84-0,96 p<0,001).  90% Patienten mit PCA hatten PSA	Kaum Kontamination durch Screening „natural course“  Noch besserer Grenzwert: 0,65ng/ml-???  Hier nur 7% mit PCa, keiner mit Metastasen, kein PCa-Todesfall	2+

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-niveau SIGN
					<p>mind. 2ng/ml</p> <p>Median war PSA 1 ng/ml: darunter geringes Risiko, an PCa zu erkranken (19% n=24/101) 7% mit Metastasen (n=3) insgesamt 42 mit Metastasen 1 Todesfall (insgesamt 34 Todesfälle)</p>		
Lilja et al. 2011 [60], in Kohortenstudie eingebettete Fall-Kontrollstudie	1312 mit PCa vs 3728 gesunden Männern aus Kohorte von insgesamt 21277 Männern Alter: 33-50 Jahre	Median 23 Jahre	Keine (Fall-Kontrollstudie)	Korrelation zwischen PSA-Wert bei Erstuntersuchung mit Risiko für Prostatakarzinom in der Nachbeobachtung	<p>Risiko für alle PCa korreliert mit Ausgangs-PSA Wert (AUC 0,719, 95 % KI 0,70 – 0,74)</p> <p>Giltr auch für ‚tastbare PCa‘ (AUC 0,723, 95 % KI 0,70 – 0,75)</p> <p>und ‚fortgeschrittene PCa‘ (AUC 0,751, 95 % KI 0,72 – 0,78)</p> <p>Für die Gruppe der 44-50 Jährigen errechen die Autoren die folgenden PSA-abhängigen Risiken:</p> <p>PSA relatives Risiko (KI) absolutes Risiko (KI) 1,46 18 (17-20) 6,1 (5,5-6,8)</p> <p>1,07 14 (13-14) 4,2 (3,8-4,5)</p>	Die Autoren schlagen aufgrund ihrer Ergebnisse vor, die Screeningintervalle bei geringen PSA Ausgangswerten zu erweitern z.B. bei geringen Werten 4 Jahre statt 1-2 Jahre.	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse			Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					0,95	12 (12-13)	3,6 (3,3-3,9)		
					0,83	11 (10-11)	3,0 (2,7-3,3)		
					0,63	7,7 (6,9-8,4)	2,1 (1,8-2,4)		
					0,42	4,7 (3,7-5,5)	1,2 (0,8-1,6)		
					0,28	2,5 (1,2-3,7)	0,6 (0,2-1,1)		

DRU = digital-rektale Untersuchung, ERSPC = European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, KI = Konfidenzintervall, PCa = Prostatakarzinom, PLCO = Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (Cancer Screening Trial), PSA = prostataspezifisches Antigen, RCT = randomisierte kontrollierte Studie, TRUS = transrektaler Ultraschall



### 3.1.8. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention/Risikofaktor	Vergleichsintervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Auvinen 2004 [61]	prospektive Kohorte	20.790 (gescreente, 48.458 Kontrollen)	55-67 J, randomisiert in Finnland	PSA-Screening; bei $\geq 4$ ng/ml oder auffälliger DRU oder fPSA bei 3,0-3,9 Biopsie, Screening-Intervall.	Keine	4 J	Sensitivität (Vergleich Intervallkarzinome mit erwarteter Zahl in Kontrollarm), Zahl von Intervall-PCas.	513 PCas in 1823 Männern mit PSA $\geq 4$ ng/ml = PPW 28%. 140 PCas in 1071 Männern mit PSA 3,0-3,9+auffälliger DRU/fPSA = PPW 14%. Sensitivität für PSA $< 3$ ng/ml = 0,89; Sensitivität für PSA $< 4$ ng/ml +DRU/fPSA = 0,87 (d.h. 87-89% der Intervallkarzinome wurden durch PSA-Test erfasst).	Der PPW ist niedrig (nachberechnet), klinische Signifikanz der Befunde unklar.	2+
Candas 2000 [62]	prospektive Kohorte	7.195	45-80 J, randomisiert in Quebec (Canada).	Biopsie aller Patienten und Korrelation zwischen PSA und PCa-positiver Biopsie.		Jährliche Follow-ups bis zu 11 J	% detektierte PCas pro PSA-Schwellenwert.	Mit PSA-Schwellenwert von 3 ng/ml wurden 90% der Pca's diagnostiziert, mit DRU nur 24-40%. Unterhalb Schwellenwerts müssen 344 bzw. 1.919 erneute DRUs durchgeführt werden, um ein PCa zu finden.		2+
Carter 1992 [63]	Fall-Kontrollstudie	54	$> 60$ J; 16 Kontrollen, 20 BPH-Pat., 18 PCa-Pat.	PSA-Velocity in PCa-Pat.	PSA-Velocity in Kontrollen.	Median 14-17J	Vergleich PSA-Velocity.	Signifikanter Unterschied in PSA-Velocity zwischen Kontrollen und PCa-Patienten. ruierter Grenzwert von 0,75 ng/ml/J zeigte diagnost. Sensitivität/Spezifität ca. 5J	geringe Fallzahl, spärliche Pat.-Angaben, Alters-Differenz Kontrolle vs Fall.	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention/Risikofaktor	Vergleichsintervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								vor Diagnose von 72% und 90%.		
Carter 1997 (1. Teil der Studie) [64]	Querschnitt	389	RPE bei nicht palpablem (PSA-detektiertem) PCa	Verteilung von chirurgisch heilbaren („highly likely to be curable“: organbegrenzt oder Kapselinfiltration + Gleason <7+R0) und nicht kurablen PCas.  Verteilung von kleinen Tumoren („small cancers“: ≤0,5 cm <sup>3</sup> +ohne Gleason 4 oder 5).		-	% heilbarer Tumoren und kleiner Tumoren je nach prätherapeutischem PSA.	PSA    heilbar    kleine PCas ≤4        94%        69% 4,1 - ≤5    89%        33% >5        70%	Schlussfolgerung der Autoren: PSA-Schwelle von 4-5 erlaubt rechtzeitige und effektive (chirurg.) Intervention bei PCa.  Problem: kleine Fallzahlen.	2(+)
Carter 1997 (2. Teil der Studie) [64]	retrospektive Kohorte	312 (272+40)	40 Pat. mit PCa im Verlauf, 272 ohne.	Zahl der Patienten, die innerhalb von 2 bzw. 4 J eine PSA-Erhöhung entwickeln.		?(>4 J)	% PSA-Progression je nach initialem PSA	<u>Initiales PSA &lt;2:</u>  Progression auf Werte >5 in 0% der Fälle innerhalb von 2 oder 4 J.  Progression auf Werte von 4,1-5,0 in 0-4% der Fälle innerhalb von 2 J.  <u>Initiales PSA 2,1-3,0:</u>  Progression auf Werte von 4,1-5,0 in 27% der Fälle innerhalb von 2 J.	Schlussfolgerung der Autoren: Screeningintervall von 2 J für Pat. mit initialem PSA <2 ng/ml ist sicher.  Problem: kleine Fallzahlen.	2(+)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention/Risikofaktor	Vergleichsintervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<u>Initiales PSA 3,1-4,0:</u>  Progression auf Werte von 4,1-5,0 in 36% der Fälle innerhalb von 2 J.		
Määtänen 2007 [65]	Kohorte	20.794	55-67 J	Screening: PSA $\geq 4$ ng/ml oder 3,0-3,9+ pos. DRU oder auffälligem PSA.	-	-	Testgüteparameter, insbesondere Spezifität.	<u>Erste Screening-Runde:</u>  Sensitivität 92,4%  Spezifität 93,3%  PPW 27,2%  NPW 99,8%  <u>Zweite Screening-Runde:</u>  Sensitivität 92,8%  Spezifität 91,2%  PPW 27,0%  NPW 99,7%  Spezifität sinkt mit steigendem Alter (96,6% mit 55 J; 88,1% mit 67 J).		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention/Risikofaktor	Vergleichsintervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																		
McLernon 2006 [66]	retrospektive Kohorte	19.660	30-70+ J, opportunistisches Screening.	PSA-Screening.	-	10 J	Testgüteparameter, modelliert mit logistischer Regression für verschiedene PSA-Schwellenwerte und Altersgruppen.	<p>Sensitivitäts-Spezifitäts-paare sehr unterschiedlich nach Alter und Schwellenwert</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Schwellenwert</th> <th>Sens</th> <th>Spez</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 ng/ml</td> <td>98,1%</td> <td>52,5%</td> </tr> <tr> <td>3 ng/ml</td> <td>96,6%</td> <td>64,5%</td> </tr> <tr> <td>4 ng/ml</td> <td>96,1%</td> <td>71,1%</td> </tr> <tr> <td>10 ng/ml</td> <td></td> <td>86,1%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>88,1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die angegebenen Werte gelten für alle Altersgruppen; die Spezifität sinkt ab 60 J deutlich ab.</p>	Schwellenwert	Sens	Spez	2 ng/ml	98,1%	52,5%	3 ng/ml	96,6%	64,5%	4 ng/ml	96,1%	71,1%	10 ng/ml		86,1%			88,1%	Autoren schließen, dass sich kein fester Schwellenwert festlegen lässt und insbesondere bei Männern über 60 die Spezifität ein großes Problem darstellt.	2+
Schwellenwert	Sens	Spez																										
2 ng/ml	98,1%	52,5%																										
3 ng/ml	96,6%	64,5%																										
4 ng/ml	96,1%	71,1%																										
10 ng/ml		86,1%																										
		88,1%																										
Raaijmakers 2004 [67]	prospektive Kohorte	9.575	55-74 J	Vergleich initiales PSA, PSAV, PSADT in Patienten mit und ohne PCa 4 Jahre nach initialem Screening.		4 J	Prädiktiver Wert von PSA, PSAV, PSADT für PCa-positive Biopsie.	<p>Signifikante Unterschiede in PSAV u. PSADT:</p> <p>PCa innerhalb von 4 J: PSAV 0,62 ng/ml/J, PSADT 5,1 J.</p> <p>Neg. Biopsie innerhalb von 4 J: PSAV 0,46 ng/ml/J, PSADT 6,1 J.</p> <p>aber: Vorhersagekraft der Parameter für Biopsieergebnis</p>	--	2+																		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention/Risikofaktor	Vergleichsintervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								minimal.		
Roobol 2007 [68]	prospektive Kohorte	4.202+ 13.301	55-65 J	Screening-Intervall 2 J (Gothenburg).	Screening-Intervall 4 J (Rotterdam).	10 J	Inzidenz von Intervall-PCa.	10-Jahres-Inzidenz aller PCas 13,14% (2J-Intervall) vs. 8,41% (4J-Intervall); $p < 0,001$ .  Inzidenz aller Inverall-PCas.  0,74% (2J-Intervall) vs. 0,43% (4J-Intervall); $p = 0,51$ .  Inzidenz aggressiver Inverall-PCas.  0,12% (2J-Intervall) vs. 0,11% (4J-Intervall); $p = 0,72$ .	Kein signifikanter Unterschied zwischen 2 und 4 J Screening-Intervall.	2+
Roobol 2007 [69]	prospektive Kohorte	2.483	66,5J (Durchschnitt), PSA $\geq 4$ ng/ml, 40% schon einmal biopsiert (4 J zuvor).	Biopsie bei allen Männern, Korrelation von möglichen Einflussparametern PSA, PSAV, Prostatavolumen, DRU- und TRUS-Ergebnis mit Outcome .		4 J	PCa in der Biopsie.	Signifikante Prädiktoren für PCa in Biopsie bei Männern ohne vorherige Biopsie: PSA, DRU, TRUS, Prostata-Volumen.  Signifikante Prädiktoren für PCa in Biopsie bei Männern mit vorheriger Biopsie: Prostata-Volumen.  Starke Schwankungen bzgl. Aussagewert von TRUS und DRU zwischen Studienzentren.	Bei Männern mit vorheriger Biopsie hat selbst PSA keinen signifikanten Vorhersagewert für eine positive Biopsie!  Relativ kleine Patientenzahl.	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention/Risikofaktor	Vergleichsintervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)												
Schröder 2008 [70]	retrospektive Kohorte	5.771	55-77 J asympt. Pat. f. Screening	Korrelation zwischen PSA in Runde 1 und PSA in Runde 2 (4 J später) (Vgl. Carter 1997).		4 J	Häufigkeit von PSA $\geq$ 3 in 2. Runde.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>PSA1</th> <th>n</th> <th>PSA2<math>\geq</math>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 1,0 (0,9 %)</td> <td>2.622</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>1,0-1,9</td> <td>2.268</td> <td>211 (9,3%)</td> </tr> <tr> <td>2,0-2,0</td> <td>881</td> <td>428 (48,6)</td> </tr> </tbody> </table>	PSA1	n	PSA2 $\geq$ 3	< 1,0 (0,9 %)	2.622	23	1,0-1,9	2.268	211 (9,3%)	2,0-2,0	881	428 (48,6)	Ähnliche Daten wie Carter 1997.	2+
PSA1	n	PSA2 $\geq$ 3																				
< 1,0 (0,9 %)	2.622	23																				
1,0-1,9	2.268	211 (9,3%)																				
2,0-2,0	881	428 (48,6)																				

## 3.2. Thema Stanzbiopsie der Prostata

### 3.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
EAU 2007 [1]	<p>Ultrasound-guided transrectal 18G core biopsy has become the standard way to obtain material for histopathological examination. Multiple cores can be taken with a low risk of complications if antibiotic prophylaxis is used.</p> <p>Lesion-guided biopsies can be used in cases where there is a palpable nodule in combination with a high PSA-level.</p> <p>Recently, the standard way of obtaining sextant biopsies has been replaced by laterally directed sextant biopsies in order to optimize the CaP detection rate (35,36). Biopsy cores obtained this way include biopsies from the posterolateral aspect of the peripheral zone, which is the most common location for early CaP. The number of biopsies required for the optimal detection of CaP is controversial.</p> <p>If the first set of biopsies is negative, repeated biopsies can be recommended.</p> <p>In cases where high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) or atypical small acinar proliferation (ASAP) is present, as many as 50-100% of prostates harbour a concomitant cancer and re-biopsy is indicated.</p> <p>With an increasing number of men undergoing more extensive biopsies on possibly two or even more occasions, the need for analgesia has become more important in clinical practice. Of various methods examined, the use of a periprostatic injection with a local anaesthetic seems to combine best high-efficacy with easy application and low complication rates. Of 23 studies, 20 showed good efficacy when compared to placebo or intrarectal gel with local anaesthetic (level of evidence: 1a).</p>	-	-	<p>31,32</p> <p>-</p> <p>35,36</p> <p>43,44</p> <p>49-71</p>
NICE 2008 [32]	<p>To help men decide whether to have a prostate biopsy, healthcare professionals should discuss with them their prostate specific antigen (PSA) level, digital rectal examination (DRE) findings (including an estimate of prostate size) and comorbidities, together with their risk factors (including increasing age and black African and black Caribbean ethnicity) and any history of a previous negative prostate biopsy. The serum PSA level alone should not automatically lead to a prostate biopsy.</p> <p>Men and their partners or carers should be given information, support and adequate time to decide whether or not</p>	--	--	--

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
	<p>they wish to undergo prostate biopsy. The information should include an explanation of the risks (including the increased chance of having to live with the diagnosis of clinically insignificant prostate cancer) and benefits of prostate biopsy.</p> <p>If the clinical suspicion of prostate cancer is high, because of a high PSA value and evidence of bone metastases (identified by a positive isotope bone scan or sclerotic metastases on plain radiographs), prostate biopsy for histological confirmation should not be performed, unless this is required as part of a clinical trial.</p> <p>Healthcare professionals should carry out prostate biopsy following the procedure recommended in 'Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate' (PCRMP 2006).</p> <p>The results of all prostate biopsies should be reviewed by a urological cancer MDT. Men should only be re-biopsied following a negative biopsy after a multidisciplinary team (MDT) review of the risk characteristics including life expectancy, PSA, DRE and prostate volume.</p> <p>Men should decide whether or not to have a re-biopsy following a negative biopsy, having had the risks and benefits explained to them.</p>			
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p>Sextant biopsy of the peripheral zone overlooks 20-35% of prostate cancers in patients with PSA 4-10 ng/mL. Additional bilateral biopsy of the anterolateral peripheral zone increases the probability of detecting prostate cancer.</p> <p>If the first set of serial biopsies is negative in a patient with clinically suspected malignancy and PSA 4-10 ng/mL, subsequent biopsies will detect prostate cancer in 20-35% of cases.</p> <p>For patients diagnosed with high grade PIN (HGPIN) based on an initial cancer-negative biopsy series, the probability of detecting prostate cancer in subsequent biopsies does not appear to be as high as originally reported. There is evidence that multifocal HGPIN does confer an independently increased risk of finding prostate cancer in subsequent biopsies.</p> <p>The probability of finding prostate cancer in subsequent set of biopsies after a diagnosis of abnormalities 'suspicious of malignancy' is approximately 50%.</p>	A2	Level 2:	59  70; 118; 78; 94  91, 106  65, 117



Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
National Comprehensive Cancer Network 2007 [72]	<p>Initial and Repeat; Extended pattern biopsy (12 cores)</p> <p>Number of Cores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sextant (6) and</li> <li>• Lateral peripheral zone (6) and</li> <li>• Lesion-directed at palpable nodule or suspicious image.</li> </ul> <p>Transition zone biopsy is not supported in routine biopsy. However, the addition of a transition zone biopsy to an extended biopsy protocol may be considered in a repeat biopsy if PSA is persistently elevated.</p> <p>After 2 negative extended TRUS biopsies, prostate cancer is not commonly found at repeat biopsy.</p> <p>For high risk men with multiple negative biopsies, consideration can be given to a saturation biopsy strategy.</p> <p>Local anesthesia can decrease pain/discomfort associated with prostate biopsy.</p> <p>Follow-up for TRUS Biopsies:</p> <p>Cancer -&gt; treatment</p> <p>Atypia suspicious for cancer -&gt; extended pattern rebiopsy (within 3 mo) with increased sampling of ASAP site and adjacent areas. If no cancer found, close Follow-up with PSA and DRE.</p> <p>High-grade PIN -&gt; if initial sextant biopsy used, rebiopsy using extended pattern, if extended pattern used initially, immediate repeat biopsy is probably not necessary within the first year.</p> <p>Benign: Follow-up, based on DRE and PSA findings.</p>	2A	--	--

### 3.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur- belege
System. Review/M eta- analyse	Eichler 2006 [73]	87 Studien (7 RCTs) mit 20.698 Patienten aus systematischer Suche in Medline, Premedline, Cochrane Library, Embase, Biosis, Pascal, Lilacs u.a. bis Mai 2004.	PCa-Nachweis (Cancer Yield) bei erweiterten Biopsie-Protokollen im Vergleich zu Standard-Biopsie (systematic sextant biopsy protocol) = insg. 6 Zylinder bilateral aus MPZ* (=Zonen 2+4).	<p>18-22 Zylinder aus Zonen 1-5* (LPZ+MPZ+TZ+MLIPZ) ergeben 48% mehr PCa-Nachweise (signifikant).</p> <p>12 Zylinder aus Zonen 1 und 5, 2 und 4 (MPZ+LPZ) ergeben 31% mehr PCa-Nachweise (signifikant).</p> <p>10 Zylinder aus Zonen 1 und 5, 2 und 4 (MPZ+LPZ) ergeben 25% mehr PCa-Nachweise (signifikant).</p> <p>Die zusätzliche Entnahme von Zylindern aus TZ zu bereits durchgeführten MPZ+LPZ-Zylindern erbringt keinen signifikanten Mehr-Nachweis.</p> <p>In multivarianter Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied in PCa-Nachweis zwischen 18-22 Zylindern aus Zonen 1-5 oder 12 Zylindern aus MPZ+LPZ oder 10 Zylindern aus Zonen 1-5.</p> <p>Spärliche Ergebnisse zu Nebenwirkungen, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen Verfahren; schwere Komplikationen selten: Infektionen in 0-1,8%, schwere Blutungen 0-0,6%, keine Todesfälle.</p>	<p>Autoren empfehlen zur Erlangung eines höheren PCa-Nachweises entweder 12 Zylinder in MPZ+LPZ oder 10 Zylinder in MPZ+LPZ.</p> <p>Es wird jedoch auch die klinische Signifikanz eines höheren Nachweises und die Gefahr von Überdiagnose diskutiert.</p>	1++	18, 43-45, 52-60, 63,67, 70-76, 85-91
System. Review/M eta- analyse	Hergan 2007 [74]	14 RCTs aus systematischer Suche in Medline, Cochrane, Embase, Handsuche und AUA-Abstracts bis Oktober 2005).	Infiltrative periprostatistische Lokalanästhesie vs keine Lokalanästhesie; Studien zu lokalen Gels oder systemischer Analgesie/Anästhesie wurden ausge-	Durchschnittliche Differenz in Schmerz-Scores (VAS 0-10) von -1,05 (95%CI -1,40 bis -0,71 = signifikant) mit Lokalanästhesie vs ohne.	Methodisch einwandfreie Arbeit.	1++	7,8,10, 12-22

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur- belege
			schlossen.				
System. Review/M eta- analyse	Richman 2006 [75]	16 RCTs aus syste- matischer Suche in Pubmed bis August 2005.	Periprostaticher Block vs. keine Lokalanästhesie.	Durchschnittliche Differenz in Schmerz-Scores (VAS) in allen Studien von -1,66 (95%CI -2,03 bis -1,29 = signifikant) mit Lokalanästhesie vs ohne.  Durchschnittliche Differenz in Schmerz-Scores (VAS) nur in verblindeten Studien von -1,36 (95%CI -1,90 bis -0,82 = signifikant) mit Lokalanästhesie vs ohne.	11 Studien wurden auch in Review von Hergan et al. verwendet.	1++	5-20
System. Review/ Meta- analyse	Tiong 2007 [76]	25 RCTs aus systematischer Suche in Medline, Cochrane, Embase bis August 2005.	Periprostaticher Block vs keine Anästhesie,  verschiedene Techniken und Dosierungen bei periprostatischem Block untereinander,  Schmerzreduktion in Abhängigkeit von Zahl der Biopsien,  topische Anästhesie vs periprostaticher Block,  topische Anästhesie vs keine Anästhesie.	Durchschnittliche Differenzen in Schmerz Scores (VAS) für die verschiedenen Vergleichsgruppen:  Block vs keine Anästhesie (20 Studien): -2,09 (95%CI - 2,44 bis -1,75 = signifikant).  Verschiedene Techniken (20) und Dosierungen (20) für Block: mit Ausnahme der Injektionstechnik lateral der Prostata oder Samenbläschen kein signifikanter Unterschied in Schmerzreduktion zwischen den verschiedenen Techniken.  Schmerzreduktion und Zahl der Biopsien (20 Studien) kein signifikanter Unterschied.  Topische Anästhesie vs Block (6 Studien): signifikant stärkere Schmerzreduktion durch Block (-1,53).  Topische Anästhesie vs keine Anästhesie (5 Studien): keine signifikante Differenz in Schmerzreduktion: - 0,22 (95%CI -0,56 bis 0,12).	Noch umfangreichere Arbeit als Richman und Hergan.	1++	14, 19, 34- 56

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur- belege
System. Review	Bootsma 2008 [77]	6 RCTs aus syste- matischer Suche in Medline, Embase, Cochrane bis 2006 oder März 2007.	Antibiotika-Prophylaxe vor Biopsie vs. keine Prophylaxe bezüglich verschiedener Out- comes: Bakteriurie, Bakteriämie, Fieber, Harnwegsinfekt.	Bakteriurie: 4 Studien mit signifikant weniger in Antibiotika-Gruppe, 2 Studien ohne signifikante Unterschiede.  Bakteriämie: kein signifikanter Unterschied (4 RCTs).  Fieber: kein signifikanter Unterschied in 4 RCTs, signifikanter Unterschied in 1 kleinem RCT.  HWI: kein signifikanter Unterschied in 1 RCT (457 Pat.), signifikanter Unterschied in 1 anderen RCT (231 Pat.).	Suchzeitraum nicht klar fest-gelegt, keine Meta- analyse, Evidenztabelle z.T. missver- ständlich (Signi- fikanz).	1+ - 1(-)	27-32

## 4. Evidenztabelle zum Kapitel ‚Diagnostik und Stadieneinteilung‘

### 4.1. Primärdiagnose

#### 4.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
EAU 2010 [30]: DRU und Primärdiagnose	Most prostate cancers are located in the peripheral zone of the prostate and may be detected by DRE when the volume is about 0.2 mL or larger. A suspect DRE is an absolute indication for prostate biopsy. In about 18% of all patients, PCa is detected by a suspect DRE alone, irrespective of the PSA level (1) (level of evidence: 2a). A suspect DRE in patients with a PSA level of up to 2 ng/mL has a positive predictive value of 5-30% (2) (level of evidence: 2a).	-	2a	1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Urology 1993 Oct;42(4):365-74. (level of evidence: 2a)  2. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. J Urol 1999 Mar;161:835-9.
EAU 2010 [30]	The classic picture of a hypoechoic area in the peripheral zone of the prostate will not always be seen (23). Gray-scale TRUS does not detect areas of PCa with adequate reliability. It is therefore not useful to replace systematic biopsies with targeted biopsies of suspect areas. However, additional biopsies of suspect areas may be useful.	-	-	-
NICE 2008 [32]	Imaging is not routinely recommended for men in whom no radical treatment is intended.  Computerised tomography (CT) of the pelvis is not recommended for men with low- or intermediate- risk localised prostate cancer (see table A).  Men with high-risk localised (see table A) and locally advanced prostate cancer who are being considered for radical treatment should have pelvic imaging with either magnetic			

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
	<p>resonance imaging (MRI), or CT if MRI is contraindicated.</p> <p>Magnetic resonance spectroscopy is not recommended for men with prostate cancer except in the context of a clinical trial.</p> <p>Isotope bone scans are not routinely recommended for men with low-risk localised prostate cancer.</p> <p>Isotope bone scans should be performed when hormonal therapy is being deferred through watchful waiting in asymptomatic men who are at high risk of developing bone complications.</p> <p>Positron emission tomography imaging for prostate cancer is not recommended in routine clinical practice.</p>			
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p><b>Ultrasound</b></p> <p>Transrectal grey-scale ultrasound must be used to guide prostate biopsies. Use of contrast-enhanced ultrasound to direct biopsies of hypervascular regions can not yet be recommended for general practice for the diagnosis and staging of prostate cancer.</p> <p><b>Computer tomography (CT)</b></p> <p>Use of a CT scan is not recommended for the diagnosis of prostate cancer or for tumour and lymph node staging. A CT scan can be useful in guiding lymph node biopsy for nodes suspected of containing metastases.</p> <p><b>Magnetic resonance imaging (MRI)</b></p> <p>If the biopsy result is negative but a clinical suspicion of prostate cancer remains, endorectal MRI with a field strength of 1.5 tesla can be used (if available) before performing a second biopsy. Patients with an intermediate-to-high risk of tumour invasion beyond the prostate may undergo endorectal MRI with a field strength of at least 1.5 tesla (if available) prior to therapy. If available, the use of a 3-tesla. MRI may also be considered for low-risk</p>			

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literaturbelege
	<p>patients, given its higher sensitivity and comparable specificity. Conventional MRI for lymph node staging should only be used in patients with an a priori risk greater than 40%. Localisation of the carcinoma within the prostate for therapeutic purposes is preferably determined by MRI.</p> <p>Bone scan</p> <p>Routine use of skeletal scintigraphy in the primary diagnosis of prostate cancer is not advisable. Skeletal scintigraphy is only recommended to confirm or exclude the presence of bone metastases in patients with a PSA level of 20 ng/mL or more, a locally advanced tumour, Gleason score of 8 or more, or symptomatic bone pain.</p>			

### 4.1.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie, Studien-Einschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
Zhang ZX. The value of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels: a meta-analysis. Acad Radiol 2014;21(5):578-89.	pat.s with prev. neg. bx and elevated PSA	MRI with 3.0T (3 studies) or 1.5T (11 studies)  histopathology (TRUS-GB) as reference standard	inclusion criteria: prospective studies (n>10) in pat.s having MRI and prior neg. bx and elevated PSA, histopathology as reference standard, reporting TP, FP, FN, TN values	14 studies involving 698 pat.s - 3 studies with MRI - 6 with MRI-MRSI - 2 MRI-MRSI DCE-MRI - 1 MRI DCE-MRI - 1 MRI-MRSI DWI - 1 MRI-MRSI DCE-MRI DWI  publication dates up to 2013	mean Pca detection rate: 37.5% (9.5-68.3%) mean rounds of prev. neg. bx: 1.62 (1-7) per-pat. analysis (12 studies), pooled estimates - sensitivity: 88% (95%CI 84-91%) - specificity: 69% (95%CI 65-73%) - diagnostic odds ratio: 16.84 (95%CI 10.42-27.27) per-site analysis (9 studies), pooled estimates - sensitivity: 57% (95%CI 53-61%) - specificity: 90% (95%CI 89-90%) - diagnostic odds ratio: 14.34 (95%CI 9.68-21.25)  subgroup analyses (per-pat., pooled estimates): MRI vs. MRSI vs. combined MRI+MRSI: per-pat. higher pooled SE and SP with MRSI than with T2WI, highest pooled SP (73%) with combined techniques (MRI+MRSI) per-site higher pooled SE and SP with MRSI than with T2WI, highest pooled SP (95%) with DWI but lowest pooled SE (38%) differences mostly not significant (except for DWI vs. MRI, MRSI - but only 2 studies using DWI)	1 Protokoll/Suchstrategie/ Fragestellung vorhanden - ? 2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4 graue Literatur - nein 5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - nein 6 Details der eingeschlossenen Studien - ja 7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja 9 Heterogenität erhoben?- ja 10 Publication bias berichtet (funnel plot/verbal) - ja 11 Col/funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein  AMSTAR-Score 7/11	2+
Blomqvist L. Limited evidence for the use of imaging to	men with suspected PCa,i.e.	imaging methods: MRI, DWI-MRI,	inclusion criteria: reported sensitivity and specificity for	6 studies - 3 with MRI: various	diagnostic accuracy for all techniques pooled: sensitivity 79-100%	1 Protokoll/Suchstrategie/ Fragestellung vorhanden - ja 2 Selektion und Extraktion durch 2	2+



Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie, Studien-Einschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
detect prostate cancer: a systematic review. Eur J Radiol 2014;83(9):1601-6.	elevated PSA or suspicious finding on clinical examination, and with no previous diagnosis or treatment of Pca	DCE-MRI, MRS, PET, PET/CT, TRUS with Doppler, CE-US, elastography, histoscanning  control: systematic bx or histopathology after RP	diagnostic accuracy; prospective and retrospective studies	techniques (T2W, DWI, DCE-MRI, MRSI) (26+50+70 pat.)  - 3 with Doppler-TRUS  publication dates up to 2012	specificity 38-81%	unabh. Bearbeiter - ja 3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4 graue Literatur - nein 5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - ja 6 Details der eingeschlossenen Studien - ja 7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja 9 Heterogenität erhoben?- nein 10 Publication bias berichtet (funnel plot/verbal) - nein 11 Col/funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein  AMSTAR-Score 7/11	
Futterer JJ. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. Eur Urol 2015;68(6):1045-53.	men with bx-proven PCa, or with prev. neg. bx, or bx-naive	at least two functional MRI techniques (DW-MRI, DCE-MRI, or MRSI) in addition to anatomical T2-weighted MRI  PB or definitive pathology of RP as reference	studies with at least two functional MRI techniques (DW-MRI, DCE-MRI, or MRSI) in addition to anatomical T2-weighted MRI to detect clinically significant PCa, with PB or definitive pathology of RP as reference standard; reported data for SE, SP, true/neg.values.	12 studies with mpMRI protocol (2 funct. MRI techniques) applied according to ESUR guidelines - 5 prospective studies - 11 studies with both DCE and DW-MRI (1 also MRS)	(no pooled estimates; per region or per patient) sensitivity: 58-96% specificity: 23-87% accuracy: 44-87%  Detection of clinically significant disease using mpMRI varied considerably among the studies. The ability of mpMRI to rule out significant disease (negative predictive value) improved with higher thresholds for the definition of clinically insignificant disease; however, the positive predictive value decreased with increasing threshold	1 Protokoll/Suchstrategie/ Fragestellung vorhanden - ? 2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4 graue Literatur - nein 5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - nein 6 Details der eingeschlossenen Studien - ja 7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8 In Conclusion Hinweise auf	2+

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie, Studien-Einschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
		standard	(excluded: n<50 pat.)	- 9 studies included pat.s with prev.neg. bx  publication dates up to 2014	for clinically significant disease.	methodische Qualität - ja 9 Heterogenität erhoben?- ja 10 Publication bias berichtet (funnel plot/verbal) - nein 11 Col/funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein  AMSTAR-Score 6-7/11	

Zitat	Population	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Heterogenität	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
Haider MA et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2016	pat. with elevated risk of csPCa (according to PSA levels and/or nomograms)  study inclusion criteria: randomized controlled trials (RCTs) or prospectively analyzed ≥ 30 patients [final auch retrospektive eingeschlossen]	A literature search was performed using the Ovid search engine from 1997 to April 23, 2014 using MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Database of Systematic Reviews. In addition, the proceedings of the meetings (...) were searched (2011-2014)	Heterogenität:  Meta-analyses of the study results were not feasible because of high clinical heterogeneity among studies using different definitions for clinically significant prostate cancer and for positive mpMRI results, and different mpMRI navigational systems and mpMRI techniques.	abgeleitete Empfehlung in CCO:  In patients with an elevated risk of csPCa (according to PSA level and/or nomograms) who are biopsy-naïve: - mpMRI followed by targeted biopsy (...) should not be considered the standard of care. - Data from future research studies are essential and should receive high-impact trial funding to determine the value of mpMRI in this clinical context.	Vergleich der Detektionsraten von MRI-TBx mit SBx: csPCa detected by mpMRI followed by targeted biopsy but not by TRUS-guided systematic biopsy ranged from 2% to 13% and csPCa detected by TRUS-SBx but not by mpMRI followed by targeted biopsy ranged from 0% to 7% in five studies with a total of 1388 patients [1,3,5,7,8]. [=Haffner 2011, Delongchamps 2013, Wysock 2014, Mozer 2014, Pokorny 2014]  One RCT (Park et al 2011) found that mpMRI followed by targeted biopsy plus TRUS-guided systematic biopsy	1. a priori Design - ja 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - nein 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - (nein - nur Begründung gelistet) 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion	2+  Aussagen zu MRI-tbx vs. Sbx sowie zu MRI-tbx + Sbx vs. Sbx (Evidenz hierfür: 1 RCT)

Zitat	Population	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Heterogenität	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
				Begründung s. Ergebnisse (Zusammenfassung s.S.5, Studiendetails und - ergebnisse (Detektionsraten) s.Table 3):	identified more csPCa patients than TRUS-guided systematic biopsy alone in 85 patients (11 of 44 = 25% versus two of 41 = 5%, p = 0.01; but 10 of 11 clinically significant prostate cancer patients were detected by TRUS-guided systematic biopsy alone in the combination group of MPMRI followed by targeted biopsy and TRUS-guided systematic biopsy).	Hinweise auf methodische Qualität - ja 9. Heterogenität erhoben?- n.a. (klin.Hetero.) 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - ja  AMSTAR-Score 6-7/11	
Wegelin O. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique?	primary diagnostic studies reporting on PCa detection rates among pat.s at risk of PCa using MRI-TB, or FUS-TB, or COG-TB  n = 43 articles relevant for review question n = 25 studies reporting on both MRI-GB (any technique) and TRUS-GB results separately within same population  inclusion of publications up to	A comprehensive search of literature (PubMed, Embase, and CENTRAL databases; range of last 10y) was performed. The search terms used were "Prostate OR Prostatic Neoplasm" AND "Biopsy" AND "Magnetic Resonance Imaging OR Image-Guided Biopsy"	Published primary diagnostic studies reporting on PCa detection rates among patients at risk of PCa using MRI-TB, or FUS-TB, or COG-TB were included.	Heterogenität: The 43 included studies demonstrate significant variation in cohort size, ranging from 16 to 1003 (median, 106) patients. The mean PSA value ranged from 5.1 ng/ml to 15.3 ng/ml and the mean age ranged from 61.8 yr to 70.0 yr. The populations varied with respect to biopsy history. For all subsequent analysis, we used clinical homogenous data on detection rates among patients with no or negative prior biopsies.  Considerable	PCa-suspekte MRI-Befunde in 73% der Pat.; Studien (n=6) mit Bx-naiven in 68%, mit vorheriger neg.Bx (n=7 Studien) in 79%  Werte für Studien mit Bx-naiv sowie prev.neg.bx gepoolt: MRI-GB and TRUS-GB did not significantly differ in overall PCa detection, rel. sensitivity of 0.98 (95% CI: 0.90-1.07) - SE for MRI-GB: 0.81 ( 0.76-0.85) - SE for TRUS-GB: 0.83 (0.77-0.88) --> MRI-GB missed 19% of all cancers, while TRUS-GB missed 17%.  MRI-GB detected significantly	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität -	2+  Aussagen zu MRI-tbx vs. Sbx  keine Metaanalyse für Bx-naive Subgruppe (Daten könnten ggf. extrahiert werden)

Zitat	Population	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Heterogenität	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
Eur Urol 2016.	Oct.2014			heterogeneity was found with respect to the applied definition of csPCa. Furthermore, several studies did not present a definition of csPCa, and consequently did not report data on the detection of csPCa.	more csPCa than TRUS-GB, rel. sensitivity of 1.16 (1.02-1.32) - SE for MRI-GB: 0.90 (0.85-0.94) - SE for TRUS-GB: 0.79 (0.68-0.87) --> MRI-GB missed 10% significant cancers whilst TRUS-GB missed 21%  no significant advantage of usage of any one technique of MRI-GB (cognitive / fusion / in-bore) for the detection of csPCa	ja 9. Heterogenität erhoben?- ? 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein  AMSTAR-Score 5-6/11	
Schoots IG. 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-	Pat. mit positivem MRI (keine Einschränkungen bzgl. Alter) Interventionen: MRI-targeted biopsy und TRUS-Bx (8-12 Stanzen), jeweils im selben Pat.  body of evidence: 16 eingeschl. Studien, 1926 eingeschl. Pat. (Studien: 7x MRI-visual / 10x -fusion / 1x -in-bore)	A critical review of Embase, Medline (OvidSP), Web of Science, Scopus, PubMed, Cinahl, and Cochrane library was performed.  Included studies focus on men with suspected PCa scheduled for bx. We selected only studies applying a sequential sampling design for the two bx tests, MRI-TBx	Metaanalyse von ausschl. Studien mit beiden Interventionen / Methoden beim selben Pat. (in-patient-control studies)  Endpunkte: detection of PCa (significant, insignificant - hier jedoch unterschiedl. Definitionen in den Studien) by MRI-TBx vs. TRUS-Bx	significant heterogeneity with far greater between-study variability than would be expected by chance alone. The recruitment of men with suspicion of having prostate cancer was focused on having a positive MRI, with or without previous negative biopsies. These men all underwent MRI-TBx and TRUS-Bx. Patient characteristics (age, PSA levels, and prostate volume) were representative for the general prostate cancer	keine signifikanten Unterschiede zwischen MRI-TBx und TRUS-Bx bzgl. overall PCa-Detektion (Sensitivität: 0,85; 95%-KI: 0,80-0,89 bzw. 0,81 und 0,70-0,88)  relevante Subgruppenanalysen: relative Sensitivität von MRI-fusion/TRUS =1,09, d.h. höhere Detektion durch MRI-fusion, jedoch hohe Heterogenität ( $I^2$ 89) csPCa: relative Sensitivität MRI-fusion /TRUS=1,29  Subgruppen nach Biopsie-Status: Detektion von csPCa - initiale Biopsie: rel.Sensitivität = 1,10 (95%CI 1.0-1.22) (n=5)	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf	2+ (bereits bewertet für Fusionsbx)  Aussagen zu MRI-tbx vs. Sbx (Studien mit beiden Untersuchungen innerhalb derselben Pat.)

Zitat	Population	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Heterogenität	Ergebnisse	methodische Validität	LoE
50.	Suchzeitraum: bis Mai 2014	and TRUS-Bx, in the same man. Consequently, all included men had a positive MRI.		patient population.	Studien) - vorhergehende neg. Biopsie: rel.Sensitivität = 1,54 (95%CI 1.05-2.57) (n=2 Studien)	methodische Qualität - ja 9. Heterogenität erhoben?- ja 10. Publication bias (funnel plot) - ja 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein  AMSTAR-Score 7/11	

### 4.1.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 3. Aktualisierung 2016

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung AMSTAR	LoE
<b>Thema: MRI-Ultraschall-Fusionsbiopsie</b>				
Valerio M. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. Eur Urol 2015;68(1):8-19.	<p><b>Systematic review</b> mit v.a. paired cohort studies (in-patient control) Suchzeitraum: bis Dez. 2013</p> <p>body of evidence: 15 eingeschl. Studien (davon 14 paired cohort design) (+ Bericht über 7 weitere nicht-publ.), 2293 eingeschl. Pat. (13-582) Population: Pat. in 3 Studien Bx-naiv, in 3 Studien vorherige negative TRUS-Bx, in 8 Studien gemischt Interventionen: MRI-TRUS fusion Bx Vergleichsgruppen: current standard of TRUS biopsy (10-12 Stenzen) (<i>no adequate reference test in any of the studies</i>) Endpunkte: Detektionsrate klin. signif. PCa (jeweils definiert in Studien, z.T. <u>unterschiedlich</u>)</p>	<p>Ergebnisse</p> <p>Effektivität: <i>The median detection of clinically significant disease was 23,6% (range 4,8-52%) for standard biopsy and 33,3% (13,2-50%) for MRI-TRUS fusion. Across all studies in which both rates were reported, fusion Bx allowed the detection of greater numbers of clinically significant cancers compared to standard Bx. The absolute difference in detection rates was a median of 6,8% (0,9-41,4%) always in favour of fusion Bx. Considering absolute differences, fusion Bx detected a median of 9,1% (5-16,2%) additional clinically significant cancers that were missed by standard Bx alone.</i></p> <p>Detektion PCa insgesamt (signifikant / insignifikant): ähnliche Werte (allerdings in 4 Studien höhere Detektionsraten mit Standard-TRUS) Efficiency: <i>The median difference in number of cores needed to detect one man with clinically significant cancer was 32,1 cores in favour of the targeted approach.</i></p> <p>Sicherheit: AEs nur in 2 Studien berichtet, davon in 1 nicht vorgekommen, in der anderen nicht zu unterscheiden, welches Verfahren zu AE geführt hat. Heterogenität der eingeschl. Populationen vorhanden (wird als positiv diskutiert: Erhöhung der externen Validität) Qualität der Evidenz für einzelne Outcomes: <i>most studies had low RoB and low applicability concerns with respect to pat. selection. In four studies the index test domain demonstrated a high RoB and applicability concern.</i> <i>Limitations: 1) the definition of clinically significant disease varied between studies.2) it was not possible to determine the overall accuracy of a MRI-TRUS image fusion approach because an accurate reference test was not used.</i></p>	<p>1 Protokoll/Suchstrategie/ Fragestellung vorhanden - <b>ja</b> 2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - <b>ja</b> 3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - <b>ja</b> 4 Bericht über Ausschlüsse - <b>ja</b> 5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - <b>nein</b> 6 Details der eingeschlossenen Studien - <b>ja</b> 7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - <b>ja</b> 8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - <b>ja</b> 9 Heterogenität erhoben? - <b>nein</b> 10 Publication bias berichtet (funnel plot/verbal) - <b>nein</b> 11 Col/funding für Review UND für alle Studien berichtet - <b>nein</b></p> <p>--&gt; AMSTAR-Score: 7/11</p>	2+

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung AMSTAR	LoE
		author's conclusion: <i>mpMRI-US fusion targeted Bx detect more clinically significant cancers using fewer cores compared with standard Bx. [findings need to be confirmed by large multicentre validating studies]</i>		
Wu J. Is magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy better than systematic prostate biopsy? An updated meta- and trial sequential analysis. <i>Oncotarget</i> 2015;6(41):43571-80.	<b>Metaanalyse</b> mit 16 paired cohort studies (in-patient control) Suchzeitraum: bis Mai 2015 Population: Pat. mit Verdacht auf PCa; keine Unterscheidung, ob Bx-naiv oder nicht Interventionen: MRI-TRUS fusion Bx Vergleichsgruppen: standard biopsy (überwiegend (10-)12 core Bx) Endpunkte: Detektion von PCa body of evidence: 16 eingeschl. Studien, 3105 eingeschl. Pat. (30-1003, jedoch überwiegend kleine Studien)	Heterogenität: moderat ( $I^2 = 28\%$ )  Ergebnisse/Effektivität: es wurden signifikant mehr PCa detektiert mit MRI-US fusion: risk ratio 1,06 (95% KI 1.01-1,12; $p=0,03$ ) Subgruppenanalysen: bei moderatem/hohem Verdacht im MRI lag das risk ratio bei 1,46 (95% KI 1.28-1,67; $p<0,001$ ; $I^2 = 0$ ). bessere Ergebnisse auch bezogen auf klin. signif. PCa: RR 1,19 (95% KI 1.10-1,29; $p<0,01$ ; $I^2 = 0$ )  Sicherheit: nicht berichtet Qualität der Evidenz für einzelne Outcomes: s. $I^2$ -Werte; geringer Publikationsbias  author's conclusion: <i>We found that, although more evidence is needed, MR/US fusion prostate biopsy alone detected more prostate cancers than systematic biopsy and was better than systematic biopsy in detecting clinically significant prostate cancers. For those men with moderate/high suspicion in mp-MRI, MR/US fusion biopsy showed a great advantage.</i>	1 Protokoll/Suchstrategie/ Fragestellung vorhanden - <b>nein</b> 2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - <b>ja</b> 3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - <b>?(3 DB)</b> 4 Bericht über Ausschlüsse - <b>ja</b> 5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - <b>nein</b> 6 Details der eingeschlossenen Studien - <b>ja</b> 7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - <b>ja</b> 8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - <b>nein</b> 9 Heterogenität erhoben? - <b>ja</b> 10 Publication bias berichtet (funnel plot/verbal) - <b>ja</b> 11 Col/funding für Review UND für alle Studien berichtet - <b>nein</b>  --> AMSTAR-Score: 6-7/11	2+
Gayet M. The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a	<b>systematic review</b> of prospective non-randomised controlled trials or in-patient control studies Suchzeitraum: 01/2004-02/2015 (Begründung: Zulassung von fusion-Plattformen 2004) Population: Bx-naive und Pat. mit	Ergebnisse: CDRs für alle PCa zwischen 35,7-79,5% bei fusion Bx vs. 28,5-56,6% bei Standard-Bx. CDRs für klinisch signifikante PCa zwischen 17,2-47,9% bei fusion Bx vs. 12,2-38% bei Standard-Bx.  Sicherheit: nicht erhoben / berichtet  author's conclusion: <i>No clear advantage of MRI/US fusion-guided TBs</i>	1 Protokoll/Suchstrategie/ Fragestellung vorhanden - <b>nein</b> 2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - <b>ja</b> 3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - <b>(ja)</b> 4 Bericht über Ausschlüsse - <b>ja</b>	2+

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung AMSTAR	LoE
systematic review. BJU Int 2016;117(3):392-400.	vorheriger negativer Bx mit Verdacht auf PCa Vergleichsgruppen: standard Bx (überwiegend 10-12 Stenzen) or another way of MRI-guided TB Endpunkte: (clinically significant) prostate CDRs per patient body of evidence: 11 eingeschl. Studien, 2602 eingeschl. Pat. (min 20, max 1003)	<i>was seen for cancer detection rates (CDRs) of all prostate cancers. However, MRI/US fusion-guided TBs tended to give higher CDRs for clinically significant prostate cancers in our analysis. Important limitations of the present systematic review include: the limited number of included studies, lack of a general definition of 'clinically significant' prostate cancer, the heterogeneous study population, and a reference test with low sensitivity and specificity. Although MRI/US-fusion TB has proved its value in men with prior negative biopsies, general use of this technique in diagnosing prostate cancer should only be performed after critical consideration. <u>Before bringing MRI/US fusion-guided TB in to general practice, there is a need for more prospective studies on prostate cancer diagnosis.</u></i>	5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - <b>nein</b> 6 Details der eingeschlossenen Studien - <b>ja</b> 7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - <b>ja</b> 8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - <b>ja</b> 9 Heterogenität erhoben? - <b>ja</b> 10 Publication bias berichtet (funnel plot/verbal) - <b>nein</b> 11 Col/funding für Review UND für alle Studien berichtet - <b>nein</b>  --> AMSTAR-Score: 7/11	
Schoots IG. 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.	<b>Metaanalyse</b> von ausschl. Studien mit beiden Interventionen / Methoden beim selben Pat. (in-patient-control studies) Suchzeitraum: bis Mai 2014  Population: Pat. mit positivem MRI (keine Einschränkungen bzgl. Alter) Interventionen: MRI-targeted biopsy und TRUS-Bx (8-12 Stenzen), jeweils im selben Pat.  Vergleichsgruppen: jeweils der selbe Pat. mit MRI-TBx und (davon unabh.) TRUS-Bx (überwiegend 10-12 Stenzen) Endpunkte: detection of PCa (significant, insignificant - hier jedoch unterschiedl. Definitionen in den Studien) by MRI-TBx vs. TRUS-Bx	Heterogenität untersucht bzgl. patient recruitment (initial Bx / prev.neg. / mixed); navigational system (MRI-visual / -fusion / -in-bore), jeweils bezogen aufeinander. Heterogenität ( $I^2 > 40\%$ ) in den meisten Analysen vorhanden  Ergebnisse: keine signifikanten Unterschiede zwischen MRI-TBx und TRUS-Bx bzgl. overall PCa-Detektion (Sensitivität: 0,85; 95%-KI: 0,80-0,89 bzw. 0,81 und 0,70-0,88) <i>MRI-TBx and TRUS-Bx did not significantly differ in overall prostate cancer detection, with a relative sensitivity of 1.05 (95% CI 0.94–1.19)</i> <i>MRI-TBx and TRUS-Bx missed the diagnosis of prostate cancer in 15% and 19% of cases, respectively, with a concordance between the tests of 65% (54–74%).</i>  relevante Subgruppenanalysen: relative Sensitivität von MRI-fusion/TRUS = 1,09, d.h. höhere Detektion durch MRI-fusion, jedoch hohe Heterogenität ( $I^2$ 89) bzgl. signifikantem PCa: relative Sensitivität MRI-fusion /TRUS=1,29	1 Protokoll/Suchstrategie/ Fragestellung vorhanden - <b>nein</b> 2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - <b>ja</b> 3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - <b>ja</b> 4 Bericht über Ausschlüsse - ? <i>(We excluded unpublished data or abstracts because information that is needed to correctly assess the study quality and interpret the results was not available in abstracts.)</i> 5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - <b>nein</b> 6 Details der eingeschlossenen Studien - <b>ja</b> 7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - <b>ja</b> 8 In Conclusion Hinweise auf	2+



Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung AMSTAR	LoE
	body of evidence: 16 eingeschl. Studien, 1926 eingeschl. Pat. (Studien: 7x MRI-visual / 10x -fusion / 1x -in-bore)	<p>Subgruppe Pat. mit vorhergehender negativer Biopsie: relative Sensitivität 1,54 (vs. 1,10 bei initialer Biopsie)</p> <p>author's conclusion:  <i>In men with clinical suspicion of prostate cancer and a suspicious lesion seen on multiparametric MRI, MRI-TBx and TRUS-Bx did not differ in overall detection of prostate cancer. However, MRI-TBx had a higher rate of detection of potentially significant prostate cancer and a lower rate of detection of insignificant prostate cancer compared to the standard TRUS-Bx. Subgroup analysis showed that MRI-TBx improved the detection of significant prostate cancer in men with a previous negative biopsy, rather than in men with an initial biopsy. However, we found significant heterogeneity, which limits the strengths of the conclusions that can be made. Furthermore, as a consequence of underlying methodological flaws of MRI-TBx, the comparison to standard systematic biopsy needs to be regarded with caution.</i></p>	<p>methodische Qualität - <b>ja</b>            9 Heterogenität erhoben?- <b>ja</b>            10 Publication bias berichtet (funnel plot/verbal) - <b>ja</b>            11 Col/funding für Review UND für alle Studien berichtet - <b>nein</b></p> <p>--&gt; AMSTAR-Score: 7/11</p>	

#### 4.1.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
<b>Thema : MRT (Magnetresonanztomographie) gesteuerte Re-Biopsie nach vorausgegangener Biopsie und persistierend erhöhtem PSA-Wert</b>					
Lawren-tschuk N., Fleshner N. 2009 [78] Syst. Review	Systematische Suche in Pubmed (Medline), Embase, u.a. alle Sprachen  Suchbegriffe :  Prostate, tumour, biopsy, imaging, magnetic resonance, negative  Einschluss nur prospektive Studien  Suchzeitraum nicht angegeben - Autorenanfrage am 31.3.	MRT bei Patienten mit vorausgegangener negativer Biopsie und persistierend erhöhten PSA-Werten	n = 6 prospektive Studien mit insgesamt 215 Patienten Anteil von Patienten mit Prostatakarzinom nach Biopsie unter MRT : 21-40% Studienqualität :  Nur prospektive Studien, Anzahl eingeschl. Pat. n= 24-54  - PSA-Wert (für 5 Studien) mind. 4ng/ml  - Anzahl vorausgegangener Stenzen : mind. 6 -12 , 1x n.a. - Anzahl vorausgegangener Biopsien 1-mehrfach  - Anzahl unter MRT entnommener Stenzen (in allen Studien aus der peripheren Zone) : im Median 10 (6-12) - in 5 Studien zusätzlich 1-4 gezielte Biopsien  Referenzstandard :  <u>Ergebnisse</u>  <i>Anteil durch MRT gesteuerte Biopsie entdeckte Karzinome : 21-40% (Median 32%)</i> Sensitivität :  MRI oder MRI/MRS : median 80% (57%-100%)  Spezifität : median 60% (44-96%)  Accuracy : median 69% (67-88%, 5 Studien)	Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S et al. Eur Urol 2005; 47 : 582-6  Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B et al., Radiology 2002; 224 : 701-6  Cirillo S, Petracchini M, Della Monica P et al., Clin Radiol 2008; 63 : 871-9  Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP et al., Radiology 2005; 236 : 903-10  Yuen JS, Thng CH, Tan PH et al. Urol 2004; 171 : 1482-6 Perrotti M, Han KR, Epstein RE et al., J Urol 1999; 162: 1314-7	3

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			Anteil entdeckter Karzinome aus gezielter Biopsie : median 59% (14%-71%, 5 Studien)		
<b>Thema : MRT kombiniert mit MRS (Magnet Resonanz Spektroskopie) zur Diagnostik des Prostatakarzinoms</b>					
Umbehr M. et al, 2009 [79] Systematischer Review und Meta-analyse  Angaben zu Interessenkonflikten : keine	Systematische Suche in Pubmed(Medline), Embase, Cochrane Library alle Sprachen Suchzeitraum bis 8/2008 +Referenzlisten+ Expertenkontakt  2 Reviewer  Sensitive Suchstrategie  Angaben zur Studienqualität	MRT in Kombination mit MRS zur Diagnostik des Prostatakarzinoms  Einschluss von Studien mit Patienten mit V.a. ein PCa oder mit bereits diagnostiziertem PCa Erforderlich : Angaben zur Testgüte als 2x2 Tabelle Referenzstandard : Histologie aus Biopsie oder Prostatektomie ;  Cut-off für Malignität bei MRSI > 3SD Abweichung des Normalen (Choline+Creatinine)/ Citrate	31 Studien mit Ergebnissen zur Testgüte in systematische Übersicht eingeschlossen  « we found substantial variation in the way spectroscopy findings were used, ...indicating a lack of consensus regarding diagnostic criteria and thresholds »  Studienqualität  12/31 prospektiv , 10/31 retrospektiv, 9 k.A.  10 Studien konsekutiv, 7 Studien verblindet :  d.h. insgesamt Studienqualität mäßig, kleine Fallzahlen !  in 7 Studien : Ausschluss von Pat. aufgrund schlechter Bildqualität, im Mittel 17,% (2%-41 %)  in 10 Studien : nicht alle Teile der Prostata beurteilt aufgrund schlechter Bildqualität, im Mittel bei 17% (2% -73%)  Referenzstandard : 11 Studien Histologie aus Prostatektomie, 17 Studien Histologie aus Biopsie, 2 Studien beides  Studienpopulationen und Settings: heterogen  Mittl. Alter von 56J bis 72J, mittl. PSA-Wert von 5,9ng/ml bis 66,4ng/ml , Mittl. Gleason Score 5,3-7	<b>Studien in Metaanalyse :</b>  <b>A. Studien mit Patienten mit V.a. PCa :</b>  <b>Prospektiv :</b> <b>Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S et al. Eur Urol 2005; 47 : 582-6</b>  <b>Bhatia C, Phongkitkarun S, Booranapitaksonti D,et al. J Med Assoc Thai 2007;90:1391-9.</b>  <b>Chrzan R, Urbanik A, Dobrowolski Z, et al. Polish J Radiology 2006;71:42-7.</b>  <b>Cirillo S, Petracchini M, Della Monica P, et al. Clin Radiol 2008;63:871-9.</b>  <b>Yuen JS, Thng CH, Tan PH, et al. J Urol. 2004;171:1482-6.</b> <b>Retrospektiv :</b> <b>Casciani E, Poletini E, Bertini L, et al. Radiol Med (Torino) 2004 ;108:530-41.</b>  <b>Casciani E, Poletini E, Bertini L, et al. Abdom Imaging 2007;32:796-802.</b>	3

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			<p>Fehlende Angaben zu diesen Werten in 15 Studien !</p> <p>Metaanalyse (Gepoolte Auswertung): 18 Studien eingeschlossen alle mit endorektalem MRT kombiniert mit MRS mit 1,5Tesla MRT-Scanner. Ausschlüsse wegen inhaltlicher Heterogenität (siehe Literaturbelege) 6x Referenzstandard Prostatektomie, 7x MRT-Befunde/Pat. wegen mangelnder Beurteilbarkeit ausgeschlossen Gepoolte Sensitivität :</p> <p>Pat. mit V.a. PCa (Angaben aus 5 Studien, Anzahl Pat. n.a.): 82% [95%KI 59-94%]</p> <p>Pat. mit diagn. PCa, bezogen auf Läsionen (Angaben aus 9 Studien, 297 Pat.) : 68% [95%KI 56-78%]</p> <p>Gepoolte Spezifität :</p> <p>Pat. mit V.a. PCa (Angaben aus 5 Studien): 88% [95%KI 80-95%] Pat. mit diagn. PCa , bezogen auf Läsionen (Angaben aus 9 Studien) : 85%[95%KI 78-90%]</p> <p>Risikostratifizierung bei Studien mit diagn. PCa (bezogen auf Läsionen) :</p> <p>« low risk » = Alter bis 65J, Gleason Score bis 6, PSA-Wert&gt;10ng/ml, Tumordurchmesser bis 5mm oder bis 10% karzinompositive Stenzen oder vorausgegangene negative Stanzbiopsien</p> <p>« high Risk » = Alter &gt;65J, Gleason Score &gt;6 ; PSA-Wert &gt; 9,9ng/ml Tumordurchmesser &gt; 5mm oder &gt;10%</p>	<p><b>B. Studien mit Pat. mit diagn. PCa :</b></p> <p><b>Prospektiv :</b> <b>Goeb K, Engehausen DG, Krause FS, et al. Anticancer Res 2007;27:687-93.</b></p> <p><b>Retrospektiv oder n.a.:</b></p> <p><b>Hasumi M, Suzuki K, Taketomi A, et al. Anticancer Res 2003;23: 4223-7</b></p> <p><b>Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, et al. Radiology 2004;233:701-8.</b></p> <p><b>Kaji Y, Kurhanewicz J, Hricak H, et al. Radiology 1998;206:785-90.</b></p> <p><b>Mueller-Lisse UG, Vigneron DB, Hricak H, et al, Radiology 2001; 221:380-90.</b></p> <p><b>Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, et al. AJR 2007;188:91-8.</b></p> <p><b>Swanson MG, Vigneron DB, Tabatabai ZL, et al. Magn Reson Med 2003;50: 944-54.</b> <b>Testa C, Schiavina R, Lodi R, et al. Radiology 2007;244:797-806.</b> <b>Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, et al. J Urol 2000;164:400-4.</b></p> <p><b>Nicht berücksichtigte Studien :</b></p>	

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			<p>karzinompositive Stenzen.</p> <p>Low Risk - Sensitivität : 58% [95%KI 46-69%]</p> <p>High Risk-Sensitivität : 74% [95%KI 86-94%] n.s.</p> <p>Low Risk - Spezifität : 91% [95%KI 86-94%]</p> <p>High Risk- Spezifität : 78% [95%KI 70-84%]</p> <p><u>Schlussfolgerung der Autoren :</u>  <i>MRT/MRS ggf. als « rule-in-test » bei « low risks » PCa sinnvoll, Validierung an prospektiven methodisch guten diagnostischen Studien erforderlich</i></p> <p><i>Zusätzlich wird auf künftige technische Entwicklungen wie verbesserte räumliche Auflösung hingewiesen.</i></p>	<p><b>1.MRT ohne endorektale Spule</b></p> <p><b>Chen M</b>, Dang HD, Wang JY, et al. Acta Radiol 2008;49: 602-10.</p> <p><b>Manenti G</b>, Squillaci E, Carlini M, et al. Radiol Med (Torino) 2006;111:22-32.</p> <p><b>Shukla-Dave A</b>, Hricak H, Kattan MW, et al. BJU Int 2007;99:786-93.</p> <p><b>2. Anwendung zusätzlicher MRT Techniken</b></p> <p><b>Kumar V</b>, Jagannathan NR, Kumar R, et al. Magn Reson Imaging 2006;24:541-8.</p> <p><b>Reinsberg SA</b>, Payne GS, Riches SF, et al. AJR 2007;188:91-8.</p> <p><b>3. Keine kombinierte Auswertung MRT/MRS</b></p> <p><b>Portalez D</b>, Malavaud B, Herigault G, et al. J Radiol 2004;85:1999-2004.</p> <p><b>Prando A</b>. Int Braz J Urol 2005;31:494-6.</p> <p><b>Fütterer JJ</b>, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Radiology 2006;241:449-58.</p> <p><b>Fütterer JJ</b>, Scheenen TW, Heijmink SW, et al. Invest Radiol 2007;42:116-22.</p> <p><b>Wetter A</b>, Hubner F, Lehnert T, et al. Eur</p>	

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>Radiol 2005;15:645-52.</p> <p><b>Saito K</b>, Kaminaga T, Muto S, et al. Anticancer Res 2008;28:1899-904.</p> <p><b>Shukla-Dave A</b>, Hricak H, Moskowitz C, et al. Radiology 2007;245:499-506.</p>	
<p>Wang P. et al, 2008 [80]</p> <p>Systematischer Review und Metaanalyse</p> <p>Angabe zu Interessenkonflikten: keine .</p>	<p>Systematische Suche in Pubmed(Medline), Elsevier, Springer, OVID, CNKI (China National Knowledge Infrastructure), Embase 1994 - 2006 + Referenzlisten</p> <p>Chinesisch+Englisch</p> <p>Datenextraktion 2 Reviewer</p>	<p>MRS für die Diagnose des Prostatakarzinoms nur prospektive, verblindet ausgewertete Studien mit Referenzstandard Histologie aus Biopsie oder Prostatektomie oder OP-Präparat</p>	<p>7 Studien von 140 identifizierten Studien zum Thema eingeschlossen (n=22 - 53), publiziert 1999-2005.</p> <p>Durchgeführt wurde eine Metaanalyse(gepoolte Sensitivität/ Spezifität) + Testen von 2 cut-off-Werten für Malignität : 0,75 und 0,86, ausgehend von der MRS-Klassifikation von Kurhanewicz et al. 1996</p> <p>Studienqualität: Alle Studien waren prospektiv mit unabhängiger, verblindeter Beurteilung anhand eines histologischen Referenzstandards, aber nur 2 mit konsekutiver Patientenrekrutierung (Prando et al, Yuen et al.). Kleine Fallzahlen s.o.</p> <p>Studiencharakteristika: mittl. Alter 56-64.5, mittl. PSA-Werte (Angaben aus 4 Studien) 5,9-8,2ng/ml, mittl. Gleason Score (Angaben aus 4 Studien) 5,3-6,6</p> <p>Ergebnisse: Die Studien zeigten für beide cut-offs (Daten aus jeweils 5 Studien) statistisch signifikante Heterogenität (Q-Statistik des Chi-square value Tests p1 und p2 &lt;0,01). Aufgrund dessen Anwendung des „random effects modell“.</p> <p>1. Cut-off 0,75</p>	<p><b>Klassifikation MRS</b></p> <p><b>Kurhanewicz J</b>, Vigneron DB, Hricak H et al, Radiology 1996;198:795-805</p> <p><b>Eingeschlossene Studien</b></p> <p><b>Jung JA</b>, Coakley FV, Vigneron DB, et al. Radiology 2004;233:701-8.</p> <p><b>Mueller-Lisse UG</b>, Vigneron DB, Hricak H, et al, Radiology 2001; 221:380-90.</p> <p><b>Prando A</b>. Int Braz J Urol 2005;31:494-6.</p> <p><b>Scheidler J</b>, Hricak H. Vigneron DB, et al. Radiology 1999;213:473-480</p> <p><b>Wefer AE</b>, Hricak H, Vigneron DB, et al. J Urol 2000;164:400-4.</p> <p><b>Yuen JS</b>, Thng CH, Tan PH, et al. J Urol. 2004;171:1482-6.</p> <p><b>Yu KK</b>, , et al, Radiology. 1999 Nov;213(2):481-8.</p>	2- bis 3

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			<p>Sensitivität: med. 83% (50-93%), gepoolt 82% [95%KI 0,73-0,89]</p> <p>Spezifität: med. 62,5%(49-91%),gepoolt 68% [95%KI 0,58-0,76]</p> <p>PPW: 44,9%-78%</p> <p>NPW: 56-97,2%</p> <p>Accuracy: 69-76,8%, gepoolt 83,4 [95%KI 74,5-91,8]</p> <p>2. Cut-off 0,86</p> <p>Sensitivität: med. 63,5% (38,5-86%), gepoolt 64% [95%KI 55-72]</p> <p>Spezifität: med. 86,8% (73-94,3%), gepoolt 68% [95%KI 79-91]</p> <p>PPW: 23,8-83</p> <p>NPW: 48,2-97,1</p> <p>Accuracy: 60,7-91,9, gepoolt 82,7% [95%KI 68,7-96,7]</p>		
<b>Thema : Funktionelle MRT-Diagnostik</b>					
Seitz M. et al, 2009 [81]  Systematischer Review  Angabe zu Interessenkonflikten : keine	Systematische Suche in Pubmed (Medline), Embase und der Cochrane Library bis Oktober 2008 alle Sprachen  Keine Angaben zu Suchstrategien, Trefferzahlen,	Funktionelle MRT-Bildgebung zur Diagnose des Prostatakarzinoms (MRT +MRS, dynamisches kontrastverstärktes MRT, diffusionsgewichtetes MRT)	<p><u>Studienqualität :</u> Angaben nur in der Schlussfolgerung : « a limited number of small studies », sonst keine Angaben</p> <p><u>Ergebnisse :</u> In der Ergebnisdarstellung eher narrativer Review, im Folgenden v.a. zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse.</p> <p>1. Verbesserte MRT- Qualität durch : « fast spin echo, endorectal coil, multiple imaging planes »</p> <p>2. Accuracy des MRT für Nachweis von kapselüberschreitendem Wachstum : 54%-83%</p>	<p><b>1. Engelbrecht MR</b>, Jager CJ, Laheij RJ, et al, Eur Radiol 2002;12:2294-302.</p> <p><b>2. Beyersdorff D</b>, Taymoorian K, Knosel T, et al. AJR Am J Roentgenol 2005; 185: 1214-20., <b>Huch Boni RA</b>, Boner JA, Lutolf UM, et al. JComputAssistTomogr 1995;19:23 , <b>Yu KK</b>, Hricak H, Alagappan R et al. ,Radiology 1997;202:697-702. 2-7. <b>Tempany CM</b>, Zhou X, Zerhouni EA, et al. Radiology 1994;192:47-54.,</p> <p><b>3. Ikonen S</b>, Karkkainen P, Kivisaari L, et al Eur Radiol 2001;11:236-41., <b>Park BK</b>,</p>	2- bis 3

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
	Einschlusskriterien Autorenanfrage am 31.3. – Antwort am 3.4.: Material nicht verfügbar		<p>3. Accuracy des MRT für Nachweis von Samenblasenbefall : 81-93%</p> <p>4. Testgüte MRT zum Nachweis Prostatakarzinom Sensitivität : 41,2%-100%</p> <p>Spezifität : 50-97%</p> <p>Positiver prädiktiver Wert : 35,8%-77,8%</p> <p>Negativer prädiktiver Wert : 63%-100%</p> <p>Accuracy : 64-75,9%</p> <p>5. Testgüte funktionelles MRT zum Nachweis Prostatakarzinom und zum Staging</p> <p>5a. MRT+MRS</p> <p>Sensitivität : Diagnose : 63% komb. 67%/76% einzeln (nur Biopsie : 50%) Staging : 42-93%</p> <p>Spezifität : Diagnose : 75% komb. 69%/57% einzeln (nur Biopise : 82%) Staging : 81-89,3%</p> <p>Positiver prädiktiver Wert : Diagnose :89-92% Staging : 81-83%</p> <p>Negativer prädiktiver Wert : Diagnose : 74-82% Staging : 50-86%</p>	<p>Kim B, Kim CK, Lee HM, Kwon GY. J Comput Assist Tomogr 2007;31:534-8</p> <p><b>Sala E</b>, Akin O, Moskowitz CS, et al. Radiology 2006;238:929-37.,</p> <p><b>4. Casciani E</b>, Poletini E, Bertini L, et al. Abdom Imaging 2007;32: 796-802, <b>Chen M</b>, Dang HD, Wang JY, et al. Acta Radiol 2008;49:602-10. <b>Cirillo S</b>, Petracchini M, Della Monica P, et al. Clin Radiol 2008; 63:871-9., <b>Costouros NG</b>, Coakley FV, Westphalen AC, et al. AJR Am J Roentgenol 2007; 188:812-6. <b>Kubota Y</b>, Kamei S, Nakano M, et al.. Int J Urol 2008;15:322-6, discussion 327., <b>Tamada T</b>, Sone T, Jo Y, et al. Radiology 2008;248: 531-9., <b>Tanimoto A</b>, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. J Magn Reson Imaging 2007;25:146-52.</p> <p><b>5a. Diagnose Sens./Spez komb., PPW, NPW: Scheidler J</b>, Hricak H, Vigneron DB, et al. Radiology 1999; 213:473-80.</p> <p><b>Diagnose Sens./Spez. einzeln + Staging Sens./Spez./PPW, NPW: Mueller-Lisse UG</b>, Vigneron DB, Hricak H, et al. Radiology 2001;221:380-90. <b>Jung JA</b>, Coakley FV, Vigneron DB, et al. Radiology 2004;233: 701-8. <b>Swanson MG</b>, Vigneron DB, Tabatabai ZL, et al. Magn Reson Med 2003;50:944-54. <b>Wefer AE</b>, Hricak H, Vigneron DB, et al. J Urol 2000;164:400-</p>	



Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			<p>Accuracy :</p> <p>74,2%, (Reinsberg et al) 79% (Manenti et al.)</p> <p>Größter Mehrwert für Lokalisationen an Apex (Wefer et al.)</p> <p>5b. Diffusionsgewichtete MRT</p> <p>I. Shimofusa et al. retrospektiv, unizentrisch, konsekutiv, 124 Pat. V.a. PCa,, mittl. PSA-Wert 21,8ng/ml Ergebnisse : Sensitivität : 86%, Spezifität 84%, PPW : 90%, NPW : 79%</p> <p>II. DeSouza NM et al.</p> <p>Prospektiv, unizentrisch, 33 Pat, PSA-Werte n.a. Ergebnisse : Sensitivität : 86,7%, Spezifität : 72,2% für Diagnose PCa in P-Zone, ADC (apparent diffusion coefficient)- Werte bei Malignität sign. geringer</p> <p>III. Morgan VA et al. prospektiv, unizentrisch, 56 Pat. PSA-Werte 2,3-46ng/ml , erfahrener Beurteiler Ergebnisse : MRT diff.-gew. (vs MRT) Sensitivität : 73,2% (vs 50%), Spezifität : 80,8% (vs 79,6%), PPW : 74,8% (vs 65,7%), NPW : 79,5% (vs 67m1%), Accuracy 77,5% (vs 66,6%)</p> <p>IV. Yoshimitsu K et al. Referenzstandard Prostatektomie-Präparat, sonst k.A. Ergebnisse : MRT diff. gew. vs. MRT sign. verbesserte PCa- Entdeckungsrate in T-Zone. Korrelation von Gleason Score und ADC</p> <p>V. Van AS N Als einzige Studie Referenzstandard « whole-mount, step-</p>	<p>4. <b>Futterer JJ</b>, Scheenen TW, Heijmink SW, et al. Invest Radiol 2007; 42:116-22.</p> <p><b>Accuracy: Wefer AE</b>, Hricak H, Vigneron DB, et al. J Urol 2000; 164:400-4.</p> <p><b>Manenti G</b>, Squillaci E, CarlanIM, Mancino S, Di RomaM, Simonetti G. Radiol Med (Torino) 2006; 111:22-32. <b>Reinsberg SA</b>, Payne GS, Riches SF, et al. AJR Am J Roentgenol 2007;188:91-8.</p> <p><b>5b. Shimofusa R</b>, Fujimoto H, Akamata H, et al. J Comput Assist Tomogr 2005;29: 149-53. <b>DeSouza NM</b>, Reinsberg SA, Scurr ED, Brewster JM, Payne GS. Br J Radiol 2007;80:90-5. <b>Morgan VA</b>, Kyriazi S, Ashley SE, deSouza NM. Acta Radiol 2007;48:695-703. <b>Yoshimitsu K</b>, Kiyoshima K, Irie H, et al. J Magn Reson Imaging 2008;27: 132-9. <b>Van As N</b>, Charles-Edwards E, Jackson A, et al. Br J Radiol 2008;81:456-62</p> <p><b>5c. Jager GJ</b>, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Radiology 1997;203:645-52. <b>Ogura K</b>, Maekawa S, Okubo K, et al Urology 2001 ;57:721-6. <b>Kiessling F</b>, Lichy M, Grobholz R, et al. Eur Radiol 2004;14: 1793-801. <b>Schlemmer HP</b>, Merkle J, Grobholz R, et al. Eur Radiol 2004;14:309-17. <b>Kim JK</b>, Hong SS, Choi YJ, et al. J Magn Reson Imaging 2005;22:639-46. <b>Futterer JJ</b>, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Radiology 2006;241:449-58. <b>Bloch BN</b>, Furman-Haran E, Helbich TH, et al.</p>	

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			<p>section pathology » sonst k.A.  Ergebnisse : MRT diff. gew. vs. MRT sign. Unterschied in ADC von PCa und BPH, aber auch signifikante Überlappung, entscheidend vermutlich relative Unterschiede</p> <p>5c. DCE-MRT  Studien mit Referenzstandard Histologie aus operativem Präparat (Prostatektomie)</p> <p>Sensitivität:  Diagnose : 69-95% (Jager et al : vs. MRT 57,5%)  Kapselüberschreitung : 82-91% (surface MRI+DCE-MRT, Bloch et al., n=32, verblindet, PCa-Diagnose bekannt)  Spezifität:  Diagnose : 80-96%  Kapselüberschreitung : 95% (MRT+DCE-MRT, Bloch et al.)</p> <p>Positiver prädiktiver Wert:  Diagnose : n.a.  Kapselüberschreitung : 90-91% (MRT+DCE-MRT, Bloch et al.)  Negativer prädiktiver Wert:  Diagnose : n.a.  Kapselüberschreitung : 91-95% (MRT+DCE-MRT, Bloch et al.)</p> <p>Accuracy:  Diagnose : 77,5-92% (Jager et al : vs. MRT 72%)  Kapselüberschreitung : n.a.</p> <p>Understaging 3-9%, Overstaging 3-6% (Bloch et al.)</p> <p>VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Expression und MVD (microvascular density) sign. Höher bei PCa als bei BPH .  Positive Korrelation zwischen Anreicherung, VEGF-Expression</p>	<p>Radiology 2007;245:176-85. <b>Ren J</b>, Huan Y, Wang H, et al. Clin Radiol 2008;63: 153-9.</p> <p><b>5d. Tanimoto A</b>, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. J Magn Reson Imaging 2007;25:146-52. <b>Chen M</b>, Dang HD, Wang JY, et al. Acta Radiol 2008;49:602-10. <b>Reinsberg SA</b>, Payne GS, Riches SF, et al. AJR Am J Roentgenol 2007; 188:91-8. <b>Kozlowski P</b>, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. J Magn Reson Imaging 2006;24:108-13. <b>Mazaheri Y</b>, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Radiology 2008; 246: 480-8.</p> <p><b>6. Beyersdorff D</b>, Taupitz M, Winkelmann B, et al. Radiology 2002;224:701-6.  <b>Comet-Batlle J</b>, Vilanova-Busquets JC, Saladie ´-Roig JM et al. , Eur Urol 2003;44:201-8, discussion 207-8. <b>Yuen JS</b>, Thng CH, Tan PH, et al J Urol 2004; 171:1482-6. <b>Amsellem-Ouazana D</b>, Younes P, Conquy S, et al., Eur Urol 2005;47:582-6. <b>Lattouf JB</b>, Grubb 3rd RL, Lee SJ, et al BJU Int 2007;99:1041-6.  <b>7. Zakian KL</b>, Sircar K, Hricak H, et al. Radiology 2005;234:804-14. <b>Hom JJ</b>, Coakley FV, Simko JP, et al. Radiology 2007;242:483-9. <b>DeSouza NM</b>, Reinsberg SA, Scurr ED, et al. Br J Radiol 2007;80:90-5. <b>Shukla-Dave A</b>, Hricak H, Kattan MW, et al. BJU Int 2007;99:786-93.</p>	

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			<p>und MVD (Ren et al.)</p> <p>5d. Kombination verschiedener MRT-Techniken I. Tanimoto et al prospektiv, unizentrisch, konsekutiv, 83 Pat. mit V.a.PCa, keine weiteren Angaben, T2-gewichtete Auswertung</p> <p>Ergebnisse : ROC Az MRT : 0,711, ROC Az MRT diff. gew. : 0,905, ROC Az MRT diff.-gew. + DCE-MRT : 0,966</p> <p>II. Chen et al. retrospektiv, unizentrisch, 42 Pat. mit erhöhten PSA-Werten, keine weiteren Angaben,</p> <p>T2-gewichtete Auswertung,</p> <p>Ergebnisse : ROC Az MRT : 0,848, ROC Az MRT diff. gew. : 0,860, ROC Az MRS : 0,961. ROC Az MRT+ MRT diff.-gew. + MRS : 0,978</p> <p>Reinsberg et al, Kozlowski et al, Mazaheri et al: « showed similar results ...for combined MR protocols », sonst k.A.</p> <p>6. MRT nach negativer Biopsie</p> <p>I. Beyersdorff et al. prospektiv, unizentrisch, sonst k.A. Ergebnisse : Sensitivität 83% (DRE : 33%, TRUS 33%), PPW 50% (DRE 67%, TRUS : 57%), MRT korrelierte nicht mit individueller Biopsie-Lokalisation.</p> <p>II. Comet-Battle et al. 92 Pat. mit erhöhtem PSA-Wert (&gt;4ng/ml) und/oder auffälliger DRU mit 1-5 MRT-gesteuerten Biopsie-Serien Ergebnisse : Accuracy MRT+DRU+PSA 83% vs DRU/PSA allein</p>		

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			<p>jeweils 70%. Wahrscheinlichkeit von PCa bei PSA-Wert 5-15ng/ml und negativer DRU/MRT 5-10% bei 1. und 2. Biopsieserie und &lt;3% bei weiteren Biopsieserien.  <i>Schlussfolgerung Autoren</i> : nach 2 Biopsieserien ist eine negative MRT zur Vemeidung weiterer Biopsien ausreichend.            III. Yuen et al.            24 Pat. mit mind. 1x negativer TRUS-gesteuerter Biopsie [und erhöhtem PSA-Wert] mit <i>MRT/MRS</i> (10 Zufallsbiopsien und bis zu 4 gezielte Biopsien), PCa entdeckt in 7/24 Pat (29,1%)            Ergebnisse : MRT/MRS komb. Sensitivität 100%, Spezifität 70,6%, PPW : 58,3%, NPV : 100%, in 2/7 Pat nur duch bezielte Biopsien</p> <p>IV. Amsellem-Ouzana et al.            42 Pat. , im Mittel 2x negative TRUS-gesteuerte Biopsie, mittl.PSA-Wert 12ng/ml (3,9-35) mit <i>MRT/MRS</i> und 10 gezielten Biopsien. PCa entdeckt in 15/42 (35,7%)            Ergebnisse : Sensitivität 73,3%, Sepzifität 96,3%, PPW : 91,6%, NPW : 86,6%, Accuracy : 88%, 9x Tumorlokalisierung Biopsie und MRT/MRS identisch, 5x Tumorlokalisierung Biopsie und MRS identisch.</p> <p>V. Lattouf et al.            konsekutiv, unizentrisch, 26 Pat. nach negativer TRUS-gesteuerter Biopsie mit MRT/DCE-MRT, T2-gewichtete Auswertung            Ergebnisse : NPW MRT 14%, NPW DCE-MRT 15%, Unterschiede n.s.</p> <p><i>Schlussfolgerung der Autoren des systematischen Reviews</i> :</p> <p>“MRI appears to be useful for ruling out cancer in patients at risk for PCa with previous negative biopsies; in addition, there is evidence that the use of MRI to plan targeted biopsies may</p>		

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			<p>lead to the detection of cancers that would have been missed on systematic biopsies.”</p> <p>7. MRT zur Charakterisierung des Prostatakarzinoms I. Zakian et al. 123 Pat. mit MRS vor Prostatektomie. Ergebnisse : MRT/MRS sensitiver in schlecht differenzierten Tumoren (Gleason Score mind. 7b). II. Hom et al. k.A.</p> <p>Ergebnisse : Tumoren mit Gleason 6, die mit MRT/MRS nicht diagnostiziert wurden, waren signifikant kleiner als die diagnostizierten. III. DeSouza et al. MRT diff.-gew., sonst k.A . Ergebnisse : Diffusion bei low risk PCa signifikant unterschiedlich von Diff. bei intermediate oder high risk PCa IV. Shukla-Dave et al. k.A. zu Patienten Erstellung eines Nomogramms zur Vorhersage eines insignifikanten PCa (&lt;0,5cm<sup>3</sup>) unter Berücksichtigung von klinischen Parametern, Biospie-Daten und MRT/MRS. Ergebnisse : Diskriminierung am besten mit Kombination von « Kattan medium nomogram model » (cT1c oder cT2, 1. und 2. Biopsie mit Gleason Score 1-3 (Score &lt;/=6) ; PSA-Wert vor Behandlung &lt;20ng/ml, &gt;50% Biopsien Ca-positiv) + MRT/MRS : <i>ROC Area under the curve</i> : 0,858, signifikant besser als bestes klinische Modell : 0,726.</p>		

#### 4.1.5. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien / Materialien	Welche diagnostischen Interventionen wurden geprüft?	Welcher Referenzstandard wurde herangezogen?	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur- belege
Meta- Analyse	Hoogen- dam, 1999 [82]	14 Studien aus systematischer Suche 1983 bis 1995, unselektierte Patienten mit Vd.a. PCA auf Grund von verdächtigem PSA oder TRUS	DRE	Histologie aus Biopsie oder chirurg. Präparat	<p>Gepoolte Ergebnisse aller 14 Studien:</p> <p>Sensitivität 59% (51-67%)</p> <p>Spezifität 94% (91-96%)</p> <p>PPW* 28% (20-36%)</p> <p>NPW** 99% (98%-99%)</p> <p>Gepoolte Ergebnisse der 5 qualitativ besten Studien:</p> <p>Sensitivität 64% (47-80%)</p> <p>Spezifität 97% (95-99%)</p> <p>PPW* 47% (29-64%)</p> <p>NPW** 99% (98-99%)</p>	Nicht alle Studien definieren, was „positive DRE“ bedeutet, unterschiedlich bewertete Studienqualität, Histologien von Biopsien und chirurg. Präparaten sind nur begrenzt vergleichbar	2++	10-14, 16, 18, 19, 21, 23, 25, 26, 29, 30

### 4.1.6. Primärliteratur für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	Bewertung
<b>Studien mit Vergleich von MRT-GEZIELTER Bx vs. STANDARD-Biopsie</b>						
Porpiglia et al. Diagnostic Pathway with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Versus Standard Pathway: Results from a Randomized Prospective Study in Biopsy-naïve Patients with Suspected Prostate Cancer. Eur Urol 2016	n = 212 pat.s (bx-naive) - arm A: n=107 - arm B: n=105  Nov.2014 -Mar.2016	arm A: mpMRI prior to prostate biopsy (if MRI negative --> SB) arm B: SB of the prostate (12 cores)	randomized controlled trial (single-center)  primary endpoint: comparison of overall detection rates of PCa and csPCa between arm A and arm B  csPCa definition: START criteria for TB (biopsy GS 7 or max. CCL 5 mm) and updated Epstein criteria for SB	comparison of detection rates overall PCa: arm A 50.5% vs. arm B 29.5% (p=0.002) csPCa: arm A 43.9% vs. arm B 18.1% (p<0.001)  targeted Bx (A, MRI+, n=81) vs. SB (A, MRI-, n=26) vs standard Bx (B): overall PCa: 60.5% vs 19.2% vs 29.5% (p<0.001) csPCa: 56.8% vs 3.8% vs 18.1% (p<0.001)	Studientyp - RCT Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	1-
Baco et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy.	n=183 bx-naive pat. (final analysis 175) 1:1 random alloc.  Sept.2011 -June2013	MRI/TRUS-TB on lesions with PIRADS score 3–5 on MRI, followed by 12-core RB (neg.MRI=PIRADS 1–2: only 12-core RB) control group: if a palpable and/or TRUS suspicious lesion was found,	randomized controlled trial (single centre analysis)  csPCa defined as cancer volume 0.5 ml for Gleason 6 disease or any cancer volume for Gleason ≥7	no significant difference between the MRI and control groups in the overall detection rate of any cancer (59% vs 54%, p = 0.4) or detection of csPCa (44% vs 49%, p=0.5). Detection of csPCa	Studientyp - RCT Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und	1-

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	Bewertung
Eur Urol 2016		two targeted bx from the lesion followed by 12-core RB		was comparable between two-core MRI/TRUS-TB (38%) and 12-core RB in the control group (49%; p=0.2) In the MRI group, seven tumors (7/51; 14%) were not detected on MRI and three tumors (6%) were missed on TB. A total of five missed cancers (5/51; 10%) were csPCa. RB (after TB in MRI group) missed three cancers (two GSC 7 and one GSC 6), all of which were detected by TB	Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - (ja) Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	
Delongchamps et al. Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer? J Urol 2016	108 biopsy naïve pat.s (PSA 4-20ng), normal DRE and a single suspicious image on MRI  June- Oct.2014	systematic biopsy by a first operator blinded to MRI, immediately followed by 3 targeted biopsies within the suspicious image by a second operator	prospective cohort study (data from 7 study centres)  csPCa definition: max.cancer core length >5mm for GSC 6 or any mccl for GSC 7 or greater (START criteria)	sbx and tbx detected cancer in 66 (61.1%) and 61 patients (56.5%), respectively. The mean difference was -4.5% (95%CI lower bound of -11.8%). Per-protocol analysis (13 pat. excluded): csPCa was detected in 50 (46.2%) and 52 patients (48.1%)	Studientyp - prospective cohort study Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von	2(+/-)



Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	Bewertung
				<p>with sbx and tbx, respectively (p = 0.69). mean difference of -5.2% (95% CI lower bound of -13.1%).</p> <p>6/14 missed by tbx but detected by sbx were csPCa</p> <p>8/9 missed by sbx but detected by tbx were csPCa</p> <p>Tbx seemed to be inferior to sbx for overall PCa detection. Detection of csPCa did not differ between tbx and sbx.</p>	Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (Bx-Gerät)	
<p>Peltier et al. MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naïve men. Biomed Res Int. 2015</p>	<p>n=110 bx-naïve pat.s with a clinical suspicion of PCa due to an abnormal PSA and/or DRE</p> <p>Mar.2012 -Sep.2013</p>	<p>prebiopsy mpMRI with targeted biopsies when a lesion was found and standard systematic biopsies (12-18 cores) in all pat.</p>	<p>cohort analysis (single centre analysis)</p> <p>csPCa definition: presence of any core with a GSC &gt; 3 + 3 and/or a maximal cancer core length ≥ 6mm</p>	<p>The number of men diagnosed with <u>csPCa</u> was 50 (45%) with the TAR protocol versus 32 (29%) with the STD protocol. The proportion of cores positive for <u>csPCa</u> in TAR cores was 28.9% versus 9.8% for STD cores (p&lt;0.001). TAR-bx missed 1 case of csPCa found</p>	<p>Studientyp - (pro/retro?) cohort analysis</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja</p> <p>ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a.</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a.</p> <p>Statistische Methoden beschrieben? - ja</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja</p> <p>ITT-Analyse? - n.a.</p>	2(+/-)

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	Bewertung
				with STD-bx STD-bx missed 14 cases of csPCa found with TAR-bx	Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	
Mariotti et al. MRI/TRUS fusion biopsy of the prostate compared to systematic 12-core biopsy for the diagnosis and characterization of prostate cancer: multi-institutional retrospective analysis of 389 patients. Urol Oncol 2016	pat.s (n = 389) with suspected PCa who underwent mpMRI with abnormal results (i.e., at least one Likert scale score $\geq 3$ lesion) followed by a targeted MRI-TRUS fusion biopsy within 1 year from the date of the MR examination -bx-naive: n=246  Feb.2013 -Jan.2015	All patients first underwent systematic 12-core biopsies, followed by targeted biopsy generally consisting of 2 or 3 cores from each target	retrospective analysis (data from 2 study centres)  Intermediate-to-high risk was defined as GSC 3+4 with 50% or more of any core positive for cancer or 33% or more of standard biopsy cores positive for cancer or GSC 4+3 or greater cancers	overall PCa detection (cohort of bx-naive + neg.first bx): targeted bx 47% (182/389), systematic bx 52% (202/389) (targeted plus systematic bx 60% (235/389))  biopsy-naïve subgrpup (n=246 men): in 4% (10 cases) the systematic bx was negative and in 10% (25 cases) revealed low-risk PCa while the targeted bx demonstrated intermediate-to-high risk PCa // in <3% (6 cases) did the systematic bx find intermediate-to-high risk PCa while the targeted bx found no or low-risk cancer - more intermediate-	Studientyp - retrospective analysis Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja /n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - nein/n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - unklar	2(+)  berücksichtigen? Daten für bx-naiv schwer zu extrahieren; Ablauf anders als weitere Studien

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	Bewertung
				to-high risk: p<0.0001 - fewer low-risk: p<0.01		
<b>Studien mit Vergleich von MRT-GEZIELTER + STANDARD-Bx vs. STANDARD-Biopsie</b>						
Panebianco et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. Urol Oncol 2015	n = 1,140 pat.s (bx- naive) - group A: n=570 - group B: n=570 Oct.2011 -Mar.2014	group A: TRUS- bx (14 cores) group B: mpMRI followed by standard bx + targeted bx (if MRI- suspicious lesions present)  group A: pat.s w/o findings in first bx: see group B pat.s w/o suspicious MRI lesions: saturation bx	randomized controlled trial (single centre analysis)  PCa cutoff: GSC ≥6	group A: detection of PCa by first standard bx in 37% (210/570) of pat.s - neg.standard bx followed by MRI: 59% suspicious - of these, PCa detected in 88% by targeted + standard bx - - neg.MRI followed by saturation bx: detection of PCa in 29% group B: MRI- suspicious lesions in 77% - of these, PCa detected in 93% (440/570) by targeted + standard bx - neg.MRI followed by standard bx and saturation bx: detection of PCa in 28%	Studientyp - RCT Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - nein ausbalanciert zwischen den Gruppen? - unklar Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - (nein) Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - unklar	1-

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	Bewertung
Tonttila et al. Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. Eur Urol 2016	n=130 bx-naive pat.s (PSA<20ng) - MRI group n=65 (n=53 per protocol) - control n=65 (n=60 per protocol)  April2011 -Dec.2014	Patients in the MP-MRI group underwent prebiopsy MP-MRI followed by TRUS-guided RB and cognitive MRI/TRUS fusion TB. Patients in the control group underwent routine TRUS-guided RB (10-12 cores) alone.	randomized controlled trial  ausschließen wg. cognitive?  csPCa definition: Gleason score >3+3, more than two positive cores, or maximum cancer core length 3mm	CDR between the MP-MRI and control groups in the ITT population was similar (37 of 62 [60%] vs 36 of 63 [57%]; difference was 2.5% [95% CI 14-19]; p=0.8  per protocol analysis: The detection rate for csPCa and the detection rate for clin. insignificant PCa were similar between the MP-MRI (standard bx + tbx) and control groups (55% [29 of 53] vs 45% [27 of 60]; 9.7% difference [95% CI 8.5-27]; p=0.8; and 9.4% [5 of 53] vs 12% [7 of 60]; 2.2% difference [95% CI 14-10]; p = 0.5)	Studientyp - RCT Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja, sowie per-protocol Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	1-
<b>Studien ohne aussagekräftige / verlässliche Vergleiche</b>						
Ahmed H. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate	n = 576 pat.s (bx-naive)	standardized MRI, then combined bx procedure: TPM-bx (template prostate	prospective study (multicentre)  csPCa definition: GSC ≥4+3 or maximum cancer core length 6	detection of PCa on TPM-bx in 71% of pat.s (prevalence of csPCa: 40%)	Studientyp - prospective paired-cohort study Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja	2(+)

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	Bewertung
cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet. 2017 Jan 19. [Epub ahead of print]		mapping, 50-60 cores) followed by TRUS-bx (10-12 cores) [no targeted bx of MRI-suspicious regions]	mm or longer  <i>bereits für 2. TK extrahiert; Studie wegen Ablauf als methodisch schwierig eingeschätzt: nach dem MRT keine gezielte Bx; Referenztext war TPM-Bx (mit 50-60 cores), erst danach SBx -- diese ist bei einer durchlöcherten Prostata vermutlich nicht mehr aussagekräftig / vergleichbar. keine gezielte Bx der MRT-Läsionen, SE und SP für die MRT selbst (mit TPM als Referenz) ggf. brauchbar - nur nicht zum SBx-Vergleich)</i>	27% had a negative mpMRI, of whom 10,8% had <u>csPCa</u> on TPM-bx  scenario of MRI as triage test: suspicious (Likert $\geq 3$ ) would get bx (either standard bx or guided by MRI, assuming similar accuracy to TPM) - 27% would avoid primary bx	(supp.data) ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - (ja) Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (technical devices and trials)	

## 4.1.7. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
<b>Testgüteparameter der Graustufenonographie der Prostata + ggf. Dopplerflowmessung</b>							
Lee H.Y. et al, 2009 [83] Korea  Retrospektive Fallserie	N=350 /114 konsequente Pat. mit gezielten Biopsien  Med. Alter 67,5J  PSA>3ng/ml (med. 7,6ng/ml)	TRUS gesteuerte systematische + gezielte Biopsie (+1-2) von einem erfahrenen Untersucher HDI500 4-9Mhz + Dopplerflowmessung  n= 236 Trainingsset : Entwicklung von Scoring-Kriterien für Auffälligkeit  nach multivariater Analyse : - verstärkte Durchblutung (+1), unregelmäßige Begrenzung (+1) und nodulare oder Cluster- Auffälligkeit (+1) oder Ausdehnung der Auffälligkeit an die Außenseite der peripheren Zone	Nur TRUS syst. Biopsie (n=12)  Referenz- standard :  Histologie aus Biopsie	Positiver prädiktiver Wert der retrospektiv erhobenen Scoringkriterien für Auffälligkeit bei gezielter Biopsie vs. systematischer Biopsie	1. Anteil Karzinome gesamt : - Trainingsset. 43%, Testset 40%  2. PPV gesamt Testset  gezielte+systematische Biopsie : 40% (46/114) nur systematische Biopsie : 30% (34/114)  3. PPV nach Scores Testset  Score +4 gezielte + systematische Biopsie : 83% (19/23) nur systematische Biopsie : 52% (12/23) p=0,005 Score +3 gezielte+systematische Biopsie : 38% (13/34) nur systematische Biopsie : 32% (11/34) p=0,07 Score +2 35% (12/34)		3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
		(+1)  n=114 Testset : Prüfen der Testgüteparameter			27% (9/34) p<0,001  Score 0+1 n.s.		
Tamsel R. et al, 2008 [84]  Retrospektive Fallserie  Türkei	N=830 Pat.  Mittl. Alter 65J 45-80  5/2000-6/2004  Unklar, ob konsekutiv  tPSA >4ng/ml	TRUS gesteuerte Biopsie mit zusätzlicher Probeentnahme suspekter Areale bei auffälliger TRUS (fokal hypo- oder , hyperechogen, auffällige Grenze, schlecht definierte Bereiche mit veränderten Graustufen	Nur TRUS sextant Biopise Untersuchung jeweils durch 2 erfahrene Untersucher mit Sonograhiegerät mit endorektaler Sonde 5-9 Mhz mit 18G Stanze, systematische (sextant) Biopsie mit 8 Stanzen  Referenzstandard :  Histologie aus Biopsie	Sensitivität Spezifität  Positiver prädiktiver Wert negativer prädiktiver Wert Accuracy  Für « auffällige TRUS »	Karzinome insgesamt : n=291 (35%)  Auffällige TRUS gesamt : n=241  1.Sensitivität « auffällige TRUS » : 64% (185/241)  2. Spezifität « auffälliger TRUS » : 89% (483/539) 3. positiver prädiktiver Wert « auffälliger TRUS » : 76% 4. negativer prädiktiver Wert « auffälliger TRUS » : 82% 5. Accuracy : 80%  Stratifiziert nach tPSA-Wert :  Karzinomentdeckung TRUS in Gruppe 1 (4-9,9ng/ml) : 56% (22/39)  Gruppe 2(10-19,9ng/ml) : 30% (28/93)		3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					Gruppe 3 (<20ng/ml) : 85% (135/159)		
<b>Testgütparameter der Dopplerflowmessung inkl. kontrastmittelverstärkte Sonographie der Prostata</b>							
Aigner F. et al, 2009 [85] prospektive Fallserie/Kohortenstudie	n= 44 Screening-Freiwillige aus Innsbruck PSA-Wert > 1,25ng/ml Mittl. Alter 62J (42-76) und suspekte CEUS Befunde mit genannter Technik keine DRE	Bis zu 5 zielgerichtete Biopsien nach CEUS mit cadence-contrast pulse sequencing (CPE), niedriger mechanischer Index (MI 0,14) mit Freq. von 5 Mhz mit SonoVue Score : 1. schnelle Kontrastanreicherung (15-20s) 2. erhöhte Kontrastanreicherung 3. Asymmetrische Darstellung der intraprostatichen	Systematische Biopsie mittels TRUS mit Sequoia mit Sonde EV8C\$, Freq. 8 Mhz Fokus auf peripherer Zone, da bei Screening kaum Ca in Transitionszone. Referenzstandard : Histologie aus Biopsie	Anzahl entdeckter Karzinome Sensitivität Spezifität Positiver prädiktiver Wert Negativer prädiktiver Wert	1. Anzahl entdeckter Karzinome Gesamt : 80% (35/44) Gleason Score 6,7 (5-10) CPE-CEUS gezielte Biopsie Sensitivität 100% Spezifität : nicht ermittelbar, da nur suspekte CPE-CEUS ausgewertet. 20% falsch Positive (n=9) NPV : nicht ermittelbar PPV 79,5% TRUS systematische Biopsie Sensitivität : 43%	Alle CEUS Untersuchungen durch einen erfahrenen Untersucher  Systematische Biopsie mit TRUS durch Urologen ohne Kenntnis der anderen Befunde  In der Publikation NPV und PPV nicht korrekt angegeben	3



Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
		Gefäße			Spezifität : n.a. PPV : n.a. NPV : n.a.		
Colle-selli D. et al, 2007 [86]  Retro-spektive Kohortenstudie  Arbeitsgruppe Innsbruck	n=345 konsekutiv  Pat. mit Prostatakarzinom  Mittl. Alter 62,2] (41-75)  mittl. tPSA 6,9 (1,32-43,4) asymptomatische Screening-Freiwillige	CEUS (mit SonoVue max. 4,8ml) mit gezielter Biopsie (« endfire »Sequoia 5-9Mhz) nur in peripherer Zone max. 5 von max. 2 hypoechoenen Zonen	TRUS mit systematischer Biopsie (n=10) (« endfire »Sequoia 5-9Mhz)  Referenzstandard :  Histologie aus Biopsie ?	Sensitivität CEUS-Biopsie vs TRUS systematische Biopsie für PCa-Entdeckung  Stratifizierung der Ergebnisse anhand des Prostatavolumens	1. Sensitivität CEUS gezielte Biopsie: 77,1% (267/345) TRUS syst. Biopsie: 73,4% (252/345) n.s.  2. Sensitivität nach Volumen stratifiziert <20ml :  CEUS gezielte Biopsie : 88% TRUS syst. Biopsie : 69% p<0,05 20-30ml : CEUS gezielte Biopsie : 80,8% TRUS syst. Biopsie : 70,4% p<0,05  Größere Volumina n.s.	Spezifität, positiver+negativer prädiktiver Wert n.a.	3
Mitterberger M. et al, 2007 [87]  Unizent-	n=100  Screening-Freiwillige aus Innsbruck	n= 50 mit  5 gezielten Biopsien 18G nach kontrastmittelverstärkter TRUS (=	n= 50 mit  10 systematischen Biopsien 18G	1. Anzahl entdeckter Prostata-Karzinome  2. Prozentsatz positiver Biopsien im Verhältnis zur Gesamtzahl der	Inzidenz PCa gesamt : 29% (29/100)  Anzahl entdeckter Prostatakarzinome	Keine prospektive Powerberechnung  Keine Angabe zu Sensitivität	1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
rischer RCT Arbeitsgruppe Inns-bruck	Alter im Mittel 52 (44-76) PSA 1,6-10 ng/ml Prostatavolumen 11-95ml Ausschluss : -Prostatitis bis zu 1 Mo vor Biopsie - aktive Infektion des Urintrakts - Kontraindikation gegen Kontrastmittel einschl. NYHA IV	CEUS-TRUS) mit SonoVue aus hypervakularisierten Teilen der peripheren Prostatazone, nicht aus der Transitionszone Subj Grading : 0 = kein Farbsign. 1= niedr. Dichte 2= mittl. Dichte 3=hohe Dichte Sequioa 512 « endfire probe » Doppl. Freq. 9Mhz	(5 von jeder Seite, Basis, Mitte, Spitze medial, Spitze lateral, jeweils periphere Zone,+ Transitionszone) unter Standard-TRUS « biplane probe » grey-scale, 7,5 Mhz Referenzstandard : Histologie aus Biopsie, keine Nachverfolgung	Biopsien	a. gezielt mit CEUS—TRUS 16% b. systematisch mit TRUS 13% p<0,04 2. Prozentsatz positiver Biopsien im Verhältnis zur Gesamtzahl a. gezielt mit CEUS-TRUS 15,6% b. Systematisch mit TRUS 6,8% p<0,001	und Spezifität möglich, da keine falsch Negativen erhoben, .d.h. Vergleich mit Prostatektomiepräparat fehlt. Die Autoren geben an, dass für CEUS-TRUS gezielte Biopsie die meisten nicht entdeckten Karzinom in der Apex der Prostata lagen. Verwendung von Sonographiegeräten unterschiedlicher Frequenz Hypoechogene Zonen nicht berücksichtigt bei gezielter Biopsie aufgrund spezifischer Screening-Population Alle Untersuchungen durch einen erfahrenen Untersucher, Lernkurve mit mind. 3 Mo angegeben	

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Tang J. et al, 2007 [88] unizentrische Fallserie/Kohortenstudie China	n= 66 Pat. prospektiv 6/06 - 2/07 mit auffälliger DRU (n=23), MRT, CT oder PSA-Wert < 10ng/ml (n=38) mittl. Alter 69,8+/-7,5J (49-83) PSA-Wert 1,3-38ng/ml Prostatavolumen im Mittel 45,4+/-26,9cm <sup>3</sup>	Biospie aus hypoechoenen Zonen (6-10Mhz endfiring probe 18G) CEUS mit end-firing probe 4-8Mhz Sequoia 512 mit contrast pulse sequence SonoVue mit niedriger akustischer Power 4 Kategorien : 1= keine Anreicherung 2=verstärkte Anreicherung 3=gleiche Anreicherung 4=verminderte Anreicherung im Vergleich zum umgebenden Gewebe	Systematische Biopsie nach TRUS / PDU PDU : 1= kein Signal 2=verstärktes Signal 3=gleiches Signal 4=vermindertes Signal im Vergleich zum umgebenden Gewebe Referenzstandard : Histologie aus Biopsie, Nachverfolgung benigne Befunde 3 Monate PSA-Kontrollen (alle o.B.)	Anzahl entdeckter Karzinome Sensitivität Spezifität Gleason Score der Karzinome cTNM	1. Anzahl entdeckter Karzinome Gesamt : 45% (30/66) a. CEUS Bei Peak-Intensität als Malignitätskriterium mit Cut-off 9,2dB Sensitivität : 65,2% Spezifität : 72,7% Mit relativer Peak-Intensität als Kriterium Sensitivität : 71,4% Spezifität : 81.8% b. TRUS/PDU bei erhöhtem Flow in peripherer hypoechoener Zone als Malignitätskriterium : Sensitivität 55,2% Spezifität : 53,8%	Eigentlich Explorationsstudie für Differenzierungskriterien benigne-maligne bei CEUS, deshalb als hohes Verzerrungsrisiko klassifiziert, da keine Validierungsstudie  Autoren geben an, dass die genannten Kriterien objektiver als Dopplerflowmessungen zu erheben sind.	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Taymoorian K. et al, 2007 [89]  Unizen- trische Fallserie/ Kohorten- studie  Berlin	n= 95 von 115 Pat.  Mittl. Alter 66 (44-73) mit erhöhtem PSA.Wert (median 13,8, 4-48) und <u>voraus- gegangener negativer Biopsie</u>  (bis zu 6x)  1/04-2/06  10 wegen Kontraindikation an ausgeschl, 9 wegen Lernkurve	2 zielgerichtete Biopsien mit biplaner Sonde 7,5Mhz aus suspekter hypervaskularisierter Zone in der Anflutungsphase oder hypochogener Zone in der späten Phase mit CEUS : Sonovue, Doppl. Freq. 3,6Mhz, eher niedr. akust. Power (MI<4), mit Sonogerät Aplio 80 6-9Mhz	TRUS, mit Sonogerät Aplio 80 6-9Mhz /PDU und systematische Bipsie mit biplaner Sonde 7,5Mhz  Referenz- standard :  Histologie aus Biopsie und  Nachverfolgung 12 Mo benigner Befund – alle ohne Ca	Anzahl entdeckter Karzinome  Sensitivität  Spezifität	1. Anzahl entdeckter Karzinome  Gesamt : 31,5% (30/95)  a. CEUS :  ohne Biopsie : 48 suspekte Läsionen  Sensitivität : 100%  Spezifität : 48%  Nach Biopsie :  Sensitivität : 80% (24/30)  Spezifität : 100% ?  b. systematische Biopsie TRUS/PDU :  nur TRUS/PDU:  Sensitivität : 0,7% (2/30)  Nach Biopsie :  Sensitivität : 26,6% (8/30)		3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					Spezifität : 100% ?		
Sen J et al, 2008 [90]	n=40 konsekutive Patienten alle PSA> 4ng/ml oder auffällige DRU	TRUS +Doppler Flow Messung  Score : erhöhter , gleicher oder erniedrigter Flow Syst. Veloc.  Enddist. Veloc. Resistance Index + gezielte Biopsie bei Auffälligkeit	TRUS mit Sonde 5-9Mhz + systematische Biopsie	Sensitivität Spezifität positiver prädiktiver Wert negativer prädiktiver Wert	Sensitivität : Dopplerflowmessung : 88,2% TRUS : 73,5% Spezifität : Dopplerflowmessung : 66,6% TRUS : 33,3% PPV : Dopplerflowmessung : 93,7% TRUS : 85,1% NPV :  Dopplerflowmessung : 50% TRUS : 22,2%	Kleine Fallzahl	3
Wink M et al, 2008 [91]  Europäisches Multicenterprojekt  Ergebnisse aus Innsbrucker Arbeits-	[Angegebene Patientenzahlen zu Publikationen zur gezielten Biopsie unter CEUS vs. systematischer Biopsie] ;  alle aus Innsbrucker Arbeitsgruppe	Gezielte Biopsien nach CEUS -TRUS  Sonokriterien nicht angegeben	Systematische Biopsien mit TRUS  Referenzstandard :  jeweils  Histologie aus Biopsie	1. Anzahl entdeckter Karzinome  2. Anzahl positiver Biopsien im Verhältnis zur Gesamtzahl der Biopsien  3. Korrelation zum Gleason Score	Frauscher 2002  1. Entdeckte Karzinome  Gesamt: 30% (69/230)  CEUS gezielte Biopsie: 24,4% (56/230)  Nur durch CEUS-Biopsie entdeckt: 7,4% (17/230)  TRUS systematische Biopsie: 22,6%)	Jeweils am meisten entdeckte Karzinome durch Kombination der Verfahren  Syst. Biopsie unter TRUS und Gezielte Biopsie mit CEUS  Sonographische Kriterien für gezielte Biopsie aus den verschiedenen Publikationen nicht angegeben	2- bis 3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
gruppe	<p>Frauscher 2002</p> <p>n= 230 Screening-Freiwillige</p> <p>Kontrastmittel Levovist</p> <p>Pelzer 2005</p> <p>n= 380 Screening-Freiwillige</p> <p>PSA-Wert 4-10ng/ml</p> <p>Mitterberger</p> <p>N= 690</p> <p>Mittl. PSA-Wert 4,6 ng/ml</p> <p>Kontrastmittel Sonovenue</p>			(Mitterberger)	<p>Nur durch syst. Biopsie entdeckt: 5,6% (13/230)</p> <p>2. Anteil positiver Biopsien</p> <p>CEUS gezielte Biopsie : 10,4%</p> <p>Systematische Biopsie : 5,3%</p> <p>P&lt;0,05</p> <p>Pelzer 2005</p> <p>1. Entdeckte Karzinome</p> <p>Gesamt : 37,6% (143/380)</p> <p>CEUS gezielte Biopsie: 27,4% (104/380)</p> <p>Nur durch CEUS-Biopsie entdeckt: 10% (38/380)</p> <p>TRUS systematische Biopsie: 27,6% (105/380)</p> <p>Nur durch syst. Biopsie entdeckt : 10.2% (39/380)</p> <p>Anteil positiver Biopsien: CEUS gezielte Biopsie: 32,6%</p>	<p>Nicht angegeben, ob prospektive oder retrospektive Serien</p> <p>Keine Validierung am Prostataktomie-Präparat</p> <p>Alle Arbeiten aus einer Arbeitsgruppe.</p> <p>Keine Angabe darüber, ob klinische relevante Karzinome entdeckt wurden.</p> <p>2 publizierte Arbeiten von Mitterberger 2007 nicht aufgeführt -</p> <p>a) RCT n= 100 siehe eigene Evidenztafel</p> <p>b) Fallserie n= 20 Anwendung Alphareduktasehemmer vor Untersuchung zu klein</p>	

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	(RCT Mitterberger siehe eigene Evidenztabelle)				<p>Systematische Biopsie: 17,9% p&lt;0,01</p> <p>Mitterberger 2007</p> <p>1. Entdeckte Karzinome</p> <p>Gesamt: 32% (221/690)</p> <p>CEUS gezielte Biopsie: 26% (180/690)</p> <p>Nur durch CEUS-Biopsie entdeckt: 7,9% (55/690)</p> <p>TRUS systematische Biopsie: 24% (166/690)</p> <p>Nur durch syst. Biopsie entdeckt : 5,9% (41/690)</p> <p>2. Anteil positiver Biopsien: k.A.</p> <p>3. Gleason-Score</p> <p>Durch CEUS entdeckte Karzinome : Gleason-Score mind. 6 , Mittelwert 6,8</p> <p>Durch system. Biopsie entdeckte Karzinome:</p>	Ergebnisse der anderen Arbeitsgruppen zu (Seiten-)Lokalisation durch CEUS und CEUS zum Monitoring/Staging unter Therapie n.a.	

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					Gleason-Score 4-6, Mittelwert 5,4 P<0,05		
Yang J.C. et al, 2008 [92] Fallserie/ Kohortenstudie	n= 115 konsequente Pat.  mittl. Alter 70 Jahre (47-85)  PSA-Wert > 4ng/ml (4,3- 387)  DRU n.a.  n=36 mit PSA- Wert 4-10ng/ml  6/07-5/08	CEUS mit SonoVue  CEUS-Score :  0=keine Anreicherung  1= keine abnorme Anreicherung  2= intensive fokale Anreicherung  3= diffuse Anreicherung  (2+3=positiv)  2 Biopsiestanzen (18G) aus allen CEUS-positiven hypoechoenen Zonen  Gerät siehe Vergleichs-	TRUS  PDU (Power Doppler Ultra- sonography)  mit 4-8Mhz « endfiring » probe Sequoia 512S  PDU-Score :  0=keine abnorme Anreicherung  1=intensive fokale Anreicherung  2= diffuse Anreicherung (1+2= positiv)  2 Biopsiestanzen aus allen PDU positiven hypoechoenen Zonen + systematische	Anzahl entdeckter Karzinome  1. Sensitivität  2. Spezifität  3. PPV (positiver prädiktiver Wert)  4. NPV (negativer prädiktiver Wert)  5. Accuracy (diagn. Sicherheit gesamt)  im Hinblick auf Histologie aus Biopsie vs. gezielter Biopsie	Entdeckte Karzinome  Gesamt : 55% (63/115)  Sensitivität  a. TRUS 51% (32/63) b. PDU 57% (36/63) c. CEUS 65% (41/63)  2. Spezifität  a. TRUS 58% (30/52) b. PDU 65% (34/52) c. CEUS 83% (43/52)  3. PPV  a. TRUS 59% (32/54) b. PDU 67% (36/54) c. CEUS 82% (41/50)  4. NPV  a. TRUS 49% (30/61)	Kein Korrelat zu Prostatektomie	2+ bis 3



Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
		intervention	Sextant-Biopsie (4 Proben v. peripherer Zone, 2 Proben v. Transitionszone)  Referenzstandard : Histologie aus Biopsie		b. PDU 56% (43/65) c. CEUS 66% (43/65)  5. Accuracy  a. TRUS 54% (62/115) b. PDU 61% (70/115)  c. CEUS 73% (84/115)		
<b>Thema: Ultraschallelastographie</b>							
Cochlin et al., 2002 [93]/ prospektive Fallserie/ Kohortenstudie	100 konsekutive Pat. mit auffälliger DRU und/oder erhöhtem PSA	Elastographie  Nachverfolgung für 1 Jahr	Grey-scale TRUS: 8,5 MHz  Referenzstandard: Sextantenbiopsie:  segmentale Biopsien des rechten und linken Lappens, Mitte und apikal	Sensitivität  Spezifität  PPV  NPV	Elastographie:  Sensitivität 51% (24/47), Spezifität 83% (44/53), PPV 72% (24/33), NPV 66% (44/67)  TRUS:  Sensitivität 54% (keine absoluten Angaben), Spezifität 73% (keine absoluten Angaben)  Impact auf Management:  N=3: Pat. mit nur durch	Keine Angaben bzgl. einer Verblindung bei der Auswertung	2+

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					<p>Elastographie festgestelltem Karzinom (6,1% von insgesamt 19 Pat. mit festgestelltem Karzinom)</p> <p>N=2: Pat., in denen durch Elastographie zusätzliche krebsbefallene Bereiche festgestellt wurden, und in denen das Staging daraufhin verändert wurde (4,1% von insgesamt 49 Pat. mit festgestelltem Karzinom)</p>		
Eggert et al., 2008 [94] / RCT	<p>351 Pat. mit auffälliger DRU und/oder erhöhtem PSA (<math>\geq 4</math> ng/ml)</p> <p>Ausschlusskriterien: vorangegangene Prostatabiopsie, operative Prostataeingriffe, akute Prostatitis innerhalb der letzten 4 Wo.</p>	<p>Elastographiegruppe (n=189)</p> <p>Voluson 730 Ultraschallgerät</p> <p>TRUS+Biopsie (siehe rechts)</p>	<p>Kontrollgruppe (n=162)</p> <p>TRUS + Biopsie: 10 periphere Proben aus Apex, Mitte, Basis, mediale Anteile der Seitenlappen</p>	<p>Sensitivität</p> <p>Spezifität</p> <p>Vorhersagegenauigkeit der Elastographie vgl. mit TRUS</p>	<p>Elastographie:</p> <p>Sensitivität 44,5% (keine absoluten Angaben), Spezifität 89% (keine absoluten Angaben)</p> <p>TRUS:</p> <p>Sensitivität 39% (keine absoluten Angaben), Spezifität 78% (keine absoluten Angaben)</p> <p>Prostata-CA-Detektionsrate der Elastographiegruppe betrug 40,2% (76/189) ggü. 37,7% (61/162) in Kontrollgruppe (Unterschied n.s.=</p>	<p>Keine Angaben zum Randomisierungsverfahren</p> <p>Homogene Verteilung der Gruppen</p>	1+

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					nicht signifikant).  Detektionsraten - Subgruppenbetrachtung:  Stadium T1c: Elastogr. 30% vs. TRUS 25% (n.s.)  Stadium T2: Detektionsraten gleich  Stadium T3 u. T4: unabhängig vom bildgebenden Verfahren bestätigte sich bei allen Pat. klinischer Tastbefund		
Kamoi et al., 2008 [95] / prospektive Kohortenstudie	107 konsekutive Pat. mit auffälliger DRU oder erhöhtem PSA ( $\geq 4$ ng/ml) ohne vorherige Biopsie	Transrektale real-time Elastographie (TRTE): 7,5 MHz	TRUS Power Doppler Sonographie (PDUS)  8-Zylinder transperineale Ultraschall gesteuerte - Biopsie (konventionelle Sextanten-biopsie und lateraler Teil	Sensitivität , Spezifität PPV, NPV  Diagnostische Genauigkeit (Diagnostic accuracy, DA)  ROC-Kurvenanalyse  Odds ratio  95% KI	TRTE: Sensitivität 68% (27/40), Spezifität 81% (54/67), PPV 68% (27/40), NPV 81% (54/67), DA 76% (81/107)  TRUS: Sensitivität 50% (20/40), Spezifität 85% (57/67), PPV 67% (20/30), NPV 74% (57/77), DA 72% (77/107)	Rater waren verblindet ggü. den Ergebnissen der anderen Rater und Untersuchungen	2++

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
			der peripheren Zone: jeweils ein Zylinder auf der rechten und linken Seite)		<p>PDUS:</p> <p>Sensitivität 70% (28/40), Spezifität 75% (50/67), PPV 62% (28/45), NPV 81% (50/62), DA 73% (78/107)</p> <p>Unterschiede in Sensitivität zwischen TRUS und TRTE bzw. PDUS: signifikant (<math>p=0,027</math> bzw. <math>p=0,023</math>)</p> <p>Unterschiede in Spezifität: n.s.</p> <p>Beste Kombination - PDUS+TRTE (aber Unterschiede nicht signifikant):</p> <p>Sensitivität 78% (31/40), Spezifität 73% (49/67), PPV 53% (31/59), NPV 84% (49/58), DA 75% (80/107)</p> <p>Kombination aller drei Ultraschalltechniken hatte keinen zusätzlichen diagnostischen Wert im Vergleich zur Kombination PDUS+TRTE</p> <p>ROC Kurvenanalyse: TRTE hat größte Fläche unter ROC curve – n.s. im Vgl. mit PUDS und TRUS</p>		
König et al, 2005 [96] /	404 Pat. mit auffälliger DRU	Elastographie	TRUS	Sensitivität gesamt und differenziert nach	Elastographie:	Pathologe war verblindet ggü. den Ergebnissen der	2+

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
prospektive Kohortenstudie	und/oder erhöhtem PSA	Voluson 730 Ultraschallgerät 7,5 MHz	konventionelle Sextanten-biopsie	Gleason Score	Sensitivität gesamt 84% (127/151)  Sensitivität Gleason 2-4: 83,8% (31/37), Gleason 5-6: 86,7% (52/60), Gleason 7: 78,1% (25/32), Gleason $\geq$ 8: 86,4% (19/22).  TRUS:  Sensitivität gesamt 32,5% (49/151)  Sensitivität Gleason 2-4: 21,6% (8/37), Gleason 5-6: 31,7% (19/60), Gleason 7: 46,9% (15/32), Gleason $\geq$ 8: 31,8% (7/22).	Elastographie  Inhomogene Pat.population (mehr als 50% hatte in der Vergangenheit $\geq$ 1 Biopsie mit negativen Ergebnissen)	
Miyagawa et al, 2009 [97]/ prospektive Kohortenstudie	311 Pat. mit erhöhtem PSA (< 4 ng/ml und auffälliger DRU (tastbare noduläre Läsionen), und auffälligem TRUS (echoarme Läsionen) und auffälligem MRT (Läsionen mit niedriger Intensität auf T2-gewichteten	Elastographie alleine und Elastographie kombiniert mit TRUS  7,5 MHz	TRUS  DRU  6- bis 8-Zylinder TRUS-gesteuerte Biopsie (18G Biopsienadel)  12 bis 14 Zylinder wurden in denjenigen Pat. gewonnen, die vorher bereits einer transrektalen Biopsie	Sensitivität gesamt und differenziert nach Gleason Score $\geq$ 6 (Differenzierung nach Gleason Score nur für Elastographie)	Elastographie:  Sensitivität 72,6% (69/95)  Sensitivität Gleason 6: 69% (23/35), Gleason 7: 72% (21/29), Gleason 8: 81% (13/16), Gleason 9-10: 71% (10/14).  Unterschiede n.s.  TRUS:  Sensitivität gesamt 59% (56/95)  DRU:	Elastographiebilder wurden verblindet ggü. den Biopsieresultaten ausgewertet	2+

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	Schnitten)		unterzogen wurden oder deren MRT Befund auf einen Tumor im vorderen Teil der Prostata hinwies (4 bis 6 Zylinder transperineal und 8 Zylinder transrektal)		Sensitivität gesamt 37,9% (36/95) TRUS + Elastographie: Sensitivität gesamt 89,5% (85/95) Sensitivitäten von Elastographie und TRUS + Elastographie signifikant höher als Sensitivitäten von DRU oder TRUS (P<0,0001)		
Nelson et al, 2007 [98]/ prospektive Kohortenstudie	137 konsekutive Pat. mit auffälliger DRU oder erhöhtem PSA	Elastographie 6 MHz	TRUS (Gray-scale und Farb Doppler)  Gezielte Biopsie der durch TRUS und Elastographie identifizierten auffälligen Bereichen sowie seitliche Sextantenbiopsie sowie bis zu 4 zusätzlichen parasagittalen Zylinderstanzen	Hauptziel der Studie: Vergleich zwischen systematischer Sextantenbiopsie vs. gezielter Biopsie mit Gray-scale TRUS, Farb Doppler TRUS und Elastographie  Weitere Outcomes (hier relevant): Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV (nur relative Angaben)  OR bezogen auf gutartiges Gewebe für Gleason Score vs. pathologischer Befund	Elastographie: Sensitivität 25%, Spezifität 86%, PPV 20%, NPV 88%  Gleason 5-6 OR: 1,72, Gleason 7 OR: 3,36, Gleason 8 OR: 3,36, Gleason 9-10 OR: 4,11  Gray-scale TRUS: Sensitivität 16%, Spezifität 93%, PPV 26%, NPV 88%  Gleason 5-6 OR: 2,14, Gleason 7 OR: 5,26, Gleason 8 OR: 7,68, Gleason 9-10 OR: 6,29  Farb Doppler: Sensitivität 29%, Spezifität 80%, PPV	Alle sonographischen Bilder nur von einem Reviewer ausgewertet  Keine Angaben bezüglich einer Verblindung	2-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
				im Ultraschall	18%, NPV 88%  Gleason 5-6 OR: 0,96, Gleason 7 OR: 0,85, Gleason 8 OR: 4,12, Gleason 9-10 OR: 10,61  signifikanter Zusammenhang zwischen steigendem Gleason Score und allen drei Ultraschalluntersuchungen; Elastographie zeigte stärkere Korrelation mit höheren Gleason Scores, war aber im Gegensatz zum Farb Doppler ebenfalls mit niedrigerer Malignität assoziiert		
Salomon et al, 2008 [99]/ prospektive Fallserie	109 konsekutive Pat. mit histologisch nachgewiesene m Prostata-CA. Alle Pat. für eine radikale Prostatektomie vorgesehen.	Elastographie  7,5 MHz	Radikale Prostatektomie	Bezogen auf einzelne auffällige Areale („suspicious areas“):  Sensitivität  Spezifität  PPV  NPV  Diagnostische Genauigkeit  (keine absoluten	Elastographie:  Sensitivität 75,4%, Spezifität 76,7%, PPV 87,8%, NPV 59%, Diagnostische Genauigkeit 76%  Stratifizierung der Sensitivität nach Gleason Score: Gleason ≤ 6: 74%, Gleason 7: 78%, Gleason >7: 93%  Stratifizierung der Spezifität nach Gleason Score: Gleason ≤ 6: 78%, Gleason 7: 80%, Gleason >7: 93%  Elastographie dauerte 7-10 Min pro Patient	Bestmöglicher Referenzstandard  Elastographie von einem Untersucher durchgeführt, der ggü. den klinischen Daten verblindet war.  Pathologe verblindet ggü. den Ergebnissen der Elastographie.	2-3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
				Angaben)  Stratifizierung der Sensitivität und Spezifität nach Regionen und Gleason Score			
Tsutsumi et al, 2007 [100]/ prospektive Fallserie	72 Pat. mit erhöhtem PSA, die zeitgleich mit einer TRUS-Biopsie einer Elastographie unterzogen wurden.  Davon 51 Pat. in Analyse eingeschlossen  Ausschlussgründe: verabreichte Hormontherapie, transurethrale OP in Vergangenheit, kleine Tumorkläsionen (<0,5 ml), Elastographiebil der nicht	Elastographie  EUB-6500 Ultraschallgerät  7,5 MHz  Elastographie +TRUS	TRUS-Biopsie: Sextantenbiopsie bei der ersten Untersuchung und nachfolgende 12 transrektale und transperineale Zylinderbiopsie (keine gezielte Biopsie von in der Elastographie festgestellten positiven Arealen)	Detektionsrate  Stratifizierung nach Tumorlokalisierung, Gleason Score und Tumorstadium  Sensitivität und PPV in Bezug auf die Tumolokalisierung (anterior, Mitte, posterior)	Detektionsrate:  N=15 Pat., in denen die Elastographiebefunde zu 100% mit der Tumorlokalisierung übereinstimmte (29%); N=16 Pat., in denen die Elastographiebefunde mit der Tumorlokalisierung übereinstimmte, aber auch falsch-positive Befunde vorhanden waren (31%); N=12 Pat., in denen die Elastographiebefunde mit der Tumorlokalisierung übereinstimmte, aber auch falsch-negative Befunde vorhanden waren (24%); N=8 Pat., in denen die Elastographiebefunde nicht mit der Tumorlokalisierung übereinstimmte, bzw. ein Tumor nicht lokalisiert werden konnte.  TRUS+Elastographie lieferte eine Detektionsrate von 100%  Stratifizierung nach	Auswertung der Bilder durch Ingenieur der ggü. die Tumorlokalisierung verblindet war. Prostata Schnitte von Pathologen analysiert, der ggü. Ergebnissen der Elastographie verblindet war.  Viele Pat. ausgeschlossen	3



Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	auswertbar/schlechte Bedingungen bei Untersuchung				<p>Tumorlokalisierung (bezogen auf positive Elastographiebefunde)</p> <p>Anterior: Sensitivität 94% (30/32), PPV 83% (30/36)</p> <p>Mitte: Sensitivität 76% (13/17), PPV 72% (13/18)</p> <p>Posterior: Sensitivität 57% (16/28), PPV 70% (16/23)</p>		
<b>Thema: funktionelles MRT nach negativer Biopsie</b>							
Cheikh A.B. et al, 2009 [101] retrospektive unizentrische Fallserie Lyon Angabe zu Interessenkonflikten: k.A.	n= 93 Patienten aus einer Institution mit mind. 1x negativer Biopsie, im Mittel 1,9 (1-5), im Mittel 12,6 Stanzungen pro Biopsiesitzung mittl. Alter 63,2J (52-74) 93,5% PSA-Wert >4ng/ml, mittl. Wert 9,63ng/ml (1,6-40)	MRT T2-gew. + DCE-MRT mit späterer systematischer TRUS-gesteuerter Biopsie (im Mittel nach 26 Tagen) , 12 Stanzungen und suspekter Bezirke vom MRT 1,5 T „pelvic phased array coil“, T1+T2 gewichtete Auswertung, suspekt: alle noduläre Strukturen niedriger	Keine, getrennte Auswertung für T2-gewichtete Befunde und DCE-MRT  Referenzstandard: Histologie aus Biopsie	Sensitivität Spezifität PPW NPW	Im Mittel Entnahme von 15,8+/-1,9 Stanzungen (12-21)  Nachweis von PCa in 24,7% der Patienten, 86% in der peripheren Zone (bei 25,6% nach 1 vorausgegangener Biopsie, 25% nach 2. Biopsie, 22,2% nach 3 Biopsie)  1. Sensitivität T2w-MRT: 47,8% [95%KI 26,8-69,4] DCE-MRT: 82,6% [95%KI 61,2-95%] T2w oder DCE suspekt: 82,6% [61,2-95%]  2. Spezifität	Autoren geben an, dass Untersuchungen nach strikt standardisiertem Vorgehen erfolgten. MRT wurde jeweils von dem Radiologen ausgewertet, der auch die erneute TRUS gesteuerte Biopsie vornahm.  MRT gesteuerte Re-Biopsie wird als zeitaufwändig und teuer, in der täglichen Routine nicht machbar gewertet  Unterscheidung nach Gleason Score (<7, </=7)	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	22,6% auffällige DRU  Mittl. P.-volumen 49,8	Intensität bei T2 + alle mit früher Anreicherung in der peripheren Zone und der Samenblasenwand  Erfahrung der radiologischen Untersucher: 2x2, 5 und 15J			T2w-MRT: 44,3% [95%KI 32,4-56,7]  DCE-MRT: 20% [95%KI 11,4-31,3] T2w oder DCE suspekt: 15,7[8,2-26,4]  3. PPW T2w-MRT: 20,4%[95%KI 10,6-35,5]  DCE-MRT: 24,4% [95%KI 15,3-35,4] T2w oder DCE suspekt: 23,2%[14,6-33,8]  4. NPW T2w-MRT: 79,5% [63,5-90,7]  DCE-MRT: 93,3% [68,1-99,8] T2w oder DCE suspekt: 100 [71,5-100]	zeigte keine sign. Ergebnisse	
Labanaris AP et al, 2010 [102] prospektive uni-zentrische Fallserie Nürnberg  Interessenkonflikte:	N=260 konsekutive Patienten (2004-2008)  Mittl. Alter  PSA-Wert > 4ng/ml, auffällige DRU,  mind. 1x vorausgegangen	MRT mit endorektal Spule + diff.gew. MRT+DCE-MRT und TRUS gesteuerte 18 Core Biopsie + 3 Stanzproben pro suspekter Zone  1.0 T T1- und T2 gewichtete	Referenzstandard: Histologie aus Biopsie	Sensitivität, Spezifität,	55% mit PCa (143/260)  Durch gezielte Biopsien entdeckte Karzinome: 67% (96/143)  Sensitivität :  MRT gezielte Biopsie: 84,9%(96/113) nur systematische Biopsie: 32,86% (47/143)  Spezifität:	Absolute Zahlen aus %-Zahlen errechnet, da n.a.  Aus jeder auffälligen Region 3 gezielte Biopsien +  18 Biopsien systematisch : insgesamt hohe Anzahl an Biopsien	2-3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
k.A.	negative Biopsie  Ausschlussgründe: >75J, Herzschrittmacher, Z.n. pelviner Chirurgie, chron. Entz. Damerkrankung, externer Strahlentherapie, analstriktur oder hochgradige Hämorrhoiden	Sequenzen  Auswertung durch erfahrene verblindete Radiologen  Suspekt: T1-Wichtung: Asymmetrie, irreguläre Begrenzung, Verlust des neurovaskulären Bündels  T2: verminderte Signalintensität, Obliteration des retroprostatichen Winkels, + wie T1			MRT gezielte Biopsie: 49,65% (49,65%)  Nur systematische Biopsie: n.a.		
<p>Panebianco V. et al, 2010 [103] RCT, unizentrisch, Rom :</p> <p>Studie nicht eingeschlossen, da aus gleicher Institution wie Sciarra et al. : überlappendes Patientenkollektiv, in Sciarra et al mehr Patienten eingeschlossen</p>							
Sciarra A. et al, 2010 [104]  RCT, unizentrisch,	n=215 konsequente Patienten 1/07-1/09 eingeschlossen	n=90  2. Biopsie systematische + gezielt e Biopsien aufgrund des	n=90  2. Biopsie, systematisch, TRUS-geleitet innerhalb von 60	Sensitivität Spezifität  Positiver prädiktiver Wert Negativer prädiktiver	Patientencharakteristika für beide Gruppen im Hinblick auf mittl. Alter, PSA-Wert und Prostatavolumen gleich Anteil Karzinome 2.Biopsie systematische Biopsie: 24,4% (22/90) systematische Biopsie + MRT: 48.8%	Keine Angaben zur Randomisierungs-strategie Testgüteparameter für 3. Biopsie nach komb. MRT-Techniken n.a.	1+

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Rom Angaben zu Interessenkonflikten: keine	n=180 (83,7%) mittl. Alter 63,5J (49-74J) negative systematische Biopsie (alle in diesem Zentrum durchgeführt) PSA 4-10ng/ml DRU o.B. Ausschlussgründe: Vorherige hormonelle, radiologische oder chirurgische Therapie oder keine MR+MRS-DCE-MRT möglich	MRT+MRS+DCE-MRT (T2-gewichteten) Befunds innerhalb von 60 Tagen N= 45 mit Auffälligkeiten N=45 ohne  Technik MRT : 1,5Tesla endorektale Spule  T2-Wichtung in axialer, sagittaler und coronaler Ebene  MRS cut-off bei (choline+creatine) /  citrate ratio >0,8 wenn in peripherer Zone, als Artefakt klassifiziert bei gleichzeitig T1-gewichteter hoher	Tagen  Falls negativ: 50/68 mit anschließender  MRT/MRS/DCE-MRT und 3. Biopsie ggf. plus gezielte Biopsien (n=30)  Referenzstandard: Histologie aus Biopsie	Wert  ROC-Kurven	(44/90)  Sensitivität 2. Biopsie systematisch (aus Ergebnissen 3. Biopsie): 45,8% 2. Biopsie MRT+MRS+DCE-MRT: 93,2% (41/44)  Spezifität 2. Biopsie systematisch: 100% 2. Biopsie MRT+MRS+DCE-MRT: 91,3%  Positiver prädiktiver Wert 2. Biopsie: 100% 2. Biopsie MRT+MRS+DCE-MRT: 91,1% (41/45)  Negativer prädiktiver Wert 2. Biopsie systematisch (aus Ergebnissen 3. Biopsie): 66,6% 2. Biopsie MRT+MRS+DCE-MRT: 93,3% (42/45)  Accuracy:  2. Biopsie systematisch n.a.  2. Biopsie MRT+MRS+DCE-MRT: 90,7%  Mehrwert zusätzliches DCE-MRT: n=3	Testgüteparameter aus Angaben in der Studie berechnet, da dort %-Angaben nicht nachvollziehbar  Keine Konfidenzintervalle, Power?  Klinische Signifikanz der entdeckten Karzinome?	

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
		Intensität			Karzinomdiagnosen  Multivariate Analyse zeigen auffällige MRT-Techniken als einzigen signifikanten Parameter für das Vorliegen von PCa (nicht Alter, Volumen, PSA)		

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
<b>Thema: präoperatives MRT zum lokalen Staging /Beurteilung der Tumoraggressivität</b>							
Brown J et al, 2009 [105] retrospektive Fallserie  Interessenkonflikte: k.A.	N=62 mittl. Aller 58J (42-73)  31 cT1c, 26T2, 5 k.A.  PSA-Wert median 6,1 ng/ml (0,5-30,5)  mit laparoskopischer (n=46) oder offener retropubischer (n=16) Prostektomie und vorausgegangenem MRT	MRT mit endorektaler Spule  1,5 T T1 und T2 gewichtete Auswertung	Referenzstandard: Histologie aus Biopsie	Anteil korrektes Staging, Over- und Unterstaging berechnet  Anteil Patienten mit nervenerhaltender Technik in Abhängigkeit des MRT-Befunds	MRT  Anteil korrektes T-Stadium:  pT2: 82,9% (34/41) pT3: 38% (8/21)  Unterstaging: pT3: 61,9% (13/21) Overstaging: pT2: 17,0% (7/41)  Nervenerhaltende Technik in Abhängigkeit des MRT-Befunds:  MRT T3:  Kein NE, einseitig NE, beidseitig NE 2            4            9  MRT T2 Kein NE, einseitig NE, beidseitig NE  3            4            39  80% (4/5) mit MRT T2 (präoperativ „low risk“ und pT3 Tumoren hatten einen positiven Schnittrand	Fallzahlen zu klein, um aus Zuordnung Nervenerhalt zu MRT Befund sichere Schlüsse zu ziehen, retrospektive Auswertung	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Brajtford JS. et al. 2010 [106] Fallserie, retrospektiv	n= 179 (15%) Pat. mit PCa von insgesamt 1420 mit roboter-assistierter Prostatektomie  im Vgl. zur Gesamtgruppe sign. mehr T2 und T3, mehr positive Biopsien u.a. , häufiger	MRT mit endorektaler Spule  Kein Scoring system angegeben, MRT durchgeführt in verschiedenen Institutionen (intern und extern, akademische und nicht akademische)  Score vereinfacht in Malignität ja/nein, unklare Fälle: ja	Referenzstandard: Histologie aus OP-Präparat	Sensitivität/Spezifität eMRT für pT3, Kapselüberschreitung und Samenblasenbefall	<b>pT3</b>  Sensitivität: 43%  Spezifität: 73%  PPW: 50%  NPW: 68%  Accuracy: 62%  <b>Kapselüberschreitung</b>  Sensitivität: 33%  Spezifität: 81% PPW: 50%  NPW: 61% Accuracy: 63%  <b>Samenblaseninfiltration</b>  Sensitivität: 33%  Spezifität: 89% PPW: 50%  NPW: 63% Accuracy: 61% <b>Identifikation von high risk nicht aufgeführt , Testgüte nicht</b>	Absolute Zahlen fehlen  Aus der Datenbank geht hervor, dass kein Patient aufgrund des MRT- Befunds von der Operation ausgeschlossen wurde	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					<b>wesentlich besser als für alle Pat.</b>  Keine Unterschiede zwischen akademischen und anderen Befundern gefunden		
Manikandan R. et al, 2007 [107]  Retrospektive unizentrische Fallserie  UK	N=144 von 204 Patienten mit PCa cT1 2002-2005 und MRT vor RPE  Mittl. Alter 62,5J  Mittl. PSA 8,73  11% Gleason > 7	1,5 T MRT mit T1- und T2 gewichteter Auswertung 3-6mm Schichtdicke keine endorektale Spule  Keine Angabe über Malignitätskriterien und Scoring	Referenz-Standard: Histologie aus OP-Präparat bei 71 Patienten	MRT klinische Relevanz (Änderung der Strategie) , Falsch Negative bei 71 Pat.	Insgesamt 95,14% (137/144) MRT ohne Nachweis von kaplseüberschreitendem Tumor  5 MRT unklar (4,86%) : in weiteren Untersuchungen in 3 Fällen durch gezielte Biopsie lokal begrenzt bestätigt  In 2 Fällen upstaging aufgrund des MRT -Befunds zu T3 - Änderung der Therapie, keine Operation bei 1,3%  22/71 mit RPE mitpT3:  Falsch negativ-Rate des MRT 30,9% (22/71)		3
Nogueira L. et al, 2010 [108]  Retrospektive unizentrische Fall-	n = 202 Pat. mit präoperativ low-rik Prostatakarzinom (nur 1 Biopsie positive <2mm, Gleason 4/5, </=cT2a, PSA-Dichte <0,1,	MRT T2 gewichtete Auswertung bei 50 % (n=101) mit „indolent cancer“ nach RPE : Gleason4/5,	MRT T2 gewichtete Auswertung bei 50% (n=101) mit „non indolent cancer“ nach RPE (höherer Gleason Score, nicht	Sensitivität, Spezifität des MRT bezogen auf die Tumorlokalisation stratifiziert nach 4 Regionen (Links anterior, links posterior, rechts anterior, rechts	<b>Postoperative Klassifikation</b>  p-Kategorie indolent:  pT0 13% sonst pT2	Anmerkung der Autoren: Testgüte MRT ist nicht ausreichend, um Patienten für fokale Therapie zu identifizieren	2-3



Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Kontroll-Studie  Angabe zu Interessenkonflikten: k.A:	PSA-Wert n.a.	organbegrenzt, Tumolvolumen <0,5ml, negative Schnittränder  81% multifokal 68% bilateral	organbegrenzt, Tumolvolumen >0,5ml, positive Schnittränder  Referenzstandard: Histologie aus Prostatektomiepräparat „whole mount section“  4mm	posterior)	p-Kategorie non indolent:  pT2 79%  >/= pT3 21%  <b>MRT Sensitivität:</b>  2%-20% pro Region  <b>MRT Spezifität:</b> 91-95% pro Region  <b>MRT Sensitivität Kapselüberschreitung:</b> 58%  <b>MRT Spezifität Kapselüberschreitung:</b> 100%  Prädiktive Werte nicht aufgeführt, Konfidenzintervalle sehr weit!!		
Ren J. et al, 2009 [109]  Retrospektive unizentrische Fallserie	N= 68 Pat. mit PCa und <b>Blasenwandinfiltration</b> im MRT/MRS und klinischen urologischen Symptomen von insgesamt 223 Pat in der Institution	MRT, 1,5 T 3mm Schichtdicke  T2-gewichtete und MRT diff. gew. Auswertung  durch 2 Radiologinnen 7+22J Erfahrung	Zystoskopie  Referenzstandard: Histologie aus Biopsie bei Zystoskopie	Sensitivität, Spezifität für Blasenwandinfiltration	Insgesamt durch Biopsie bei Zystoskopie bestätigte Blasenwandinfiltration bei 45 Pat. (45/68), 23 falsch positiv  T2 + diff. gew. Bei cut-off 1-3 benigne, 4+5 maligne (Einzelwerte T2, diff. gew. Schlechter)  Sensitivität:78%	Bei der retrospektiven Befundung anderen Score angewendet als ursprünglich.  Alle mit klinischen Symptomen – Indikation Zystoskopie auch ohne MRT	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	1/2005-8/2008  Mittl. Alter 73J (65-87), mittl. PSA 32,5ng/ml (,94-76,45)	Retrospektiv  5er Score  Kriterium: „cauliflower-like“ noduläre Struktur oder Masse ins Blasenlumen ragend mit irregulärer Wandverdickung, verbunden mit dem Prostatatumor in T2-gewichteter Auswertung und hohe Signalintensität diff. gew. + ADC Werte			Spezifität: 87%  PPW: n.a.  NPW: n.a.		
Torricelli P. et al, 2008 [110]  Uni-zentrische retrospektive Fallserie	N=59 Pat. mit high risk PCa mittl. PSA 9m2ng/ml (4-39), mittl Gleason Score 7 (4-8)	MRT 3T , T1 und T2-gewichtete Auswertung , Schichtdicke 3 mm  (T1-Wichtung zur beurteilung von Artefakten aufgrund	Keine  Referenz-tandard: Histologie aus OP Präparat bei 42	Sensitivität, Spezifität, Kapselüberschreitung, Samenblasenbefall, Infiltration neurovaskuläres Bündel	17 Patienten wurden nicht operiert aufgrund massiven extraprostatatischen Befalls im MRT bzw. Samenblaseninfiltration oder Lymphknotenmetastasen  <b>Kapselüberschreitung</b>  16/42 mit (4x mikroskopisch, wurde	Einzige Studie zu 3T MRT	2-3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
		Hämorrhagie nach Biopsie)  5-Score System, Malignität bei 4 (probably maligne) + 5 (certainly present)  2 Auswerter 12J und 3 J Erfahrung			von keinem Befunder erkannt)  Befunder 1 mehr Erfahrung:  Sensitivität 68% Spezifität 92%  Befunder 2 weniger Erfahrung:  Sensitivität 50% Spezifität 85%  <b>Samenblasenbefall,</b> 5/42 (1x innerhalb der Prostata, beide nicht erkannt) Beide 4/5 richtig  Operation wurde dennoch durchgeführt nach Aufklärung der Patienten  <b>Infiltration neurovaskuläres Bündel</b> 4/42  Alle richtig erkannt, Operation wurde dennoch durchgeführt		
Turkbey B. et al, 2010 [111]  Prospektive? Uni-	N=70  6/2004-12/2007 mittl. Alter 60,4J (40-75), mittl. PSA-Wert	MRT/MRS und diff. gew. MRT,  „six channel cardiac coil“ + endorektale Spule	Referenzstandard: Histologie aus Prostatektomiepräparat „whole mount section“	Sensitivität,Spezifität bezüglich korrekter Lokalisation von Karzinomfoki	20% (14/70) wegen Hämorrhagie nicht beurteilbar  25% Tumoren in TZ	Keine absoluten Zahlen angegeben	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
zentrische Fallserie  Angabe zu Interessenkonflikten: keine finanziellen IK	5,47ng/ml (1-19,9) mit PCa (Histologie aus Biopsie), mittl Gleason 7 (6-9)  Ausschlusskriterien: KI für MRT oder keine Platzierung einer endorektalen Sonde möglich	3T  Auswerter wussten, dass Pat. PCa hatten, sonst keine Informationen  Suspekt:  T2w: gut abgegrenzte runde-ellipsoide Form mit niedriger Intensität + Beurteilung ECE +Samenblaseninvasion  MRS: Choline/Citrate-Ratio suspekt bei >3SD Abweichung zu Gesunden (vorher an Testset n=44 evaluiert); ab 0,373 TZ nicht beurteilt.  DCE-MRT: suspekt bei früher und intensiver Anreicherung mit	direkter Schnittvergleich angestrebt  <b>2 Vorgehensweisen</b>  1. „stringent approach“  2. „neighbouring approach“ - auch jeweils Nachbarregion wegen pot. Distortion berücksichtigt	Testgüte des Staging	34% max. 3mm  <b>Sensitivität:</b> T2w: 42% [95%KI 36-47] T2w (neighbouring approach): 73% [95KI 67-78]  DCE-MRT: 18% [95%KI 13-23]  MRS: 13% [95%KI 8-18]  <b>Spezifität</b> T2w: 83% [95%KI 81-86] T2w (neighbouring approach): 89% [95%KI 85-93] DCE-MRT: 96% [95%KI 94-97]  MRS: 97% [95%KI 96-98]  Sensitivität für Tumoren >3mm signifikant höher  Sensitivität für Tumoren höherem Gleasonscore Trend höher n.s. <b>Staging (Nachweis ECE):</b>  Sensitivität: 78,2% Spezifität: 80,9%  Accuracy: 80%  Nur „MRT imaging“ angegeben  <b>Staging Nachweis</b>		

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
		schnellem Washout			<b>Samenblaseninfiltration:</b> Sensitivität: 80% Spezifität: 97% Accuracy: 95,7% Nur „MRT imaging“ angegeben		
Weinreb J.C. et al, 2009 [112]  Prospetive multizentrische Fallserie  IK: 2 der Autoren als Berater der unterstützten MRT-Firmen (von den anderen "kontrolliert")	N= 110 von 134 rekrutierten Patienten aus 7 Institutionen 2/2004-6/2005 im Mittel 58J , mittl PSA 5,9(0,7-44)  Ausschluss vorherige Systemtherapie, metallische Implantate u. andere KI MRT	MRT/MRS mind. 6 Wo nach Biopsie mit endorektaler Spule 3-6mm  T1,T2-Wichtung und MRS  Kriterien Malignität: Signalintensität, Choline+Creatinin/Citrat-Ratio und Choline/Citrat-Ratio  Scoring 1-5 (5= sicher maligne) + Lokalisation des Tumors	Nur MRT  Referenzstandard: Histologie aus Prostatektomie  Schnitte Analysiert von Studien-Pathologen (22"whole mount", 88"standard blocks")	AUC für Tumorlokalisation mittels MRT/MRS	<b>Samenblaseninfiltration:</b> Sensitivität: 80% Spezifität: 97% Accuracy: 95,7% Nur „MRT imaging“ angegeben  Bildqualität der 110 MRT durch Expertenpanel beurteilt:  MRT: alle ok  MRS: 21 schlecht, 6 ungenügend  32% der Tumoren <0,5cm <sup>3</sup>  41% bis 2cm <sup>3</sup> 37% >2cm <sup>3</sup>  <b>Accuracy Lokalisation PCa nach Sextant:</b>  AUC MRT: 0,60 (pro Befunder 0,57-0,62)  AUC MRT+MRS: 0,58 (pro Befunder 0,54-0,60) n.s.  Bei 2 Befundern sign schlechter mit MRS	7 akademische Zentren in den USA,  alle MRT von 8 Befundern in 7 Institutionen ausgewertet mit 2-10J Erfahrung - aber viele keine Erfahrung für MRS  vor Beginn endorektale Test-MRT/MRS mit Phantom, hands on Training, einheitliches Protokoll	2+3

## 4.1.8. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnost. Intervention	Referenz-Standard	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Amsellem-Ouazana, 2005 [113]	Kohorte (vermutlich prospektiv)	42	PCA-Verdacht bei steigendem PSA (>4), mindestens 1 eine vorangegangene Biopsie-Sitzung mit negativem Ergebnis (1-4 Sitzungen)	MRT/MRSI, 2 Sets von Malignitätskriterien (A und B)	Biopsie nach MRT/MRSI	<p>Prävalenz positiver Biopsien: 15 von 42 Patienten (35,7%)</p> <p>Testgüte-Parameter für Kriterium A:</p> <p>Sensitivität 93,3%</p> <p>Spezifität 22%</p> <p>PPW 40%</p> <p>NPW 85,7%</p> <p>Testgüte-Parameter für Kriterium B:</p> <p>Sensitivität 73,3%</p> <p>Spezifität 96,3%</p> <p>PPW 91,6%</p> <p>NPW 86,6%</p>	Relativ kleine Patientenzahl, Mehrzahl der 15 diagnostizierten PCAs hatte bereits mehr als 1 Biopsie-Sitzung zuvor. Ist MRSI Routine bei Durchführung eines MRT?	2-
Bhatia, 2007 [114]	Kohorte (vermutlich prospektiv)	21	PCA-Verdacht bei erhöhtem PSA (>4), mindestens eine negative Biopsie-Sitzung mit negativem Ergebnis (1-3)	MRT/MRSI	Biopsie nach MRT/MRSI	<p>Prävalenz positiver Biopsien: 2 von 21 Patienten (9,5%)</p> <p>Testgüte-Parameter MRT:</p> <p>Sensitivität 100%</p> <p>Spezifität 79%</p>	Wenige Patienten	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnost. Intervention	Referenz-Standard	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
						PPW 33% NPW 100% Testgüte-Parameter MRT+MRSI: Sensitivität 100% Spezifität 84% PPW 40% NPW 100%		
Halpern, 2000 [115]	Prospektive Kohorte	251	Vorstellig wegen erhöhtem PSA (> 4 ng/mL) in 76% der Fälle, übrige Patienten nicht näher charakterisiert  Unklarer Patienteneinschluss (konsekutiv?)	TRUS, Doppler- vs. Graustufen-Technik	Histologie aus Biopsie (gezielte und ungezielte Entnahme)	Prävalenz: 85 diagnostizierte PCAs (34%)  Für Graustufen-Technik: Sensitivität 44% Spezifität 74% PPW* 21% NPW** 89%  Für Doppler-Technik: Sensitivität 27% Spezifität 77%	Ähnlich niedrige Werte für beide Verfahren, Autoren schließen, dass sonographisch auffällige Areale bioptiert werden sollten, Erfahrung in der sonographischen Diagnostik geht mit besseren Testgüte-Parametern einher  Diagnostische Kriterien nicht angegeben („abnormal“)	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnost. Intervention	Referenz-Standard	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
						PPW* 16% NPW** 87% Höhere Werte für Sensitivität und Spezifität für sonographie-erfahrene Radiologen im Vergleich zu sonographie-unerfahrenen Urologen Multivariate Analyse: Wahrscheinlichkeit für positive Biopsie ist höher in sonographisch auffälligen Arealen (beide Techniken)		
Hara, 2005 [116]	Prospektive Kohorte	90, 8 Pat. Ausgeschlossen wg. Metastasierter Erkrankung	Vorstellig wg. erhöhten PSA-Werten (>2,5 ng/mL) Patienteneinschluss: „randomly enrolled“	DCE-MRT	Histologie aus TRUS-geleiteten Biopsien	Prävalenz: 34 diagnostizierte PCAs (42%) Von den 82 Patienten wurden 11 als „verdächtig“ diagnostiziert – diese wurden von der Berechnung der folgenden Werte ebenfalls ausgeschlossen Sensitivität 87% Spezifität 98% PPW* 96% NPW** 91%	Kleine Patientenzahl, Ergebnisverzerrung durch Ausschluss von Patienten (allein 11 Patienten mit „suspektem Befund“) Diagnostische Kriterien beschrieben	2-
Lavoipierre,	Prospektive	256	Vorstellig wegen auffälligem DRE-Befund	TRUS Doppler- vs.	Histologie aus Biopsie (gezielte	Prävalenz: 100 diagnostizierte PCAs	Trotz Datenlage empfehlen Autoren	2++



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnost. Intervention	Referenz-Standard	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
1998 [117]	Kohorte		(17%) oder erhöhtem PSA (46%) oder beidem (35%) oder Familienanamnese  Patienteneinschluss konsekutiv	Graustufen-Technik	und ungezielte Entnahme)	(39%)  Für Graustufen-Technik:  Sensitivität 75%  Spezifität 40%  PPW* 45%  NPW** 72%  Für Doppler-Technik:  Sensitivität 76%  Spezifität 38%  PPW* 44%  NPW** 71%  Kombinierte Techniken:  Sensitivität 60%  Spezifität 56%  PPW* 47%	die zusätzliche Anwendung von Doppler-Diagnostik bei unklaren Läsionen und betonen die Notwendigkeit von ungezielten Biopsien auch aus nicht suspekten Areal  Diagnostische Kriterien genau definiert	
Li,	Retrospektiv-	116, davon 86 mit	Vorstellig zur RPE bei bioptisch gesichertem	MRT-Identifikation von	Histologie aus Prostatektomie-	Prävalenz: 53 histologisch bewiesene PCAs in 86 untersuchten	Kleine Patientenzahl, Fokus auf	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnost. Intervention	Referenz-Standard	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
2006 [118]	ve Kohorte	Läsionen in der Transitionalzone	PCA  Patienteneinschluss konsekutiv	malignen Läsionen in der Transitionalzone, verschiedene Diagnosekriterien: „uniform low intensity“, „homogeneous enhancement“, „irregular margin“	Präparat	<p>Transitionalzonen (62%)</p> <p>Testgüte-Parameter für ein Diagnosekriterium allein:</p> <p>Sensitivität 50-66%</p> <p>Spezifität: 51-75%</p> <p>PPW*: 62-81%</p> <p>NPW**: 39-58%</p> <p>(höchste Werte für Kriterium „homogeneous enhancement“)</p> <p>Testgüte-Parameter für zwei Diagnosekriterien kombiniert:</p> <p>Sensitivität 42-52%</p> <p>Spezifität: 79-88%</p> <p>PPW*: 80-85%</p> <p>NPW**: 48-51%</p> <p>estgüte-Parameter für alle drei Diagnosekriterien kombiniert:</p> <p>Sensitivität 34%</p> <p>Spezifität: 91%</p>	<p>diagnostische Sicherheit in der Transitionalzone bei schon gesichertem PCA</p> <p>Diagnostische Kriterien genau spezifiziert</p>	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnost. Intervention	Referenz-Standard	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
						PPW*: 86% NPW**: 46%		
Ocak, 2007 [119]	Prospektive Kohorte	50	Vorstellig mit bioptisch gesichertem PCA  Patienteneinschluss konsekutiv	DCE-MRT (dynamic contrast enhanced)	„pathologically confirmed cancers“ - unklar, ob Biopsie oder OP-Präparat	Ergebnisse beziehen sich auf PCAs der peripheren Zone, absolute Zahlen sind nicht angegeben, daher keine Berechnung der Prävalenz möglich  Testgüte-Parameter für T2-Wichtung alleine:  Sensitivität 94%  Spezifität: 37%  PPW*: 50%  NPW**: 89%  Testgüte-Parameter für DCE-MRT:  Sensitivität 73%  Spezifität: 88%  PPW*: 75%  NPW**: 75%	Hatten alle 50 Patienten Tumoren der peripheren Zone bzw. wie viele PCAs der peripheren Zone liegen der Berechnung der Testgüte-Parameter zu Grunde? Sprärliche Angaben über Patientencharakteristika, histologische Sicherung. Keine Angaben über Zahl der Untersucher oder Verblindung (Publikation im Abstract-Format)  Diagnostische Kriterien klar beschrieben	2-
Philip, 2005 [120]	Prospektive Kohorte, konsekutiver	408	Vorstellig zur Diagnostik bei erhöhtem PSA (2,5-10	DRE	Histologie aus Biopsie (408 Patienten) oder aus	Prävalenz: 152 bioptisch bestätigte PCAs von 408 Patienten (37%)	Aussagen zur Ausbreitungsdiagnos	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnost. Intervention	Referenz-Standard	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
	Patienteneinschluss		ng/ml)		Prostatektomie-Präparat (82 Patienten)	Testgüte-Parameter für Primärdiagnose PCA: Sensitivität 61% Spezifität 60% PPW* 47% NPW** 72% „keine signifikante Korrelation zwischen DRE- und Biopsie-Stadium“ „sehr schlechte Übereinstimmung zwischen DRE und pathologischem Staging“ (Werte der 82 Patienten nicht genau aufgeschlüsselt)	tik nicht verwertbar	
Prando, 2005 [121]	Prospektive Kohorte	42	PCA-Verdacht bei erhöhtem PSA (4,1-15,3), mindestens zwei vorangegangene Biopsie-Sitzungen mit negativem Ergebnis (2-6 Sitzungen)	MRT/MRSI, verschiedene Sets von Malignitätskriterien	Biopsie nach MRT/MRSI	Prävalenz positiver Biopsien: 17 von 42 Patienten (40,5%) Testgüte-Parameter für Kriterium Voxel Score 4 und/oder 5: Sensitivität 100% Spezifität 44% PPW 55% NPW 100%	Relative kleine Patientenzahl, die überwiegende Zahl der Patienten (32) hatte bereits mehr als 2 Biopsie-Sitzungen. Ist MRSI Routine bei Durchführung eines MRT?	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnost. Intervention	Referenz-Standard	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Yuen, 2004 [122]	Prospektive Kohorte	24	PCA-Verdacht bei erhöhtem PSA oder auffälliger DRE, mindestens eine negative Biopsie-Sitzung mit negativem Ergebnis (1-3 Sitzungen)	MRT/MRSI separat oder gemeinsam	Biopsie nach MRT/MRSI	<p>Prävalenz positiver Biopsien: 7 von 24 Patienten (29,2%)</p> <p>Testgüte-Parameter MRT:</p> <p>Sensitivität 57,1%</p> <p>Spezifität 88,2%</p> <p>PPW 66,7%</p> <p>NPW 83,3%</p> <p>Testgüte-Parameter MRSI:</p> <p>Sensitivität 57,1%</p> <p>Spezifität 82,4%</p> <p>PPW 57,1%</p> <p>NPW 82,4%</p> <p>Testgüte-Parameter MRT+MRSI:</p> <p>Sensitivität 100%</p> <p>Spezifität 70,6%</p> <p>PPW 58,3%</p>	Kleine Patientenzahl, Trefferquote umso höher, je häufiger bereits vorbiopsiert wurde. Ist MRSI Routine bei Durchführung eines MRT?	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Diagnost. Intervention	Referenz- Standard	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)
						NPW 100%		

## 4.2. Thema Staging

### 4.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
EAU 2007 [1]: DRE und Staging	DRE often underestimates the tumour extension; in one study, a positive correlation between DRE and pathological tumour stage was found in fewer than 50% of tumours.	-	-	Spigelman 1986 (1)
	However, more extensive examinations for adequate T-staging are only recommended in selected cases when more precise staging directly affects the treatment decision, i.e. when curative treatment is an option.	-	-	-
	Local staging (T-staging) of CaP is based on findings from DRE and possibly MRI	C	-	-
EAU 2007 [1]: TRUS und Staging	About 60% if of pT3 tumours will not be detected pre-operatively by TRUS.	-	-	Enlund 1990 (7) Oyen 1996 (8) Rorvik 1994 (9)
	Differentiation between T2 and T3 tumours should not be based on TRUS alone.	-	-	-
	In a multi-institutional large study, TRUS was no more accurate at predicting organ-confined disease than DRE. These findings were supported by another large study, which showed that there was no meaningful superiority of TRUS over DRE.	-	-	Smith 1997 (10) Liebross 1999 (11)
EAU 2007 [1]: CT/MRT und Staging	Local staging (T-Staging) of CaP is based on findings from DRE and possibly MRI (T-Staging).	C		
	Accurate lymph node staging can only be determined by operative lymphadenectomy	B		
	Both CT and MRI are now of high technical standard, but neither modality is sufficiently reliable to make it mandatory to use them to assess local tumour invasion (T-Staging).	-		Lee 1999 (21)

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
	<p>Both CT and MRI have limited use due to their low sensitivity (N-Staging)</p> <p>Although CT accuracy increases when fine-needle aspiration biopsies are applied to virtually all visible and asymmetrical lymph nodes.</p> <p>CT scanning may be warranted in patients with a very high risk of harbouring lymph node metastases as the specificity of a positive scan is high (93-96%). Patients with nodal metastasis on CT or with a positive aspiration biopsy may thus be spared operative lymphadenectomy.</p> <p>However, a recent retrospective analysis found that lymph node size might only be used with caution as a surrogate for the presence of lymph node metastases.</p> <p>Clinical examination, chest X-ray, ultrasound, CT and MRI scans are all appropriate methods of investigation, but only if symptoms suggest the possibility of soft-tissue metastasis.</p>	-		<p>May 2001 (22)</p> <p>Jager 2000 (23)</p> <p>May 2001 (22)</p> <p>Golimbu 1981 (33)</p> <p>Hricak 1987 (34)</p> <p>Van Poppel 1994 (35)</p> <p>Wolf 1995 (38)</p> <p>Tiguert 1999 (39)</p> <p>-</p>
EAU 2007 [1]: Szintigraphie und Staging	Radio-immunoscintigraphy and PET have been investigated in order to improve the diagnosis of metastatic disease to the lymph nodes. Both methods are still under investigation and further evaluation is needed before they can be recommended for routine use in clinical practice,	-	-	<p>Babaian 1994 (40)</p> <p>Effert 1996 (41)</p> <p>Sanz 1999 (42)</p> <p>Salminen 2002</p>



Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
	<p>especially as negative PET results should be interpreted with caution.</p> <p>Accurate lymph node staging can only be determined by operative lymphadenectomy</p> <p>Skeletal metastasis (M-staging) is best assessed by bone scan. This may not be indicated in asymptomatic patients if the serum PSA level is less than 20 ng/mL in the presence of well-, or moderately, differentiated tumours.</p>	<p>B</p> <p>B</p>	<p>-</p> <p>-</p>	<p>(43)</p> <p>-</p> <p>McGregor 1978 (48) O'Donoghue 1978 (49)</p>
DRG 2004 [123]: Prätherapeutisches Staging beim Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notwendige Untersuchungsverfahren sind die DRU und die Bestimmung des PSA-Wertes</li> <li>• Zusätzlich ggf. TRUS</li> <li>• Analyse der positiven Stanzeln in der Sextantenbiopsie</li> <li>• Die pelvine Lymphadenektomie ist vor der OP oder Strahlentherapie nützlich zur Beurteilung des regionären Lymphknotenstatus. In klinischer Erprobung stehen zur Zeit die Wächterlymphknotendetektion und lymphknotenspezifische Kontrastmittel</li> <li>• In nicht eindeutigen Fällen oder widersprüchlichen Ergebnissen der vorangegangenen Methoden kann eine MRT mit der Endorektalspule hilfreich sein...</li> <li>• Eine i.v.-Kontrastmittelapplikation ist nicht erforderlich...</li> <li>• Bei einem PSA von &gt;10 ng/ml sollte eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden.</li> <li>• Bei einem PSA von &gt;50 ng/ml kann ein CT oder ein MRT der Wirbelsäule fallweise nützlich sein. Bei vergrößerten Lymphknoten in der CT kann eine CT-gesteuerte positive Biopsie bei Metastasennachweis die pelvine Lymphadenektomie ersparen.</li> </ul>			
DGU 1997 [124]	Kein klinisches oder bildgebendes Verfahren ist derzeit in der Lage, die T- und die N-Kategorie mit ausreichender Sicherheit zu bestimmen.	-	-	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
	<p><u>Primärtumor (T-Kategorie):</u></p> <p>Notwendige Untersuchungsverfahren: DRU.</p> <p>Fallweis nützliche Untersuchungsverfahren: TRUS</p> <p><u>Regionäre Lymphknotenmetastasen (N-Kategorie):</u></p> <p>Die pelvine Lymphadenektomie ist vor der Operation oder Radiotherapie nützlich zur Beurteilung des regionären Lymphknotenstatus. Offene und laparoskopische Operationstechniken sind hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit gleichwertig. Die Lymphadenektomie umfasst das Gebiet der externen Iliacalgefäße und der Fossa obturatoria.</p> <p>Bei hohen PSA-Werten (&gt;50 ng/ml) und Ausschluss von Knochenmetastasen kann die CT fallweise nützlich sein: Bei vergrößerten Lymphknoten kann eine CT-gesteuerte positive Biopsie bei Metastasennachweis die pelvine Lymphadenektomie ersparen.</p> <p><u>Fernmetastasen (M-Kategorie):</u></p> <p>Skelettszintigraphie und Röntgen-Thorax schließen hämatogene Metastasen aus. Ein Skelettszintigramm ist bei PSA &lt;10 ng/ml wegen der geringen Wahrscheinlichkeit von Metastasen nicht erforderlich.</p>			

### 4.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche diagnostischen Interventionen wurden geprüft?	Welcher Referenz- standard wurde herangezogen?	Ergebnisse  (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
Syst. Review/ Meta- Analyse	Abuzal- louf, 2004 [125]	48 Studien aus systematischer Suche 1966 bis 2002, 25 Publikationen zu CT von Beckenlymphknoten, Patienten mit neudiagnostiziertem noch nicht anbehandeltem PCA	Diagnostik von Metastasen bei neudiagnostiziertem ProstataCa.  Hier dargestellt:  1.  CT zum N-Staging: Testgüte-Parameter im Vergleich zu histologischem Befund;  Wahrscheinlichkeit von N+ (CT-morphologisch und histologisch) in Abhängigkeit von PSA, T- Stadium und Gleason  (Knochenszintigraphie s.u.)	Lymphknoten- Histologie bzw. CT- Befund	Prävalenz: histologisch positives N-Stadium in 654 von 4264 Patienten (15,3%)  Prävalenz: positiver CT-Befund in 105 von 4264 Patienten (2,5%)  Testgüte-Parameter CT vs. Histologie:  Sensitivität: 16%  Spezifität: 100%  PPW*:: 97%  NPW**:: 87%  Prävalenz von positiven CT- Befunden bei  PSA<20 ng/ml: 0% (0,0-1,0%)  PSA≥20 ng/ml: 1,1% (0,2-3,2%)  T1/2: 0,6% (0,3-1,2%)	Schlussfolgerung der Autoren: „Pelvic CT appears warranted for patients with a Gleason score of 8 or greater, or locally advanced disease. In these clinical scenarios such investigations would be indicated. Although patients with increased PSA are at risk for pelvic adenopathy, CT appears poorly able to detect this condition.“	2++	6,8,9,11,16, 25,35-55

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche diagnostischen Interventionen wurden geprüft?	Welcher Referenz- standard wurde herangezogen?	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
					<p>T3/4: 19,5% (14,2-26,0%)</p> <p>Gleason<math>\leq</math>7: 1,2% (0,7-1,91%)</p> <p>Gleason<math>&gt;</math>7: 12,5% (8,5-17,6%)</p> <p>Prävalenz von histologischen N+ bei</p> <p>PSA<math>&lt;</math>20 ng/ml: 5,5% (4,7-6,3%)</p> <p>PSA<math>\geq</math>20 ng/ml: 26,5% (23,3- 30,0%)</p> <p>T1/2: 7,8% (6,9-8,7%)</p> <p>T3/4: 25,7% (21,1-30,9%)</p> <p>Gleason<math>\leq</math>7: 6,6% (5,3-8,3%)</p> <p>Gleason<math>&gt;</math>7: 22,8% (14,4-33,4%)</p>			
Syst. Review/ Meta- Analyse	Abuzal- louf, 2004 [125]	48 Studien aus systematischer Suche 1966 bis 2002, 23 Publikationen zu Knochenszinti Patienten mit neudiagnostiziertem noch nicht anbehandeltem PCA, (22 von 23 Studien	Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen (szintigraphisch diagnostiziert) in Abhängigkeit von PSA, T- Stadium und Gleason	Positives Szintigraphie-Ergebnis wurde als Beweis für Knochenmetastasen angesehen, 17 Studien nutzten Röntgen und CT als Nachuntersuchung im Falle unklarer szintigraphischer	Prävalenz: positives Szintigramm (=Knochenmetastasen) in 1453 von 8644 Patienten (16,8%)	Schlussfolgerung der Autoren: „...the likelihood of a positive bone scan markedly increases when PSA exceeds 20 ng/mL, a Gleason score of 8 or more is reported, or locally advanced disease is	2++	12-34

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche diagnostischen Interventionen wurden geprüft?	Welcher Referenz- standard wurde herangezogen?	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
		retrospektiv)		Ergebnisse	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%) NPW** bei PSA<10 ng/ml: 84,3-100% PSA<20 ng/ml: 84,1-100% Prävalenz von Knochenmetastasen bei T1/2: 6,2% (5,0-7,8%) T3/4: 46,6% (43,3-50,1%) Prävalenz von Knochenmetastasen bei Gleason≤7: 5,5% (3,9-7,5%) Gleason>7: 28,1% (22,1-34,8%)	suspected...Bone scan should also be considered when patients report bone pain or experience increases in alkaline phosphatase.		

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche diagnostischen Interventionen wurden geprüft?	Welcher Referenz- standard wurde herangezogen?	Ergebnisse  (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
Meta- Analyse	Engel- brecht, 2002 [126]	50 Publikationen mit 87 Datensätzen aus systematischer Suche 1984-2000, Studien für lokales Staging, kein N- oder M-Staging	MRT, Subgruppen- Analysen für Stärke des Magnetfeldes, endorektale Spule, "fast SE imaging", „number of imaging planes“, Patientenzahl, Kontrastmittel, Publkationsjahr, Konsensus-Auswertung, prospektiv vs. retrospektive Studie	Pathologisches Präparat	Unterscheidung Testgüte- Parameter für Diagnose des Stadiums T3, für Samenblaseninfiltration und für extrakapsuläres Wachstum gemäß ROC-Kurve  Gemeinsame max. Sensitivität und Spezifität für T3-Staging: 71%  Für Spezifität von 80% ist Sensitivität 62%  Für Spezifität von 95%ist Sensitivität 29%  Gemeinsame max. Sensitivität und Spezifität für Samenblasen-Infiltration: 82%  Für Spezifität von 80% ist Sensitivität 85%  Für Spezifität von 95%ist Sensitivität 27%  Gemeinsame max. Sensitivität	Quellen von Bias können v.a. unterschiedliche Patientencharakteristi- ka in den verschiedenen Studien sein – sie wurden nicht ausreichend berichtet, so dass keine multivariate Analyse durchgeführt werden konnte; MRT- Technologie hat sich über den Zeitraum des Reviews verändert  Schlussfolgerung der Autoren: „...yet, our results suggest that turbo spin echo, the endorectal coil, and multiple imaging planes improve staging performance. Furthermore, we found that studies with small sample sizes may result in higher staging	2++	Nicht an- gegeben

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche diagnostischen Interventionen wurden geprüft?	Welcher Referenz- standard wurde herangezogen?	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
					<p>und Spezifität für extrakapsuläres Wachstum: 64%</p> <p>Für Spezifität von 80% ist Sensitivität 64%</p> <p>Für Spezifität von 95% ist Sensitivität 23%</p> <p>Subgruppen-Analysen:</p> <p>Signifikant bessere Testgüte-Parameter bezüglich T3-Staging für:</p> <p>Studien mit &lt;50 Patienten <math>\geq 2</math> „imaging planes“</p> <p>„turbo SE imaging“</p> <p>endorektale Spule</p> <p>Signifikant bessere Testgüte-Parameter bezüglich Samenblasen-Infiltration-Staging für:</p> <p>Kontrastmittel</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede für: Publikationsjahr, Konsensusbeurteilung oder</p>	performance, which may be of importance in interpreting the literature.”		

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche diagnostischen Interventionen wurden geprüft?	Welcher Referenz- standard wurde herangezogen?	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
					prospektiv vs retrospektive Studie			
Syst. Review	Ross, 2001 [127]	37 Publikationen mit 42 Nomogrammen aus systematischer Suche 1966 bis 2000	Nomogramme zur Verhersage von pos. Biopsieresultat, T- Stadium, insignifikante Erkrankung, Kapseldurchbruch, Samenblaseninfiltration, N-Stadium, R-Stadium, Tumorvolumen, PSA- Rezidiv	Retrospektive Daten aus Patientenakten	Zahl der Patienten zur Entwicklung der Nomogramme differiert stark, die meisten aufgeführten Nomogramme waren (zum Veröffent- lichungszeitpunkt) nicht validiert  Zum Primärstaging (T-Stadium) wurden 9 Nomogramme erfasst, davon 3 validierte (zwei von Partin: 17+18, eines von Pisansky: 29)  Zum N-Staging wurden 3 Nomogramme erfasst, davon 1 validiertes (Bluestein: 31)	Schlussfolgerung der Autoren: „...We have ... stopped short of recommending specific nomograms to clinicians for patients in each clinical state. Ideally, simultaneous empirical comparisons would guide this decision making....”		13,14,16-18, 21-50
Syst. Review	Sonnad, 2001 [128]	23 Studien mit 27 Datensätzen aus systematischer Suche 1984 bis 1996, Studien zu Staging von lokalen Stadien, kein N- oder M- Staging,	MRT, Subgruppen- Analysen für Stärke des Magnetfeldes, endorektale Spule, “fast SE imaging”	Nicht beschrieben – vermutlich pathologische Befunde	Kumulative maximale Werte aller Studien gemäß ROC- Kurve: Spezifität und Sensitivität 74%;  Für Spezifität von 80% ist Sensitivität 69%, für Spezifität von 95% ist Sensitivität 36%  Range der Spezifitäten: 20-	Verweis auf mögliche Bias-Gefahr durch unterschiedliche Größe der Studien (kleine Studien mit besseren Testgüte- Parametern), Publikationsdaten (frühere Publikationen mit besseren	2+	2,3,5,10,11, 15-31



Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche diagnostischen Interventionen wurden geprüft?	Welcher Referenz- standard wurde herangezogen?	Ergebnisse (Testgüte-Parameter)	Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
					<p>100%</p> <p>Range der Sensitivitäten: 21-100%</p> <p>Subgruppen-Analysen:</p> <p>„fast SE imaging“ mit signifikant höherer Sensitivität</p> <p>endorektale Spule und starkes Magnetfeld (&gt;1,5 T) mit signifikant geringeren Testgüte-Parametern</p>	<p>Ergebnissen). Publikationsbias</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: „The results of this study suggest the need to evaluate varying magnetic field strengths more carefully. Use of the endorectal coil to improve accuracy is suggested but not supported at a statistically significant level.</p>		

## 4.2.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Böni, 1996 [129]	Prospektive Kohorte	54, Patienteneinschluss unklar (konsekutiv)	Bioptisch gesichertes PCA vor Prostatektomie	DRE/TRUS/PSA/MRT mit und ohne Endorektal-spule zur Diagnostik von T2 vs T3/4-Tumoren	Histologie aus Prostatektomie-präparat	<p>Prävalenz T3/4: 30 von 54 Patienten (56%)</p> <p>Unterscheidung T2 von T3/4</p> <p>DRE:</p> <p>Sensitivität 26,7%</p> <p>Spezifität 91,7%</p> <p>Treffsicherheit 55,6%</p> <p>PSA (20 ng/ml):</p> <p>Sensitivität 63,3%</p> <p>Spezifität 62,5%</p> <p>Treffsicherheit 63,0%</p> <p>TRUS</p> <p>Sensitivität 36,4%</p> <p>Spezifität 93,4%</p> <p>Treffsicherheit 59,5%</p> <p>MRT Körperspule</p>	Kleine Patientenzahl, sonst gute Studie	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
						<p>Sensitivität 43,3%</p> <p>Spezifität 82,6%</p> <p>Treffsicherheit 59,2%</p> <p>MRT mit Endorektalspule</p> <p>Sensitivität 83,3%</p> <p>Spezifität 83,3%</p> <p>Treffsicherheit 83,3%</p> <p>Fläche der ROC-Kurve für Unterscheidung T2 vs T3/4 für PSA am größten bei 20 ng/ml</p> <p>T2-gewichtete und kontrastmittelverstärkende T1-gewichtete endo-rektale Sequenzen lieferten vergleichbare Ergebnisse bzgl. der Stadieneinteilung</p> <p>Ergebnisse der T2-gewichteten Sequenzen mit Körperspule waren sowohl den Ergebnissen der endorektalen Sequenzen (T2- und kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Sequenzen) gemeinsam als auch der endorektalen T2-gewichteten Sequenz alleine signifikant unterlegen</p>		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Hsu, 2006 [130]	Retro-spektive Kohorte	267	Klinisches Stadium T3a, entweder nach DRE oder nach TRUS-Kriterien	DRE, TRUS	Histologie aus Prostatektomie-präparat	<p>Prävalenz kann nicht berechnet werden, da keine absoluten Zahlen der pathologischen Ergebnisse</p> <p>DRE-Ergebnis korrekt (T3a) in 47,2% der Fälle, TRUS-Ergebnis korrekt in 47,1% der Fälle, DRE+TRUS gemeinsam korrekt in 50% der Fälle</p>	berichtete Sensitivität und Spezifität kann so nicht berechnet werden, da es sich nicht um ein Gesamtkollektiv von Patienten aller Stadien handelt	2-
Hsu, 2007 [131]	Retro-spektive Kohorte	200	palpables Stadium T3a	DRE, TRUS (Graustufen + z.T. Doppler)	Histologie aus Prostatektomie-Präparat	<p>Prävalenz: 99 pathologisch bestätigte T3a von 200 Patienten (49,5%)</p> <p>Testgüte-Parameter TRUS:</p> <p>Sensitivität 79%</p> <p>Spezifität 39%</p> <p>PPW* 56%</p> <p>NPW** 65%</p> <p>DRE-Ergebnis korrekt (T3a) in 49,5% der Fälle, overstaging in 23,5%, understaging in 27% der Fälle</p>	Ergebnisse retrospektiv auf palpatorische cT3-Stadien beschränkt	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Hsu, 2006 [130]	Retro-spektive Kohorte	267	Klinisches Stadium T3a, entweder nach DER oder nach TRUS-Kriterien	TRUS, DRE (s.o.)	Histologie aus Prostatektomie-präparat	Prävalenz kann nicht berechnet werden, da keine absoluten Zahlen der pathologischen Ergebnisse  DRE-Ergebnis korrekt (T3a) in 47,2% der Fälle, TRUS-Ergebnis korrekt in 47,1% der Fälle, DRE+TRUS gemeinsam korrekt in 50% der Fälle	berichtete Sensitivität und Spezifität kann so nicht berechnet werden, da es sich nicht um ein Gesamtkollektiv von Patienten aller Stadien handelt	2-
Hsu, 2007 [131]	Retro-spektive Kohorte	200	palpables Stadium T3a	TRUS (Graustufen + z.T. Doppler), DRE (s.o.)	Histologie aus Prostatektomie-präparat	Prävalenz: 99 pathologisch bestätigte T3a von 200 Patienten (49,5%)  Testgüte-Parameter TRUS:  Sensitivität 79%  Spezifität 39%  PPW* 56%  NPW** 65%  DRE-Ergebnis korrekt (T3a) in 49,5% der Fälle, overstaging in 23,5%, understaging in 27% der Fälle	Ergebnisse retrospektiv auf palpatorische cT3-Stadien beschränkt	2+
Hricak, 2004	Pro-spektiver Quer-	135	Biopsisch gesichertes PCA vor	MRT (1,5T body coil, pelvic phased array coil,	Histologie aus Prostatektomie-präparat	Analyse des Einflusses des MRT-Ergebnisses auf die OP-Pläne des Urologen (radikal mit Entfernung	Schlussfolgerung der Autoren: „...eMRI prior to RP was found to improve the	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[132]	schnitt		Prostatektomie, klinische Stadien cT3b-4, N+ und M+ ausgeschlossen	endorectal coil) zur Diagnose der Tumorausdehnung, insbesondere in Bezug auf Infiltration des neurovaskulären Bündels (NVB)		des NVB bzw. mit Erhaltung des NVB) und Abgleich mit Histologie → Festlegung eines theoretischen angemessenen OP-Planes und Abgleichung mit durch MRT-beeinflusste Urologenentscheidung; Auftragung der Werte in ROC-AUCs  Vergleich der Angemessenheit der Entscheidung (richtig vs falsch) mit und ohne MRT-Einfluss  AUC „ohne MRT-Einfluss“ 0,741, AUC „mit MRT-Einfluss“ 0,832 (p<0,01)	validity of the surgical decision to preserve or resect the NVB...“	
Mullerad, 2004 [133]	Prospektive Kohorte	344	Biopsisch gesichertes PCA vor Prostatektomie, klinische Stadien cT3-4, N+ und M+ ausgeschlossen	MRT (1,5T body coil, pelvic phased array coil, endorectal coil) zur Diagnose von extrakapsulärem Wachstum, Vergleich Ergebnisse „allgemeiner Radiologen“ im Vergleich mit „Uroradiologen“	Histologie aus Prostatektomie-präparat	Prävalenz von extrakapsulärem Wachstum: 83 von 344 Patienten (24%).  ROC-AUCs für Modell mit klinischen Variablen zur Vorhersagewahrscheinlichkeit ohne MRT-Ergebnis (PSA, Gleason, Stadium, Perineuralinfiltration, maximale Tumorzell-Prozentzahl in Biopsien, Zahl positiver Zylinder) vs. ROC-AUCs für Modell mit klinischen Variablen mit MRT-Ergebnis:	Schlussfolgerung der Autoren: „... endorectal MR imaging findings add significant value in the diagnosis of ECE... when MR images are interpreted by radiologists with experience in MR imaging of the prostate...MR imaging could play an increasingly useful role in the treatment of patients with prostate cancer“	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
						<p>„Uroradiologen“: 0,76 vs 0,854</p> <p>„allg. Radiologen“: 0,788 vs 0,813</p> <p>AUCs zwischen Modell ohne MRT vs Modell mit MRT waren signifikant schlechter für Gruppe der „Uroradiologen“, während dieser Unterschied bei den „allgemeinen Radiologen“ nicht signifikant war</p>		
Mullerad, 2005 [134]	Retrospektive Kohorte	86	Bioptisch gesichertes PCA vor Prostatektomie, klinische Stadien cT4, N+ und M+ ausgeschlossen	MRT (1,5T body coil, pelvic phased array coil, endorectal coil) zur Lokalisation/Ausdehnung des Tumors	Histologie aus Prostatektomie-präparat	ROC-AUCs für Lokalisation per DRE vs MRT: 0,64-0,69 vs 0,72-0,90, bester Werte für MRT bei Beurteilung der Samenblasen	die Aussage, dass die diagnostische Wertigkeit des MRT höher ist als die der DRE ist im Zusammenhang mit der Tatsache zu sehen, dass cT4-Stadien nicht im Patientenkollektiv enthalten sind	2+
Nakashima, 2004 [135]	Kohorte (vermutlich retrospektiv)	95	Bioptisch gesichertes PCA vor Prostatektomie, klinische Stadien cT4, N+ und M+ ausgeschlossen	MRT (1,5T pelvic phased array coil, endorectal coil) zur Ausdehnungsdiagnostik des Tumors	Histologie aus Prostatektomie-präparat	<p>Prävalenz extrakaps. PCA: 28 von 95 Patienten (30%)</p> <p>Prävalenz Samenblaseninfiltration: 6 von 95 (6%)</p> <p>Prävalenz von pT3: 29 von 95 (31%)</p>	Klinische Diagnostik, die zum Ausschluss von cT3-4-Stadien führte, ist nicht beschrieben	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
						<p>Testgüte für Diagnose extrakaps. PCA</p> <p>Sensitivität 57%</p> <p>Spezifität 82%</p> <p>PPW* 57%</p> <p>NPW** 82%</p> <p>Testgüte für Diagnose Samenblaseninfiltration</p> <p>Sensitivität 33%</p> <p>Spezifität 99%</p> <p>PPW* 67%</p> <p>NPW** 96%</p> <p>Testgüte für Diagnose pT3</p> <p>Sensitivität 62%</p> <p>Spezifität 82%</p> <p>PPW* 60%</p> <p>NPW** 83%</p>		



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Soulie, 2001 [136]	Prospektive Kohorte	176	Bioptisch gesichertes PCA vor Prostatektomie, klinische Stadien cT3-4, N+ und M+ ausgeschlossen (anhand DRE- oder MRT-Befund)	MRT (1T pelvic phased array) zur Vorhersage Stadium und positiver Resektionsrand (R+)	Histologie aus Prostatektomiepräparat	<p>Prävalenz R+: 32 von 176 (18%)</p> <p>Prävalenz pT3: 73 von 176 (42%)</p> <p>Testgüteparameter für T3-Staging:</p> <p>Sensitivität 92%</p> <p>Spezifität 75%</p> <p>PPV* 82%</p> <p>NPV** 72%</p> <p>Angegebene Testgüteparameter für R+ kann nicht nachvollzogen werden</p>	Unklare Fragestellung bzgl. R+-Vorhersage	2-
Wang, 2006 [137]	Retrospektive Kohorte	612	Bioptisch gesichertes PCA vor Prostatektomie, klinische Stadien cT3-4, N+ und M+ ausgeschlossen	MRT (1,5T body coil, pelvic phased array coil, endorectal coil) und MRS zur Diagnose von organbegrenztem PCA	Histologie aus Prostatektomiepräparat	<p>Prävalenz von organbegrenztem PCA unter cT1-2-Stadien: 445 von 612 Patienten (73%)</p> <p>ROC-AUC für Vorhersagewahrscheinlichkeit von Partin-Nomogramm vs Partin-Nomogramm+MRT-Ergebnis 0,80 vs 0,88 (p&lt;0,01)</p> <p>ROC-AUC für Vorhersagewahrscheinlichkeit von Partin-Nomogramm vs Partin-Nomogramm+MRT/MRS-Ergebnis</p>	Vorausgewähltes Patientenkollektiv, Radiologen nicht verblindet, retrospektives Design, zusätzlicher Nutzen von MRS nicht signifikant	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
						0,81 vs 0,90 ( $p < 0,01$ )  ROC-AUC für Vorhersagewahrscheinlichkeit von Partin-Nomogramm+MRT vs Partin-Nomogramm+MRT+MRS-Ergebnis 0,77 vs 0,84 ( $p > 0,05$ )		
Wang, 2006 [138]	Pro-spektive Kohorte	411	Biopsisch gesichertes PCA vor Prostatektomie, klinische Stadien T3-4, N+ und M+ ausgeschlossen, konsekutiv	MRT (1,5T pelvic phased-array and endorectal coils) zur Detektion von Lymphknotenmetastasen (N+)	Histologie aus Prostatektomiepräparat	Prävalenz von N+: 22 von 411 Patienten (5%)  Sensitivität 27%  Spezifität 99%  PPW* 50%  NPW** 96%  AUC (ROC) zur Vorhersagewahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen ist größer für Partin-Nomogramm als für Partin-Nomogramm in Verbindung mit MRT	Vorausgewähltes Patientenkollektiv	2+
Wang, 2007 [139]	Pro-spektive Kohorte	573	Biopsisch gesichertes PCA vor Prostatektomie, cT1-T3, klinische T4-, N+ und M+-	MRT (1,5T mit body coil, pelvic phased array coil und endorectal coil) zur Detektion von	Histologie aus Prostatektomiepräparat	Prävalenz im vorausgewählten Patientenkollektiv: 28 Samenblaseninfiltrationen von 573 Patienten (4,9%)  Signifikante Faktoren in der	Vorausgewähltes Patientenkollektiv, MRT allein mit geringerer AUC als Kattan allein	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Stadien ausgeschlossen, Patienteneinschluss konsekutiv	Samenblaseninfiltration		Vorhersage der Samenblaseninfiltration (multivariat): Gleason, PSA-Spiegel, maximaler Prozentsatz der Krebsinfiltration in allen Biopaten, MR-Ergebnis  AUC zur Vorhersagewahrscheinlichkeit mit Kattan-Nomogramm allein: 0,80  MRT allein: 0,76  MRT+Kattan: 0,87  Signifikant höhere AUC (Vorhersagewahrscheinlichkeit) von MRT+Kattan vs Kattan allein		
Ayyathurai, 2006 [140]	Retrospektive Fallserie/Querschnitt	124	Bioptisch gesichertes PCA, T1-4	Knochen-szinti	Keiner	Prävalenz positiver Szintigraphien: 20 von 124 (16,1%)  Prävalenz steigt mit höherem T-Stadium, Gleason und PSA	Autoren vergleichen ihre Ergebnisse mit verschiedenen Risikostratifizierungen	3
Even-Sapir, 2006 [141]	Prospektive Fallserie	44	Bioptisch gesichertes PCA in Erstdiagnose (25) oder im Rezidiv (19)	Knochen-szinti, SPECT, PET-CT zur Diagnose von Knochenmetastasen	CT, Knochenszinti, PET-CT, z.T. Biopsien (Zahl nicht angegeben)	Prävalenz von Knochenmetastasen: 23 von 44 (52%)  Für jedes Verfahren wurden Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV berechnet – als Referenzstandard dienen jeweils	Kein einheitlicher Referenzstandard – die Methoden dienen jeweils als Referenzstandard für sich selbst	3  (ausschließen)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
						die anderen Methoden		
Brigan-ti, 2006 [142]	Kohor-te, wahr-schein-lich pro-spektiv	781	Lokalisier-tes bioptisch gesichertes PCA vor RPE und PLND, 2,8% cT3; Konsekuti-ver Patien-tenein-schluss	Nomogramm zur Vorhersage N-Stadium	Histologie aus Extended lymphadenectomy	<p>Prävalenz positiver LK: 71 von 781 Patienten (9,1%)</p> <p>Risiko für positive LK in univariater Analyse abhängig von PSA, Stadium, Gleason-Summe und Zahl entfernter LK</p> <p>Accuracy des Nomogramms 76,8% ohne Berücksichtigung entfernter LK und 78,6% mit Berücksichtigung entfernter LK</p>	Unizentrische Untersuchung – Generalisierbarkeit bezüglich pathologischer und chirurgischer Ergebnisse fraglich	2+
Cagia-nnos, 2003 [143]	Retro-spektive Kohorte	5510	Bioptisch gesichertes lokalisiertes PCA vor RPE und PLND; 3% cT3	Nomogramm zur Vorhersage N-Stadium	Histologie aus Lymphadenektomie	<p>Prävalenz für LK-Befall: 206 von 5510 Patienten (3,7%)</p> <p>Analyse von Daten aus 6 Zentren: Zahl positiver LK ist auch multivariat assoziiert mit dem operierenden Zentrum</p> <p>3-Komponenten Nomogramm enthält PSA, Stadium und Gleason-Summe; Accuracy (AUC) 76%</p> <p>4-Komponenten-Nomogramm enthält PSA, Stadium, Gleason-Summe und operierendes Zentrum; Accuracy (AUC) 78%</p>	Bedeutung multizentrischer Untersuchungen wird deutlich gemacht	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Partin, 1997 [144]	Kohorte (vermutlich retrospektiv)	4133 (aus 3 Institutionen)	Bioptisch gesichertes lokalisiertes PCA (3% cT3a)	Nomogramm zur Vorhersage des T- und N-Stadiums	Histologie aus Prostatektomie-präparat und Lymphadenektomie	<p>Testgüteparameter abhängig von Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Stadiums, Autoren präsentieren einen aggregierten Wert von 72,4% +-10% für alle Stadien,</p> <p>korrekte Vorhersage im Einzelnen:</p> <p>für organbegrenztetes Wachstum 67,3%</p> <p>für Kapseldurchbruch 59,6%</p> <p>für Samenblaseninfiltration 79,6%</p> <p>für LK-Befall 82,9%</p>	Schlussfolgerung der Autoren: „...in most cases there will be a substantial probability for more than 1 pathological stage. Thus, the primary value of the new nomograms will be for counseling patients regarding the probability of their tumor being a specific pathological stage rather than as a strict decision-making tool.“	2+
Steuber, 2006 [145]	Retrospektive Kohorte	1118	Bioptisch gesichertes lokalisiertes PCA vor RPE; 0,5% cT3	Nomogramm zur Vorhersage T-Stadium (Kapseldurchbruch)	Histologie aus Prostatektomiepräparat	<p>Prävalenz extrakapsuläres Wachstum (ECE): 303 von 1118 Patienten (27%)</p> <p>Risiko für ECE in univariater Analyse abhängig von PSA, Stadium, Gleason.</p> <p>Multivariates Modell/Nomogramm enthält PSA, Stadium, Gleason-Summe, Prozent positiver Stanzten und maximaler Karzinom-Prozentsatz im Biopat als Bestandteile</p>	Unizentrische Analyse	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp prospektiv/retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Diagnostische Intervention	Referenzstandard	Ergebnisse (Testgüteparameter)	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
						Accuracy des Nomogramms 84%  Vergleich des Nomogramms mit einem Entscheidungsbaum ergibt deutlich höhere Accuracy für Nomogramm (84 vs. 70%)		

## 4.3. Thema PET/CT

### 4.3.1. Aggregierte Evidenz Leitlinien für 2. Aktualisierung 2014

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
Mottet 2011 [146]	<p>No recommendations, only background text:</p> <p>“Positron emission tomography (PET) with <sup>11</sup>C-choline is not indicated as a routine imaging study in the clinical situation of PSA rise after local treatment with curative intent [46].</p> <p>The detection rate of <sup>11</sup>C-choline PET-CT appears to depend strongly on PSA levels at the time of diagnosis, pathologic stage at time of initial diagnosis, previous biochemical failure, and older age; this was recently demonstrated in a cohort of 358 patients with PSA relapse following RP and a mean PSA level of 3.97± 6.94 ng/ml at the time of evaluation [47,48].</p> <p>Furthermore, the probability of false-positive results in up to 20% of patients has to be considered when interpreting PET results [49].”</p>		<p>[46] Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. Role of whole-body <sup>18</sup>F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. <i>Radiol Med</i> 2008;113: 895–904.</p> <p>[47] Breeuwsma AJ, Pruim J, van den Bergh AC, et al. Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with PSA relapse after external-beam radiotherapy using (<sup>11</sup>C)-choline positron emission tomography. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010;77:160–4.</p> <p>[48] Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(<sup>11</sup>C)]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2010;37:301–9.</p> <p>[49] Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, et al. <sup>18</sup>F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. <i>Nucl Med Commun</i> 2010;31:39–45</p>	<p>Summary of the 2010 Version of EAU guidelines</p> <p>No recommendations, only background text</p>	see below (EAU guideline)

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Numerrierung	Evidenz- und Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
Heidenreich 2013 [26]	<p>No prominent recommendations regarding PICO question with Grade of recommendation , only recommendations in background text:</p> <p>Page 116-117, chapter 19.4.1 Diagnostic procedures for PSA relapse following RP:</p> <p>“Although e-MRI appears to be sensitive and predictive in identifying local recurrences following RP, it does not currently appear capable of becoming a routine imaging modality to be performed in every case, as local vs. systemic relapse may be differentiated at PSA levels &lt; 0.5 ng/mL. At this level of PSA, e-MRI is not sufficiently sensitive or accurate.”</p> <p>“In summary, the role and diagnostic accuracy of 11C-choline PET/CT in men with rising PSA following RP depends on the absolute PSA value, PSADT, and PSAV. The higher the PSA level and the faster the PSADT, the better will be the predictive value of this imaging modality. However, even in patients with PSA values &gt; 2 ng/ mL and negative imaging studies, 11C-choline PET/CT is positive in only 28% of patients. It appears that there is an urgent need for well-conducted and histologically controlled trials to explore</p>		<p>23. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. Eur Radiol 2009; 19(3):761-9.</p> <p>24. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, et al. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002 Oct;29(10):1380-4.</p> <p>25. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006 Dec;33(12):1387-98.</p> <p>26. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. Eur J Radiol 2012 Aug;81(8):e893-6.</p> <p>27. Giovacchini G, Picchio M, Parra RG, et al. Prostate-specific antigen velocity versus prostatespecific antigen doubling time for prediction of 11C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Clin Nucl Med 2012</p>	<p>No prominent recommendations regarding PICO question with Grade of recommendation, only recommendations in background text</p>	<p>Guideline based on systematic literature search</p> <p>Extraction of evidence not recorded</p> <p>critical appraisal of single studies partly stated</p> <p>Conflicts of interest declared</p> <p>No external sources of funding have been involved</p> <p>details on formal consensus methods can not be found</p>



Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	<p>the potential role of 11C-choline PET/CT.”</p> <p>page 117, chapter 19.4.2 Diagnostic studies for PSA relapse following radiation therapy:</p> <p>“The role of choline PET/CT to detect local or systemic recurrences in men with a PSA relapse following RT is still unclear and based on very few studies (42,43). No conclusive recommendations can therefore be made. The sensitivity and specificity of choline PET/CIT with regard to the detection of lymph node metastases are</p> <p>less reliable, and routine use of 11C-PET cannot therefore be recommended, especially for PSA values &lt; 1 ng/ mL.”</p> <p>“e-MRI also contributed important information regarding the presence of extraprostatic extension and seminal vesicle invasion, with a sensitivity of 86% and a specificity of 96%. e-MRI is therefore strongly recommended in the diagnostic work-up of men with a PSA relapse after RT, who may be candidates for secondary local salvage therapy with curative intent.</p>		<p>Apr;37(4):325-31.</p> <p>28. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, et al. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (&lt;1 ng/mL) after radical prostatectomy. BJU Int 2007 Jun;99(6):1415-20.</p> <p>29. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. Radiol Med 2008 Sep;113(6):895-904. [Article in English, Italian]</p> <p>30. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. Evaluation of [(18F)-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 Feb;35(2):253-63.</p> <p>31. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, et al. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. Urol Int 2008;81(2):191-7.</p> <p>32. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, et al. The detection rate of [11C]Choline-</p>		

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			<p>PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 Jan;35(1):18-23.</p> <p>33. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. J Nucl Med 2009 Sep; 50(9):1394-400.</p> <p>34. Giovacchini G, Picchio M, Briganti A, et al. [11C]choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging. J Urol 2010 Sep;184(3):938-43.</p> <p>35. Graute V, Jansen N, Ubleis C, et al. Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012 Feb;39(2):271-82.</p> <p>36. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. Mol</p>		

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			<p>Imaging Biol 2009 Nov-Dec;11(6):446-54.</p> <p>37. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorochole and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 Oct;35(10):1766-74.</p> <p>38. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010 Feb;37(2): 301-9.</p> <p>39. Picchio M, Briganti A, Fanti S, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. Eur Urol 2011 Jan;59(1):51-60.</p> <p>40. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, et al. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). Eur J Radiol 2012 Apr;81(4):700-8.</p> <p>41. Heidenreich A, Semrau R, Thüer D, et al. Radical salvage prostatectomy:</p>		

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			<p>Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. Urologe A 2008 Nov;47(11):1441-6.</p> <p>42. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, et al. Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. BJU Int Aug 2008;102(4):446-51.</p> <p>43. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 Jan;35(1):9-17.</p>		

### 4.3.2. Aggregierte Evidenz Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Heidenreich et al, 2010 [147]	<p>Skeletal Metastases</p> <p>Bone scintigraphy (BS), conventional radiographic techniques, 18 F-FDG-PET/CT and whole-body MRI represent potential imaging studies to diagnose and to monitor skeletal metastases [34–36]. Skeletal scintigraphy is still used as the most common procedure to assess bone metastases due to its comparatively low cost and its general availability, although it suffers from suboptimal specificity in the accurate differential diagnosis of malignant versus benign processes.</p> <p>Whole-body MRI within a single examination has been demonstrated to visualize bone metastases earlier and with higher sensitivity than conventional BS [37–41].</p> <p>In a prospective study MRI predicted the origin of a bony lesion with a sensitivity of 92% (BS 93%), a specificity of 91% (BS 82%) and an accuracy of 91% (BS 82%). In patients with high-risk or androgen-independent prostate cancer, MRI of the axial skeleton (MRIas) was shown to be superior to BS and bone scans completed with targeted X-rays. MRIas altered the clinical management of highrisk prostate cancer (PCa) in 30% of the patients due to the finding of skeletal metastasis. Sensitivities were 46%</p>	n.a.	<p>Pollen JJ, Gerber K, Ashburn WL, Schmidt JD: The value of nuclear bone imaging in advanced prostate cancer. J Urol 1981; 125: 222– 233.</p> <p>Ghanem N, Uhl M, Brink I, Schäfer O, Kelly T, Moser E, Langer M: Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. Eur J Radiol 2005; 55: 41–55.</p> <p>Nakanishi K, Kobayashi M, Nakaguchi K, Kyakuno M, Hashimoto N, Onishi H, Maeda N, Nakata S, Kuwabara M, Murakami T, Nakamura H: Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images. Magn Reson Med Sci 2007; 6: 147–155.</p> <p>Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Malnyk A: Whole-body MR imaging of bone marrow. Eur J Radiol 2005; 55: 33–40.</p> <p>Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, Van Cangh PJ, Vande Berg B, Lecouvet FE: Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. Prostate 2005; 65: 178–187.</p> <p>Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamart J, d’Othée BJ, Therasse P, Vande Berg B, Tombal B: Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. J Clin Oncol 2007; 25: 3281–3287.</p> <p>Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, Stahl R, Tiling R, Becker CR, Reiser MF, Baur-Melnyk A: Screening for</p>	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
			<p>bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. Eur Radiol 2007; 17: 939–949.</p> <p>Eschmann SM, Pfannenberg AC, Rieger A, Aschoff P, Müller M, Paulsen F, Anastasiadis A, Claussen CD, Bares R, Schlemmer HP: Comparison of 11C-choline-PET/CT and whole body-MRI for staging of prostate cancer. Nuklear-medizin 2007; 46: 161–168.</p>	

### 4.3.3. Aggregierte Evidenz: Systematischer Reviews und HTA-Berichte für 3. Aktualisierung 2016

Zitat	eingeschlossene Studien	Intervention	Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien	Ergebnisse	Methodische Bewertung AMSTAR	LoE
<b>Thema: Diagnostik mittels PSMA-PET</b>						
Perera et al. Eur Uro 2016 Sensitivity, and specificity, and predictors of positive 68Ga-PSMA PET in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis	16 included studies for metaanalysis - 1 prospective, 15 retrospective studies - 2 studies for primary staging - 8 for BCR or progression staging - 6 studies with mixed groups (5 with histology-proven disease)  primary outcome: to identify predictors of 68Ga-PSMA PET positivity  secondary outcome measure: sensitivity and specificity of 68Ga-PSMA PET-positive lesions in advanced prostate cancer	68Ga-PSMA PET scan for prostate cancer staging (before definitive treatment) or staging for recurrent disease (following therapy)	Scientific literature databases (MEDLINE, EMBASE, ScienceDirect, Cochrane Libraries, and Web of Science) were systematically searched in April 2016  Studies evaluating the utility of 68Ga-PSMA PET in detection of metastatic disease in advanced prostate cancer were included for analysis. Study designs considered for inclusion were clinical trials, prospective studies, and retrospective cohorts or comparative series. Studies assessing the diagnostic utility of 68Ga-PSMA PET in prostate cancer staging (before definitive treatment) or staging for recurrent disease (following	70.7% of 68Ga-PSMA PET scans were positive; by cohort type, 40% (95% CI 19–64%) of scans were positive for patients undergoing primary staging and 76% (95% CI 66–85%) for those undergoing secondary staging  In assessing disease recurrence, PSMA PET positivity increased with the PSA category: for PSA <0.2 ng/ml, the pooled estimate was 42%, which increased to 58%, 76%, and 95% for the 0.2–0.99, 1.00–1.99, and >2.00 ng/ml PSA subgroups, respectively PSAdt: the pooled PSMA positivity was 64% for PSAdt ≥ 6 mo and 92% for PSAdt <6 mo  diagnostic accuracy (per-lesion analysis): summary sensitivity 80%, specificity 97%  limitations: high heterogeneity between groups and within all subgroups (I <sup>2</sup> > 70%)	1 Protokoll/Fragestellung vorhanden - <b>nein</b> 2 unabh. Selektion und Extraktion - <b>ja</b> 3 Lit.recherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - <b>nein</b> 4 Bericht über Ausschlüsse - <b>nein</b> 5 Vollst. Liste der ein- und ausgeschl. Studien - <b>nein</b> 6 Details der eingeschlossenen Studien - <b>ja</b> 7 Qualität der eingeschl. Studien bewertet - <b>ja</b> 8 In Conclusion Hinweise auf method. Qualität - <b>ja</b> 9 Heterogenität erhoben? - <b>ja</b> 10 Publicat. bias berichtet (funnel plot/verbal) - <b>ja</b> 11 Col/funding für Review UND für alle Studien berichtet - <b>nein</b>  --> AMSTAR-Score 6/11	2+

Zitat	eingeschlossene Studien	Intervention	Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien	Ergebnisse	Methodische Bewertung AMSTAR	LoE
			therapy) were included for assessment.			



#### 4.3.4. Aggregierte Evidenz: Systematischer Reviews und HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
SR and meta-analysis	Umbehr 2013 [148]	<p>Databases: Medline, Embase and Web of Science and manual reference checking</p> <p>Search period: up to July 2012</p> <p>Inclusion and exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- no language restriction</li> <li>- availability of original data and the possibility of constructing a two-by-two table.</li> <li>- They excluded studies with very heterogeneous populations and</li> </ul>	<p>Studies on PET and PET/CT using 11C-choline and 18F-fluorocholine as tracers in imaging PCa patients in staging and restaging settings.</p>	<p>(Only study results matching the PICO are shown here)</p> <p>14 studies [5,45-50,53,54,56-58,60,62] investigated patients with biochemical failure only after local treatment with curative intention (mean age: 67 yr, median: 66 yr, range: 43-83 yr; mean Gleason score: 6.9, median: 7, range: 2-10; mean PSA level: 7.9 ng/ml, median: 2.42 ng/ml, range: 0.1-176 ng/ml)</p> <p>- Sensitivity, specificity, and diagnostic odds ratio (DOR ) of</p> <p>85% (95% CI, 79-89%),</p> <p>88% (95% CI, 73-95%),</p> <p>41.4 (95% CI, 19.7-86.8), respectively;</p>	<p>Methodological strength and weaknesses /limitations:</p> <p>Strength:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>methodologic quality of all eligible papers was assessed by QUADAS tool</li> <li>two reviewer</li> <li>flow-diagram of study selection is shown</li> <li>COI declared</li> </ul> <p>weaknesses /limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>many studies used suboptimal reference tests (i.e. no histopathologic confirmation)</li> <li>only cohort studies found – most of them retrospective</li> <li>broad variability in the reference test: Prostate biopsy results were used in four studies</li> </ul>	<p>[5] Picchio M, Messa C, Landoni C, et al. Value of 11C]choline-positron emission tomography for restaging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. J Urol 003;169:1337-40.</p> <p>[45] Bertagna F, Abuhilal M, Bosio G, et al. Role of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography in evaluating patients affected by prostate cancer with suspected relapse due to prostatespecific antigen elevation. Jpn J Radiol 2011;29:394-404.</p>	1+

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		that mixed staging and restaging settings  Study type:  Not restriction described		positive and negative likelihood ratios were 7.06 (95% CI, 3.06–16.27) and 0.17 (95% CI, 0.13–0.22), respectively	[29,38,41,53]  no formal test for heterogeneity  no assessment of publication bias (e.g. funnel plot etc)	[46] Breeuwsma AJ, Pruim J, van den Bergh AC, et al. Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with PSA relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:160–4.  [47] De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJA. 11Ccholine positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. Eur Urol 2003;44:32–9, discussion 38–9.  [48] Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						<p>restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. Ann Nucl Med 2010;24:485-92.</p> <p>[49] Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:301-9.</p> <p>[50] Giovacchini G, Picchio M, Scattoni V, et al. PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline PET/CT findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging</p>	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						<p>2010;37:1106–16.</p> <p>[53] Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, et al. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). Eur J Radiol 2012;81:700–8.</p> <p>[54] Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. Radiol Med 2008;113: 895–904.</p> <p>[56] Reske SN, Blumstein NM, Glatting G.</p>	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						<p>[11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:9-17.</p> <p>[57] Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, et al. Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. BJU Int 2007;100:786-93.</p> <p>[58] Rinnab L, Simon J, Hautmann RE, et al. [(11)C]choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical</p>	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						<p>prostatectomy. World J Urol 2009;27:619-25.</p> <p>[60] Veesh, Buchegger F, Albrecht S, et al. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (&lt;1 ng/mL) after radical prostatectomy. BJU Int 2007; 99:1415-20.</p> <p>[62] Winter A, Uphoff J, Henke RP, Wawroschek F. First results of [11C]choline PET/CT-guided secondary lymph node surgery in patients with PSA failure and single lymph node recurrence after</p>	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						radical retropubic prostatectomy. Urol Int 2010;84:418-23.	
SR	Martino 2011 [149]	<p>Databases: Pubmed (search terms described) , no handsearching described</p> <p>Search period: January 1995 to January 2011 limited to English language</p> <p>Inclusion and exclusion criteria: Not described</p> <p>Study type: Not restriction described</p>	<p>Different imaging methods to assess local recurrence in patients with PSA relapse after definitive treatments for PCA</p>	<p>MR imaging: Silverman et al. [33] have achieved a high sensitivity (100%) and specificity (100%) after gadolinium administration (88% had a PSA &gt;0.4 ng/ml)</p> <p>Sella et al [34] have achieved a high sensitivity (95%) and specificity (100%) with mean PSA level 2.1 ng/ml</p> <p>Cirillo et al [35] – patients after RP with high PSA-levels: sensitivity 84% and specificity 89.3%</p> <p>Conclusion of the authors: MRI showed a limited clinical benefit in early diagnosis of recurrence after surgery since the lower detection limit is above 0,5 cm.</p>	<p>Only study results matching the PICO are shown here.</p> <p>Methodological weaknesses /limitations: no critical appraisal of included studies; limitations or risk of bias of single studies not discussed</p> <p>study type not described</p> <p>little details of single studies on Re-Staging described, e.g. histological verification, other validating methods, comparison, if retrospective, precise results etc.</p> <p>no mention of two independent reviewer</p> <p>no flow-diagram of study selection shown</p> <p>no inclusion or exclusion criteria described</p>	<p>32 Sella t et al, 2004, Radiology</p> <p>33 Silverman JM et al, 1997, AJR</p> <p>35 Cirillo S et al, 2009, Eur radiol</p> <p>36 Yeh Sd et al, 1996, Nucl Med Bio</p> <p>37 Schröder H et al., 2005, Clin Cancer Res</p> <p>38 Liu et al 2001, Urology</p> <p>39 Effert et al., 1996, J Urol</p> <p>40 Hofer et al, 1999, Eur Urol</p> <p>41 Haseman et al, 1996, Clin Nucl Med</p> <p>42 Sanz et al, 1999,</p>	1-

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>PET-CT:</p> <p>Conclusion of the authors: CH-PET provides good sensitivity and specificity values in detecting local and distant recurrences after RP and RT in patients with high PSA-levels. It cannot be recommended for PSA levels lower than 1 ng/ml.</p>		<p>BJU Int</p> <p>43 Morris et al, 2002, Urology</p> <p>44 de Jong et al, 2003, Eur Urol</p> <p>45 Price et al, 2002, J Urol</p> <p>46 Oyama et al, 2003, J Nucl Med</p> <p>47 Kotzerke et al, 2003, Nuklearmed.</p> <p>48 Fricke et al, 2003, Eur J Nucl Med Mol Imaging</p> <p>49 Reske et al, 2006, Urologe</p> <p>50 Kotzerke et al, 2002, Eur J Nucl Med Mol Imaging</p> <p>51 Picchio et al, 2011, Eur Urol</p> <p>52 Veas et al, 2007, BJU Int</p> <p>53 Heinische et al.,</p>	



Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						2006, Mol Imaging Biol 54 Rinnab et al, 2007, BJU Int	
SR	Baumann 2012 [150]	Databases: Pubmed (search terms described) and handsearching  Search period: January 2001 to August 2011  Inclusion and exclusion criteria:  Not described  Study type:  "Preclinical and clinical" studies	Preclinical and clinical studies evaluating the use of 18F-FCH for PCA-imaging	Besides other, 12 studies for biochemical recurrence were included in the review  Pelosi et a (43) noted an overall detection rate of 42.9% in 24/56 patients with rising PSA post-prostatectomy, and noted an increase in positive 18F-FCH scans with higher PSA at recurrence (20% at PSA <1ng/ml, 44% at PSA=1-5ng/ml, 82% at PSA >5 ng/ml (43).  In a series of 111 PCa patients including 68 patients with biochemical recurrence, 18F-FCH PET/CT was found reliable for detection of PSA recurrence > 2ng/ml with a good sensitivity of 83-87%, whereas 111F-FCH imagerate had a moderate sensitivity of 70-75% for a PSA recurrence <2ng/ml and for small lymph node metastases (< 1 cm) with	Only study results matching the PICO are shown here  Methodological weaknesses /limitations:  no critical appraisal of included studies; limitations or risk of bias of single studies not discussed  study type not described (only "clinical studies").  little details of single studies described, e.g. histological confirmation, other validating methods, comparison etc.  no mention of two independent reviewer  no flow-diagram of study selection shown	34 Beaugard JM et al. Pilot comparison of F-fluorocholine and F-fluorodeoxyglucose PET/ CT with conventional imaging in prostate cancer. Med !mag Radial Oncol 2010;.  36 Husarik DB et al. Evaluation of [(18)F)-choline PET /CT for staging and restaging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol /mag 2008;  41 Cimitan M et al. [18F]fluorocholine PET /CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience	1-

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>minimal 18F-FCH uptake (36).</p> <p>Sensitivity for detection of prostate bed and small lymph node recurrences at PSA Levels &lt;2-5ng/ml is lower (ca. 50%) (34, 41-45)</p> <p>In a series of 84 PCa patients, Panebianco et al noted superior performance of 3T combined 1H-MRI and MR spectroscopy vs 18F-FCH PET /CT for small volume (mean diameter = 6 mm) and low PSA value (0.2- 2 ng/ml) recurrences, but comparable performance for larger volume local recurrence (mean diameter = 13.3 mm). (46)</p>	<p>Own comments of the authors: # Heterogeneity among the reported clinical studies: Scanning protocols differed significantly among studies.</p> <p># Each study validated the 18F-FCH scans by a variety of means: correlation with clinical outcomes, consensus gold standards based on clinical and standard imaging, or histopathological results.</p> <p># Particularly, the lack of biopsy confirmation within many of the patients studied needs to be considered!</p>	<p>in 100 consecutive patients. Eur J Nucl M ed Mol Imag 2006;</p> <p>42 Heinisch M et al. Positron emission tomography / computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA &lt;5 ng/ml? Mol Imag Bio/ 2006;.</p> <p>43 Pelosi E et a/. Role of whole-body 18F-choline PET /CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. Radio/ Med 2008;</p> <p>44 Steiner C et al. Three-phase 18F-fluorocholine PET/ CT in the evaluation of prostate cancer recurrence. Nuklearmedizin</p>	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						<p>2009;</p> <p>45 Veesh H et al. 18F-choline and / or 11C-acetate positron tomography: detection of residual or progressive sub-clinical disease at very low prostate-specific antigen values (&lt;1 ng/ml) after radical prostatectomy. BJU Int 2007</p> <p>46 Panebianco V et al. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus (18F)choline PET /CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). Eur j Radio</p>	
SR	Zengerling	Databases:	Relevance of choline-PET/CT for	detection of PSA recurrence after	Only study results matching the	39 de Jong et al.,	1-

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
	2012 [[151]	Pubmed (search terms described) and handsearching  Search period: Not described  Inclusion and exclusion criteria: Not described  Study type: Reviews, original studies	primary diagnosis , staging and re-staging of PCA	radical treatment  Sensitivity of 38-98 % [39-43]  Specificity of 40-100% [39-43]  N= 190 after RP and PSA-recurrence [42] - detection rates:  19% with PSA <1 ng/ml  25% with 1 <PSA ≤ 2 ng/ml  41% with 2 <PSA ≤ 5 ng/ml  67% with PSA > 5 ng/ml.	PICO are shown here  Methodological weaknesses /limitations:  no critical appraisal of included studies; limitations or risk of bias of single studies little discussed  study type not described  little details of single studies on Re-Staging described, e.g. histological verification, other validating methods, comparison etc.  no mention of two independent reviewer  no flow-diagram of study selection shown  no time period of literature search described  no inclusion or exclusion criteria described  heterogeneity among the reported studies	(2003), Eur Urol  40 Rinnab L et al. (2007), BJU Int  41 Rinnab L et al. (2009), World J Urol  42 Castellucci P et al. (2009), J Nucl Med  43 Cimitan M et al. (2006), Eur J Nucl Med Mol Imaging	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
SR	Beresford 2010 [152]	Databases: Pubmed (search terms described) and related articles  Search period: articles published before March 2009.  Inclusion and exclusion criteria (e.g. study type etc.): Not described	Review of investigational imaging techniques, including bone scan, computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography and Prostatecint, assessing their utility in the situation of biochemical recurrence after radical prostatectomy	There are reports of a sensitivity of as high as 91% in the detection of tumour recurrence in patients with PSA levels <2.5 ng/ml [42].  - 18F-choline PET/computed tomography has been investigated and found to detect disease relapse in 43% (24/56) of patients with increased PSA levels after radical prostatectomy. The sensitivity of this technique was closely linked to PSA levels, with a sensitivity of 20% if PSA <1 ng/ml, but over 80% if PSA >5 ng/ml [45].  - A study in 100 patients with biochemical recurrence (which included patients treated by radiotherapy and endocrine therapy as well as radical prostatectomy) concluded that 18F-choline PET/computed tomography would probably not detect recurrence unless the PSA level was over 4 ng/ ml [46].	Only study results matching the PICO are shown here  Methodological weaknesses /limitations:  no critical appraisal of included studies; limitations or risk of bias of single studies not discussed  study type not described  little details of single studies on PET described, e.g. histological verification, other validating methods, comparison, if retrospective etc.  no mention of two independent reviewer  no flow-diagram of study selection shown  no inclusion or exclusion criteria described  no COI disclosure	[42] Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, et al. Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. <i>BJU Int</i> 2007;100(4):786-793.  [45] Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. <i>Radiol Med</i> 2008;113(6):895-904.  [46] Cimitan M, Bortolus R, Morassut	1-

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						S, et al. [18F]fluorocholine  PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33(12):1387-1398.	
SR	Picchio 2011 [153]	- Pubmed with keywords: PET, prostatecancer, choline, and biochemical relapse  - 2003-2010  - original articles, review articles and editorials  -abstracts or reports from meetings not included	11C/18F choline PET/CT scanning in patients with increasing PSA after radical treatment of PCa:  Diagnostic accuracy in the detection of recurrences	Sensitivity: 11% [30] - 98%[27]  Specificity: 40% [4] - 100% [27] (often not reported)  PPV: 86% [4,28] - 92%[8] (often not reported)	High heterogeneity in study populations regarding PSA serum value, previous treatment modality, such as RP and EBRT, hormone treatment and validation criteria for choline.  Highest values of choline PET reported sensitivity occur in studies with a high percentage of patients with PSA serum t >2 ng/ml [4, 27].  Histology for 12%[30]-100% [4,8, 28,32] used as standard reference, often not reported)  No flow-diagram of study selection presented	[4] Rinnab L et al. Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatmentfor prostate cancer. BJU Int 2007.  [8] Reske SN et al: [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol	1+

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		- hand search			<p>Inclusion of editorials, also retrospective studies</p> <p>No information about excluded and included studies, numbers partly reported</p> <p>Quality of included studies not evaluated</p> <p>No two independent reviewer</p> <p>Systematic search and hand search conducted</p>	<p>Imaging 2008.</p> <p>[10] Pelosi E et al. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. RadiolMed 2008.</p> <p>[11] Picchio M et al. Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. J Urol 2003</p> <p>[24] Krause BJ et al. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of</p>	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						<p>prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008.</p> <p>[26] de Jong IJ et al: 11C-choline positron emission tomography for the evaluation aftertreatment of localized prostate cancer. Eur Urol 2003.</p> <p>[27] Cimitan M et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSArelapse: experience in 100 consecutive patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006.</p> <p>[28] Scattoni V et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by</p>	



Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						<p>open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. Eur Urol 2007.</p> <p>[29] Husarik DB et al. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008.</p> <p>[30] Giovacchini G, et al. [11C]choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging. J Urol 2010.</p> <p>[31] Giovacchini G et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical</p>	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010.	
SR	Beer 2011 [154]	<p>Databases searched: Medline, Current Contents, PubMed, and references from relevant articles</p> <p>Search terms "prostate and (PET or SPECT)" and "prostate cancer and imaging".</p> <p>Abstracts and reports from meetings were included only when they related directly to previously published work.</p> <p>English or German</p> <p>between January, 1980,</p>	<p>contributions of hybrid imaging for assessment of recurrent prostate cancer, with respect to the detection of local versus regional versus distant disease.</p> <p>outlook on the potential of future hybrid MR-PET techniques.</p>	<p>PET/CT</p> <p>Rinnab and colleagues [25] reported a sensitivity of 82% for <sup>11</sup>C-choline-PET-CT when PSA concentrations exceeded 2.5 ng/mL, but the specificity was 50%.</p> <p>Scattoni and co-workers [26] found a high positive predictive value even at low PSA concentrations, but a low negative predictive value</p> <p>PET-MR</p> <p>Pucar and colleagues [72] found that MRI and MRS had higher sensitivities (68% and 77%, respectively) than digital rectal examination (16%) and transrectal ultrasound-guided biopsy (48%) for the localisation of recurrent cancer.</p> <p>better results with MRS than with conventional MRI after</p>	<p>Sensitivity and specificity, PPV only reported for selected studies</p> <p>number, quality of included/excluded studies not reported</p> <p>No critical appraisal of included studies; limitation or risk of bias of single studies not discussed</p> <p>Study type not described</p> <p>No flow diagram of study selection shown</p> <p>No mention of two independent reviewer</p> <p>Selection process for papers not reported</p>	<p>25) Rinnab L et al. Evaluation of [<sup>11</sup>C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. BJU Int 2007</p> <p>26) Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [<sup>11</sup>C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. Eur Urol 2007.</p>	1-

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		and May, 2010		<p>externalbeam radiation therapy, and that MRS accurately identified histologically malignant biopsies. [73,74]</p> <p>There is evidence that conventional T1W MRI is more sensitive and specific than bone scanning for the detection of bonemetastases at early stages, including in prostate cancer [82]</p>		<p>72) Pucar D et al. Prostate cancer:correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. Radiology 2005.</p> <p>73) Coakley FV et al. Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. Radiology 2004.</p> <p>74) Menard C et al. Magnetic resonance spectroscopy of the malignant prostate gland after radiotherapy: a histopathologic study of diagnostic validity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001.</p>	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						82) Lecouvet FE et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. J Clin Oncol 2007.	

### 4.3.5. Aggregierte Evidenz: Systematischer Reviews und HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
<b>Thema : Cholin PET/CT zum Staging des Prostatakarzinoms</b>					
Krause BJ et al, 2011 [155] systematischer Review	Literaturrecherche in Medline (Pubmed) 2000-2/2010  Suchbegriffe : « prostate », « choline » « PET », «positron emission tomography » k.A. zu sprachlichen Eingrenzungen	Diagnose – insbesondere Staging und Restaging des Prostatakarzinoms durch Positronenemissionstomographie mittels [11 C] und [18F] Cholin-Derivaten  Eingeschlossen wurden Originalpublikationen , keine weiteren Einschlusskriterien angegeben	Nur Ergebnisse für Diagnose und Staging/Restaging dargestellt. 1. Cholin-PET und Cholin-PET/CT zur Primärdiagnostik/zum lokalen Staging  Detektion hohe Sensitivität (PET/CT) :  Reske SN et al, 2006 ROC Area under the curve 0,89 +/-0,01 für SUV (mean standard uptake) cut-off 2,65 für korrekte Prädiktion eines PCas.  Detektion niedrige Sensitivität (PET/CT) :  Farsad et al, 2005, Giovacchini et al, 2008, Martorana et al, 2006, Scher et al, 2007.  Befund in allen Studien : SUVs benigne und maligne sind zwar tendentiell unterschiedlich (höhere SUV bei Malignität) es gibt aber eine substantielle Überlappung  2. Cholin-PET und Cholin PET/CT zur Festlegung des Lymphknotenstatus  Daten aus 5 Studien (3 PET, 2 PET/CT).  Sensitivität : 61% (Mittelwert, KI n.a.)  Spezifität : 96% (Mittelwert, KI n.a.)	1a. PET : de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. Eur Urol 2002;42: 18–23. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, et al. Eur J Nucl Med 2000; 27:1415–9. Kwee SA, Coel MN, Lim J, Ko JP. J Urol 2005; 173: 252–5. Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, et al. J Nucl Med 2006;47: 262–9. Sutinen E, Nurmi M, Roivainen A, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:317–24. Yamaguchi T, Lee J, Uemura H, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:742– 8. Yoshida S, Nakagomi K, Goto S, et al. Urol Int 2005; 74:214 –20.  1b PET/CT : Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, et al. J Nucl Med 2005;46:1642–9. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35:1065–73. Martorana G, Schiavina R, Corti B, et al. J Urol 2006;176:954–60, Discussion 60. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, et al. J Nucl Med 2006; 47: 1249 –54. Scher B, Seitz M, Albinger W, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34:45–53. Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Radiology	3

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			<p>3. Cholin-PET und Cholin PET/CT zur Diagnostik/zum Staging bei Rezidiv (18F und 11C-Choline-PET und PET/CT)</p> <p>Angabe der Autoren: oft kleine Fallzahlen, retrospektive Erhebungen, verschiedene Tracer, und Systeme, Fehlen von histologische Befunden.</p> <p>Zu beachten sind Limitationen bei der Erkennung sehr kleiner Befunde</p> <p>Daten aus 19 Studien (2003-2010), Einzelstudie n=9-358, 4/19Studien mind. N=100; 1115 Pat. nach RPE (80%) , 240 Pat. nach EBRT</p> <p>Detektion des Lokalrezidivs/der Lymphknoten und der Fernmetastasen gemeinsam ausgewertet.</p> <p>Sensitivität: 39%-100%, Mittelwert 70,7%</p> <p>Fallzahl der Studien mit 100%: 9,15,25 (Schmid et al, 2005, Scattoni et al, 2007, Rinnab et al, 2008</p> <p>Sensitivität Studien mind. n=100: 39%, 47%, 54%, 85% (Castellucci et al, 2009, Cimitan et al, 2006,Picchio et al, 2003, Giovacchini et al, 2010)</p> <p>Giovacchini et al. benutzten Nomogramm zusätzlich (Alter Gleason Score, PSA-WERT , pT-Kategorie etc.)</p> <p>Spezifität: (Daten aus 8 Studien) 0-100%, Mittelwert 65,3%</p> <p>4. Bewertung des Therapieansprechens (nicht dargestellt)</p>	<p>2005;235: 623-8.</p> <p>2a. PET: de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. J Nucl Med 2003;44:331-5. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, et al. Eur J Nucl Med 2000; 27:1415-9.</p> <p>2b. PET/CT: Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:253 ; Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, et al. Eur Urol 2008 Aug;392-401.</p> <p>3a. 11C-Choline-PET de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. Eur Urol 2003;44:32- 8 Picchio M, Messa C, Landoni C, et al. J Urol 2003;169:1337-40. Breeuwsma AJ, Pruim J, van den Bergh AC, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:160-4.</p> <p>3b. 11C-Choline-PET/CT Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, et al. J Nucl Med 2009; 50:1394-400. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:18 -23. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 Jan;35:9 -17. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, et al. BJU Int 2007;100:786 -93. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Eur Urol 2007;52: 423-9. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:301-9.</p> <p>3c. 18F-FCH-PET/CT</p>	

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Radiology 2005;235: 623-8. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, et al. Mol Imaging Biol 2006;8:43- 8. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:253- 63. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33:1387-98 Veas H, Buchegger F, Albrecht S, et al. BJU Int 2007 ;99: 1415-20. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. Radiol Med 2008;113 :895- 904. Steiner C, Veas H, Zaidi H, et al Nuklearmedizin 2009; 48 : 1-9.	
Picchio, M. et al, 2010 [156]  Systematischer Review Angabe zu Interessenkonflikten: kein Funding, keine IK angegeben	Literatursuche in Medline (Pubmed) bis 2003- 7/10  Suchworte PET, prostate cancer, choline, PET/CT = 30 Treffer + weitere durch [prostate cancer, PET, PET/CT, choline, PSA, biochemical relapse, restaging, recurrence] +Suche in	Nutzen des PET/CT zur Diagnostik und Ausbreitungsdiagnostik bei PSA-Rezidiv nach RPE	Studienqualität  Keine Angaben zu Studiendesign, Anzahl Patienten zwischen 25-358  Inhaltliche Ergebnisse Diagnostische Accuracy  Sehr heterogene Ergebnisse der einzelnen Studien,  I. Sensitivität : 38% (de Jong et al, 2003) bis 98% (Cimitan M. et al, 2006).  1. Gründe für Heterogenität in unterschiedlichen Studienpopulationen v.a. im Hinblick auf  1a.PSA-Wert : höchste Sensitivität bei PSA > 2ng/ml, steigende Sensitivität bei steigenden PSA-Werten, bisher kein cut-off etabliert, Autoren empfehlen PET erst ab PSA 1ng/ml	I. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, et al. BJU Int 2007;100: 786-93. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:9-17. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. RadiolMed 2008;113:895-904. Picchio M, Messa C, Landoni C, et al. J Urol 2003;169:1337-40. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, et al. Eur J Nucl MedMol Imaging 2008;35: 18-23. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJA. Eur Urol 2003 ;44 :32-9, discussion 38-9. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33:1387-98. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Eur Urol 2007;52: 423-9. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:253-63. Giovacchini G, Picchio M, Briganti A, et al. J Urol 2010;	3

Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
	<p>Referenzlisten</p> <p>Eingeschlossen wurden Original publikationen, Reviews und Editorials, keine Abstracts – nach Diskussion mit allen Autoren « most relevant articles »</p>		<p>1b. Vorherige Behandlungsmodalität : klinische Befunde EBRT vs RPE sehr unterschiedlich ! - da nach EBRT auch gutartiges Prostatagewebe Cholin aufnimmt – PET nicht geeignet nach Meinung der Autoren</p> <p>1c. Hormontherapie</p> <p>Bei steigenden PSA-Werten Pat. nicht mehr hormonsensitiv, PET unter HT möglich</p> <p>1d. Validierungskriterien für PET-Befunde: Referenzstandard meist nicht Histologie</p> <p>2. PET spezifische Limitationen</p> <p>2a. falsch positive Ergebnisse bei Entzündungsprozessen oder</p> <p>2b. rasch proliferierenden Geweben</p> <p>2c falsch negative Befunde aufgrund max. räuml. Auflösung von 5-6mm</p> <p>3. Weitere Einflussfaktoren auf Sensitivität</p> <p>3a. PSA-Dopplungszeit</p> <p>Giovacchini et al : 27% Sens. Bei &gt;6Mo</p> <p style="padding-left: 40px;">81% Sens bei &lt;3Mo</p> <p>Castellucci et al : 20% Sens bei &gt;6Mo</p> <p style="padding-left: 40px;">60% Sens bei &lt;2Mo</p> <p>Autoren empfehlen Einsatz bei &lt;3Mo.</p> <p>3b. Nomogramm</p> <p>Giovacchini et al: Nomogramm aus Alter, PSA, PSA DT, time to</p>	<p>184:938-43. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37 :301-9</p> <p>1a. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, et al. BJU Int 2007;100: 786-93., Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33: 1387-98.</p> <p>1b. Breeuwsma AJ, Pruim J, van den Bergh AC, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:160-4.</p> <p>1c. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1065-73. Giovacchini G, Picchio M, Briganti A, et al. J Urol 2010;184: 938-43.</p> <p>2a. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:9-17. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Eur Urol 2007;52:423-9. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:301-9.</p> <p>Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, et al. BJU Int 2008;102:446-51. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, et al. Eur Urol 2008;54:392-401.</p> <p>2b. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, et al. BJU Int 2008;102:446-51.</p> <p>2c. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:9-17.</p> <p>3. Giovacchini G, Picchio M, Scattoni V, et</p>	



Autoren, Jahr, Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
			<p>trigger PSA, Gleason Score, pT und ADT mit prädiktiver Accuracy für positives PET/CT von 81%</p> <p>4. Einfluss des PET/CT Befunds auf Therapie</p> <p>4a. Entscheidung zu Salvage Strahlentherapie nach RPE</p> <p>PET/CT erst ab 1ng/ml – damit für rechtzeitige Therapie (bis 0,5ng/ml) nach RPE nicht geeignet, Sensitivität limitiert</p> <p>MRT sensitiver, v.a. DCE-MRT</p> <p>Aber : Ausschluss von Fernmetastasen</p> <p>4b. Entscheidung zu lokaler Therapie nach EBRT</p> <p>Genauere Lokalisation erforderlich, MRT bessere Accuracy</p> <p>4c. Entscheidung zu Salvage Lymphonodektomie bei Pat. nach RPE</p> <p>Aufgrund des hohen prädiktiven Wertes geeignet nach Meinung der Autoren, noch kontrovers</p> <p>4d. Entscheidung zu Salvage Bestrahlung des Beckens</p> <p>Keine Literaturangaben zu PET/CT., Empfehlung dazu bleibt offen</p>	<p>al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37: 1106–16. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, et al. J Nucl Med 2009; 50: 1394–400.</p> <p>4a. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:9–17. Picchio M, Messa C, Landoni C, et al. J Urol 2003;169:1337–40. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Eur Radiol 2009; 19:761–9. Haider MA, Chung P, Sweet J, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70 :425–30.</p> <p>4b. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, et al. Eur Radiol 2009;19:761–9. Casciani E, Polettini E, Carmenini E, AJR Am J Roentgenol 2008;190: 1187–92. Casciani E, Bertini L, Gualdi G. Eur Urol. 2008;54:589– 600. Eur Urol 2009;55:e2. Panebianco V, Passariello R. Reply to Emanuele Casciani, Luca Bertini and GianFranco Gualdi's Letter to the Editor re: Eur Urol 2008;54:589–600. Eur Urol 2009;55:e4–5</p> <p>4c. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, et al. Eur Urol 2007;52:423–9. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, et al. BJU Int 2008;102:446–51. Martorana G, Schiavina R, Franceschelli A. Eur Urol 009;55:1302–4.</p>	

### 4.3.6. Primärliteratur für 3. Aktualisierung 2016

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
<b>Thema: Diagnostik mittels PSMA-PET</b>						
<b>initial staging (+ histological verification)</b>						
Maurer T. 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. J Urol 2016;195(5):1436-43.	pat.s before RPx + pLND median 66y (range 61-72); PSA 11,55 ng/mL (0,57-244); GSC 7 (6-10); 56,7% ≥cT3  2012-2014 single-center study (Germany)	68Ga-PSMA (median dose 1,76MBq/kg), PET(/MR or /CT, n=95 vs. 35) 1h after injection	retrospective study (n=130 pat.s, 734 regional LNs dissected)  comparison: CT, MRT control: histology	detection of LNMs in 31,5% of pat.s (histologically detected metastases in 15,9% of dissected LNs)  pat.-based sensitivity 65,9%; specificity 98,9%; PPV 96,4%; NPV 86,3%; accuracy 88,5% with PSMA (vs. morphological imaging: 43,9%; 85,4%; 58,1%; 76,8%; 72,3%) (p=0,002) template-based sensitivity of PSMA-PET: 73,5%; specificity 99,2%; PPV 94,5%; NPV 95,2%; accuracy 95,1% (vs. morphological imaging: 28,2%; 97,1; 64,7%; 87,7%; 86,1%) (p<0,001)  lesion detection in primary tumor: tracer uptake in 91,6%. in pat.s where PET was false-negative for LNMs, there was no PSMA uptake in primary tumor either. mean maximum size of LNMs missed in PET was 3±1mm (range 1-5)	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - n/a statist. Methoden beschrieben - ja Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - ja / n/a Col /Sponsoring angegeben - nein  Quadas: low - low - low - low	3

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
Budaus L. 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.	pat.s before RPx +eplND (LNM risk >20%) mean 62,3y, median 63y (44-75); PSA mean 38,9 ng/mL, median 8,8 (1,4-376); GSC 7: 63,3% (>7: 36,7%); 63,3% ≥cT3  2014-2015 multi-center / pat.s from 5 sites (Germany)	68Ga-PSMA (mean dose 169 MBq, range 106-269), PET 2h after injection (maybe different at incl. sites)	retrospective study (n=30 pat.s, 608 LN systematically dissected during prostatectomy) (pat.s pre-selected for homogeneity: risk for LNMs >20% each)  control: histology	detection of LNMs in 40% of pat.s (metastases in 8,7% of dissected LN) pat.-based sensitivity 33,3%; specificity 100%; PPV 100%; NPV 69,2%; accuracy 73,3% lesion-based sensitivity 27,3%; specificity 100%; PPV 100%; NPV 52,9%  correct prediction of prostate tumor foci in 92,9% pat.s [33,3% of pat.s true positive with Ga-PSMA, false negative: 66,7%]; median size of Ga-PSMA-detected vs. undetected LNMs: 13,6 vs 4,3 mm (p<0,05)  conclusion: <i>substantial influence of LNM size on the diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT</i>	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - n/a statist. Methoden beschrieben - nein Methoden, Definitionen beschrieben - nein  ITT-Analyse - ja / n/a Col /Sponsoring angegeben - ja  Quadas: high - low - low - low	3-
van Leeuwen PJ. Prospective Evaluation of 68Gallium-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Prostate Cancer. BJU Int 2016.	pat.s before RP+LND mean/median 65y (range 60-71), PSA mean 8,2 ng/mL, median 8,1 (5,2-10,1); GSC 7: 17% (8-9: 83%); 20% cT3 / 60% cT2 / 20% cT1c  2015 single-center study (Australia)	68Ga-PSMA (mean dose 150 MBq) PET 1h after injection	prospective study (n=30 pat.s, 536 resected LN following standard procedure)  control: histology	detection rates: 37% of pat.s with LNMs (metastases in 4,9% of dissected LN) pat.-based sensitivity 64%, specificity 95%, PPV 88%, NPV 82% LN-based: sensitivity 58%, specificity 100%, PPV 94%, NPV	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - n/a statist. Methoden beschrieben - ja	2(+/-)

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
				98% conclusion: <i>In patients with intermediate to high-risk PC, 68Ga-PSMA PET/CT has a high specificity and a moderate sensitivity for LNM detection. [detection depends on LNM size (sensitivity better if &gt;5mm) (mean size true positive: 4,7mm, false negative 2,7mm)]</i>	Methoden, Definitionen beschrieben - ja ITT-Analyse - ja / n/a Col /Sponsoring angegeben - ja Quadas: low - low - low - low	
Herlemann A. 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.	pat.s for LN staging before RP+LND, or before secondary LND; primary LND: mean 70,5y (59-80); mean PSA 55,9 ng/mL (3,3-363); GSC ≥7: 90%  [data split for initial (here) / recurrent (below)]  2014-2015 single-center study (Germany)	68Ga-PSMA (mean dose ?MBq) PET 1h after injection	prospective study (n=34 pat.s total, primary LND pat. n=20, 235 dissected LNs from 40 regions)  comparison: CT control: histology	(overall (pLND+sLND) detection of LNM: sensitivity 84%, specificity 82%, PPV 84%, NPV 82% for PSMA-PET (vs. 65%, 76%, 75%, 67% for CT))  primary LND per region: sensitivity 86%; specificity 88%; PPV 80%; NPV 92%; accuracy 88% (vs CT before pLND: 64%; 81%; 64%; 81%; 75%)	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - ja statist. Methoden beschrieben - nein Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - ja / n/a Col /Sponsoring angegeben - ja  Quadas: low - low - low - low	2(+/-)
Rhee H. PSMA PET May Improve the	pat.s with PCa before RP;	68Ga-PSMA (mean	prospective study	diagnostic accuracy with	Pat.-Charakteristika	2(+/-)

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
Diagnostic Accuracy of mpMRI in Localised Prostate Cancer as Confirmed by Whole-Mount Histopathology. J Urol 2016.	median 62y (41-71); PSA 6 ng/mL (3,5-45); GSC 7: 80%, GSC9: 20%  single-center study (Australia)	dose 150 MBq), PET 90 min after injection	(n=20 pat.s, 50 significant lesions within prostate)  comparison: MRI control: histology (prostate)	PSMA-PET: sensitivity 49%, specificity 95%, PPV 85%, NPV 88% (vs MRI: 44%, 94%, 81%, 76%) <i>PSMA PET yielded higher specificity and PPV due to a lower false negative rate</i> (no p values provided)  conclusion: <i>A significant proportion of cancers are potentially missed and underestimated by both imaging modalities. PSMA PET may be used in addition to mpMRI to help improve the local staging of those undergoing retropubic radical prostatectomy.</i>	beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - ja statist. Methoden beschrieben - ja Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - ja CoI /Sponsoring angegeben - ja  Quadas: low - low - low - low	
Eiber M. Simultaneous Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. Eur Urol 2016.	pat.s with histolog. proven PCa with intermediate or high risk before RPx; median 66y (62-72); PSA 12ng/mL (6,9-18,8); GSC 7: 66%, 8-10: 28%  2013-2014 single-center study (Germany)	68Ga-PSMA (mean dose 141 MBq) PET/CT ~1h after injection	retrospective study (n=53 pat.s, 318 prostate sextants)  comparison: MRI control: histology (prostate)	diagnostic accuracy (pat.-based): sensitivity with PSMA-PET 92% vs 66% with MRI (combined PET/MRI: 98%) (PET vs MRI, combined vs MRI: p<0,001) sextant-based: sensitivity with PSMA-PET 64% vs 58% with MRI (combined PET/MRI: 76%); specificity 94% vs 82% (vs combined: 97%)  conclusion: <i>We found that <u>68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI</u></i>	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - ja statist. Methoden beschrieben - ja Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - n/a	3

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
				<i>increases the diagnostic accuracy for localization of PCa in patients selected for RP.</i>	Col /Sponsoring angegeben - ja Quadas: low - low - low - low	
<b>recurrent disease (+ / - histological verification)</b>						
Pfister D. 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.	pat.s with recurrent PCa before salvage lymphadenectomy; median 67 vs 65y; PSA 2,35 vs 2,7 (n.s.)  2009-2015 single-center study (Germany)	68Ga-PSMA (2 MBq/kg), PET 45 min after injection; 18FEC (3 MBq/kg), 1h after injection	retrospective study (n=28 PSMA vs 38 FEC, 308 vs. 378 LNs+local lesions) [tracer: 2009-2013 FEC, 2013-2015 PSMA)  comparator: Fluoroethylcholine PET (different pat.) control: histology	detection rate / PPV (per pat.): 82,1% with PSMA-PET vs 78,9% with FEC-PET PSMA vs. FEC (lesion-based): sensitivity 86,9 vs 71,2; specificity 93,1 vs 86,9; PPV 75,7 vs 67,3; NPV 96,6 vs 88,8 (statistically significant: NPV) (accuracy: 91,9% vs 82,5%, significant)	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - ja drop-out beschrieben - n/a statist. Methoden beschrieben - ja Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - ja Col /Sponsoring angegeben - ja  Quadas: low - low - low - low	3
Herlemann A. 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.	pat.s for LN staging before RP+LND, or before secondary LND; secondary: mean 62,8y (50-76); mean PSA 5,3 (0,3-18,8)  [data split for initial (above) / recurrent (here)]	68Ga-PSMA (mean dose ?MBq) PET 1h after injection	prospective study (n=34 pat.s total, secondary LND n=14; 249 dissected LNs from 31 regions)  comparison: CT	(overall (pLND+sLND) detection of LNM: sensitivity 84%, specificity 82%, PPV 84%, NPV 82% for PSMA-PET (vs. 65%, 76%, 75%, 67% for CT))  secondary LND per region:	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - ja	2(+/-)

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
	2014-2015 single-center study (Germany)		control: histology	sensitivity 83%; specificity 63%; PPV 86%; NPV 56%; accuracy 77% (vs CT: 65%; 63%; 83%; 38%; 65%)	statist. Methoden beschrieben - nein Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - ja / n/a CoI /Sponsoring angegeben - ja  Quadas: low - low - low - low	
Morigi JJ. 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.	pat.s with biochemical recurrence (initially managed with RP, RTx, or both) and considered for targeted Tx; mean 68y (54-81); PSA 1,74 (0,04-12); risk group: all intermed.-high  2015 single-center study (Australia)	68Ga-PSMA (2 MBq/kg) vs. 18F-FMC (3,5 MBq/kg) scans 45 min after injection (first FMC, then PSMA within 30 d)	prospective cohort study (n=38) in-patient control  comparator: Fluoromethylcholine PET  no systematic histology control	detection: 68% of pat.s PET-positive scans, of these 54% PSMA-positive, 42% both PSMA- and FMC-positive, 4% (n=1) FMC-positive alone. overall detection rate in pat.s with PSMA significantly higher (p<0,001), correlated with PSA levels (<0,5ng/mL: 50% with PSMA vs. 12,5% with FEC; 0,5-2ng/mL: 69% vs. 31%; >2ng/mL: 86% vs. 57%) (predictor analysis: p<0,001 for both tracers) tumor-to-background ratio: higher for Ga-PSMA (28,6 vs. 9,4; p<0,001)  histology (9 pat.s): all Ga-PSMA scans true-positive; FMC-only scan: false-positive	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - n/a statist. Methoden beschrieben - ja Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - ja CoI /Sponsoring angegeben - ja  Quadas: low - low - low - low	2(+/-)

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
				<p>(Ga-PSMA true-negative) impact on management (not detailed): in 63% of pat.s, in 54% due to PSMA results alone</p> <p>conclusion: <i>In patients with a low PSA (&lt;0,5 ng/mL) evaluated for Tx with curative intent, Ga-PSMA-PET demonstrated a significantly higher detection rate for recurrent disease than FMC.</i></p>		
<p>Afshar-Oromieh A. 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.</p>	<p>pat. with suspected progressive disease (biochemical relapse) following prior conventional Tx of PC (28x prostatectomy, 9x radiation Tx+androgen deprivation) median 70y; PSA 4</p> <p>2011-2014 single-center study (Germany)</p>	<p>68Ga-PSMA (median 132 MBq, range 59–263), 18F-f.m.choline (median 237 MBq, range 114–374 MBq) PET 1h after injection</p>	<p>retrospective cohort study (n=37 pat.s) in-patient control (within 30 d; standard method FMC-PET first except 2 pat.)</p> <p>detection of metastases / lesions Radiotracer uptake: maximum standardized uptake values (SUVmax) (semiquantitative estimation)</p>	<p>detection of at least 1 PCa-characteristic lesion: Ga-PSMA-PET in 86,5% of patients vs. 70,3% with F-f.m.choline-PET detection of total lesions: 78 (PSMA) vs. 56 (FMC) (p=0,04) [sensitivity sub-analyzed for PSA above/below 2,82ng/mL] All lesions detected by FMC-PET/CT were also seen in 68Ga-PSMA-PET/CT.</p> <p>SUV in Ga-PSMA-PET vs. F-choline-PET: clearly (&gt;=10%) higher in 79,1% (P&lt;0,001), clearly (&lt;10%) lower in 15,4% and equal in 5,5% tumour-to-background ratio: clearly (&gt;10%) higher in 94,9% (p&lt;0,001)</p>	<p>Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - ja / n/a statist. Methoden beschrieben - ja Methoden, Definitionen beschrieben - ja</p> <p>ITT-Analyse - n/a</p> <p>Col /Sponsoring angegeben - ja</p> <p>Quadas: low - unclear - low - low</p>	



Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
				<p><i>Our experience with 68Ga-PSMA PET/CT strongly suggests that this is an easy to handle method which can detect PC relapses and metastases with significantly improved contrast when compared to choline-based PET/CT. Nevertheless, the most significant advantages of 68Ga-PSMA PET/CT are the sensitive detection of lesions even at low PSA levels, of even small lymph node metastases (primarily due to a high radiotracer uptake) and of central bone and liver metastases due to low background signal.</i></p>		
<b>mixed initial, recurrent (+ / - histological verification)</b>						
Hijazi S. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. Prostate 2015;75(16):1934-40.	<p>pat.s with biochemical recurrence after curative treatment (n=23) or before primary tx of high-risk PCa (n=12); mean 71y (49-77)</p> <p>2013-2014 single-center study (Germany)</p>	68Ga-PSMA (mean dose 300 MBq, range 140-392), PET 1h and 2h after injection	<p>retrospective study (n=35 pat.s, 213 LNs from 17 pat.s with PET-positive nodal lesions)</p> <p>control: histology after pLND (in 17 pat.s - selected dependent on PET/CT outcome)</p>	<p>detection of indicative lesions: in 91,4% of pat.s (32 of 35) diagnostic accuracy: (based on 17 PET-positive pat.s with LND) sensitivity 94%; specificity 99%; PPV 89%; NPV 99,5%</p> <p>[no subgroup analysis for recurrent vs. initial]</p>	<p>Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - n/a statist. Methoden beschrieben - ja Methoden, Definitionen</p>	3

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
					beschrieben - ja  ITT-Analyse - ja CoI /Sponsoring angegeben - nein  Quadas: unclear - low - low - low	
Afshar-Oromieh A. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42(2):197-209.	pat.: majority (92%) with suspected progressive disease (others: to exclude metastases before initial Tx); mean 67,6y±7,1 /median 68y; PSA 161,1±2347,1 /median 4,59  2011-2014 single-center study (Germany)	68Ga-PSMA (median 161 MBq, range 40-400 MBq) PET 1h after injection	retrospective cohort study (n=319; 8% initial staging)  control: histology (in 42 pat.s / 456 lesions - all of these pat.s with pathological tracer uptake)	detection of at least 1 PCa-characteristic lesion: in 82,8% of patients  diagnostic accuracy (histology after LND in selected pat.s): 76,6% sensitivity; 100% specificity; 100% PPV; 91,4% NPV pat.-based sensitivity: 88,1%  [no subgroup analysis for recurrent vs. initial] (8% primary in entire cohort - unknown regarding pat.s with LND + histology)	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - ja / n/a statist. Methoden beschrieben - ja Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - n/a CoI /Sponsoring angegeben - ja  Quadas: unclear - low - low - unclear	3
Sahlmann CO. Biphase (68)Ga-PSMA-HBED-CC-PET/CT in patients with recurrent and high-risk prostate carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43(5):898-905.	pat.s with primary diagnosed PCa (n=12) and with BCR (n=23); median age 71y (49-78); PSA 19,5 (primary) / 2,4 (relapse)	68Ga-PSMA (median 300 MBq, range 140-392 MBq) PET 1h (and	retrospective cohort study (n=35 pat.s, 213 LNs)  control: histology	detection of PSMA tracer: 22.8 % of pat.s had pathological uptake in LNs, 34.3 % in the primary, 8.6 % in a local recurrence, and 17.1 % bone	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a	3

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
	2013-2014 single-center study (Germany)	3h after injection		uptake  diagnostic accuracy per nodal lesion (pelvic LN): 94 % sensitivity; 99% specificity; 89% PPV; 99,5% NPV.	drop-out beschrieben - ja / n/a statist. Methoden beschrieben - ja Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - n/a Col /Sponsoring angegeben - ja  Quadas: low - low - low - low	
<b>impact on patient management (no histology control)</b>						
Sterzing F. (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.	pat. for radiotherapy planning: 42 (74%) with biochemical recurrence after RT, 15 at initial diagnosis; median 70y (53-83); median PSA 3,0 (0,16-113)  [mixed recurrent and Initial , no subgroup analyses]  single-center study (Germany)	68Ga-PSMA (mean dose 175 MBq, range 77-350) PET/CT 1h after injection	retrospective cohort study (n=57 pat.)  (comparison: CIM - bone scintigraphy, CT or MRI -not detailed)	lesion detection: 85 in 34 pat. (25=73,5% with recurrence, 9=26,5% initial) detection in conventional CT: at least 1 lesion in 12 (10 recurrent, 2 initial) of 57 (=21.1 %) pat.s  influence on radiotherapeutic management: TNM staging of 29 of 57 (50.8 %) patients was changed after PSMA-11 PET/CT imaging. This included 4 (13.7 %) patients with changes at initial diagnosis and 25 (86.3 %) patients at the time of recurrence. changes:	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - n/a / nein statist. Methoden beschrieben - nein Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - n/a Col /Sponsoring angegeben - ja	3

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
				additional LN radiation in 62,1%, enlarged field irradiation+boost in 27,5%, systemic Tx instead of RT in 13,8%	Quadas: low - low - unclear - low	
van Leeuwen PJ. (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.	pat.s with biochemical recurrence after RP, considered for RT, with no findings in CT; median 62y (57-67); PSA 0,2 (0,12-0,32)  2015 single-center study (Australia)	68Ga-PSMA (mean dose 169 MBq) PET 45 min after injection	retrospective study (n=70 pat.s)  no direct comparison with CIM: all pat.s previously CT-negative	detection rates: PSMA-positive lesions, (n=53 detected) in 54% of pat.s  impact of outcomes on pat.management: all pat.s were being considered for salvage RT to the prostate fossa - change of management directly attributable to PSMA-PET findings in n=20 (28,6%) of pat.s: enlarged volume of salvage RT in 25%, salvage LND instead of radiation in 5% (n=1), salvage RT to pLNs alone + ADT in 30%, stereotactic RT to a solitary LN alone in 20%, stereotactic RT to a lesion outside pelvis with or without ADT in 15%, salvage RT+ extrapelvic stereotactic RT in 5%  changes in management defined as: none; moderate = change in delivery dose, site or volume of salvage RT; major = change of selected tx	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - n/a statist. Methoden beschrieben - ja Methoden, Definitionen beschrieben - ja  ITT-Analyse - ja / n/a Col /Sponsoring angegeben - ja  Quadas: unclear - low - low - low	3

Zitat	Studienpopulation	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	methodische Bewertung	LoE
Shakespeare TP. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. Radiat Oncol 2015;10:233.	pat.s with indefinite convent. imaging, or high suspicion, or considered RTx; median 69y (52.83)  [mixed recurrent and Initial , no subgroup analyses]  2015 single-center study (Australia)	68Ga-PSMA (mean dose 169 MBq) PET ?h after injection	retrospective study (n=54 pat.s)  comparison: CIM	PSMA-PET vs CIM outcomes: in 46,3% PET positive, CIM negative; in 13% PSMA neg, conv.scans positive (31,5% double neg, 9,3% double pos)  intended pat. management after CIM (following dept. protocol) vs. change in management after PSMA-PET: 53,7% of pat.s had a change in management due to PSMA-PET: of 50% planned for observation -> 18,5%, 9,3% planned for oligometastasis treatment -> 37%; change in RT management 46,3%, in ADT management 33,3%	Pat.-Charakteristika beschrieben - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen - n/a drop-out beschrieben - n/a statist. Methoden beschrieben - nein Methoden, Definitionen beschrieben - nein  ITT-Analyse - ja CoI /Sponsoring angegeben - ja  Quadas: low - unclear - low - low	3

### 4.3.7. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
Beheshti 2013 [157]	<p>N= 250 consecutive prostate cancer patients with PSA relapse after initial therapy with radical prostatectomy, radiotherapy or ADT</p> <p>mean age 68 +/- 8 y</p> <p>enrollment between October 1, 2003 and May 15, 2012.</p> <p>- mean PSA level: 46.9 +/- 314.7 ng/mL, 55.2% (138/250) receiving ADT</p> <p>- median PSA level: 5.6 ng/mL</p> <p>- median Gleason score 7</p>	<p>18F-FCH PET/CT</p> <p>Reference standard: persistent or increased uptake in follow-up PET studies, malignant morphologic changes on CT, or clinical evidence of disease progression, positive findings on</p> <p>MR imaging or histopathologic results (only 4.4%)</p>	Sensitivity correlated with PSA-levels	<p>Sensitivity: - 77.5%, 80.7%, 85.2%, and 92.8%</p> <p>for the trigger PSA levels of</p> <p>- 0.5 ng/mL - 1 ng/mL - 2, ng/mL - 4 ng/mL, respectively (P &lt; 0.001)</p> <p>(see also Fig. 3 in</p>	<p>Treatment history: Surgery only : 46.3% (116) Radiotherapy only : 19.1% (48) Both surgery and radiotherapy : 24.0% (60) - ADT only: 10.6% (26)</p> <p>At the time of 18F-FCH PET/CT imaging: 55.2% (138/250) receiving ADT</p> <p>Chemotherapy and bisphosphonate therapy performed on 8.8% (22/250) and 14% (35/250), respectively.</p> <p>Methodological strength: -consecutive enrollment of patients - study population well described</p>	2(+)

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				publication)	<p>Methodological weaknesses /limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-18F-FCH PET scans (index test results) were interpreted by 2 nuclear medicine specialists who were aware of the patient's history (not blinded)</li> <li>- Reference standards very heterogeneous</li> </ul> <p>In only 4.4% (11/250) of patients, the final diagnosis of local recurrence or positive LNs on PET studies was based on histopathologic findings (see predetermination in PICO table)</p> <p>no other estimates of diagnostic accuracy than sensitivity reported</p>	
Richter 2010 [158]	Seventy-three patients, with a mean age of 65 years (range 41-78) were referred for a PET scan as a result of persistent increases in serum PSA.  Patients with a PSA value higher than 20 ng/ml, a	11C-Choline-PET and FDG-PET scans performed consecutively in each patient.	-Sensitivity  -Specificity  -Pos. and neg. predictive values	sensitivity of 11C-choline and FDG-PET separately: 60.6% and 31 % (p<0.01).  combining both PET tracers sensitivity: 61.9%.	Of the patients, 71.2% had a PSA value lower than 5 ng/ml and 89% lower than 10 ng/ml.  methodological weaknesses:  Reference standard: only in ten patients, cancer relapse was confirmed in a positive	2 -

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	previous diagnosis for relapse by means of other imaging techniques, or those starting early treatment before PET were excluded from the study.	Confirmation of the imaging results by biopsy or increase in PSA  After prostatectomy, biochemical recurrence was defined as an increase in the PSA value of more than 0.2 ng/ml in two or more consecutive blood samples.			<p>biopsy.</p> <p>whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test not described</p> <p>no values of the announced outcomes stated except sensitivity – others not calculable because of missing values of false positive</p> <p>consecutive enrollment of patients not stated</p> <p>recruitment period not stated</p> <p>no flow diagram of included and excluded patients</p>	
Panebianco 2012 [159]	recruitment period: from Nov 2009 to march 2012  no. of patients (n = 84	proton magnetic resonancespec troscopic imaging (1H-	- Sensitivity - specificity - positive predictive value	(see Table 2 and 3 in the article)	Group A patients did not undergo TRUS-biopsy and MR and PET-CT results were validated by PSA level modification after radiation therapy. PSA serum level 0.8-1.4	2 +



Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	<p>consecutive male Patients)</p> <p>characteristics: age range 56–72 years, referred for routine surveillance or for follow-up diagnostic imaging after radical retropubic prostatectomy (RRP).</p> <p>inclusion and exclusion criteria:</p> <p>Patients were included if they had (i) a surgical pathological local stage pT3ab (high risk of local recurrence); (ii) negative surgical margins; (iii) post-RRP PSA increase &gt;0.2 ng/mL; (iv) no adjuvant or neoadjuvant hormonal therapies; (v) negative regional lymph nodes (pN0); (vi) no evidence of distant metastases at CT scan and bone scan performed before RRP.</p>	<p>MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) combined techniques at 3 T magnet</p> <p>versus</p> <p>[(18F)choline PET/computed tomography (CT)</p>	<p>(PPV)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- negative predictive value (NPV)</li> <li>- accuracy</li> <li>- receiver operating characteristic (ROC) curves</li> </ul>	<p>MR: Group A (28 pat) with a lesion size ranging between 5.00 mm and 7.2 mm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensitivity 92%</li> <li>- specificity 75%</li> <li>- positive predictive value (PPV) 96%</li> <li>- negative predictive value (NPV) 60%</li> <li>- accuracy 89%</li> <li>- receiver operating characteristic (ROC) curves 0.833</li> </ul> <p>PET-CT: Group A (28 pat) with a lesion size ranging between 5.00 mm and 7.2 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensitivity 62%</li> <li>- specificity 50%</li> </ul>	<p>ng/mL (mean 1.1 ng/mL)</p> <p>Group B underwent TRUS-biopsy; PSA serum level 1.3–2.5 ng/mL (mean 1.9 ng/mL)</p> <p>methodological weaknesses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reference standard: only in Group B confirmation by biopsy.</li> </ul> <p>whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test not described</p> <p>no flow diagram of included and excluded patients</p>	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- positive predictive value (PPV) 88%</li> <li>- negative predictive value (NPV) 18%</li> <li>- accuracy 60%</li> <li>- receiver operating characteristic (ROC) curves 0.562</li> </ul> <p>MR: Group B ( 56 pat) with a lesion size between 7.6 mm and 19.4 mm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensitivity 94%</li> <li>- specificity 100%</li> <li>- positive predictive value (PPV) 100%</li> <li>- negative predictive value (NPV) 57%</li> </ul>		

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- accuracy 94%</li> <li>- receiver operating characteristic (ROC) curves 0.971</li> <li>PET-CT: Group B ( 56 pat) with a lesion size between 7.6 mm and 19.4 mm:</li> <li>- Sensitivity 92%</li> <li>- specificity 33%</li> <li>- positive predictive value (PPV) 98%</li> <li>- negative predictive value (NPV) 43%</li> <li>- accuracy 91%</li> <li>- receiver operating characteristic (ROC) curves 0.837</li> </ul>		

### 4.3.8. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011

(Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
<b>Thema: PET/CT zur Rezidivdiagnostik</b>							
Tuncel M. et al, 2008 [160]	n=45 Pat. mit PCa und bekannten Metastasen oder lokal fortgeschrittenes Ca oder Rezidiv  5/2004-2/2006 konsekutiv ?  med. Alter 68J (49-82)  med. Gleason 7, med. PSA 5,6ng/ml  nach EBRT (64%), RPE (50%) und/oder HT (78%)	11C-Choline-PET/CT  Scoring 0-4  0+1=benigne  3+4=maligne  2  0=benigne mit histologischer Bestätigung  1= wahrscheinlich benigne CT/PET konkordant 2= unklar ohne Histologie oder Follow up  3= wahrscheinlich maligne nach Referenzstandard und Follow up  4= sicher maligne	Keine Vergleichsintervention aber Auswertung stratifiziert nach :  Nur PET oder PET/ low dose CT oder PET/diagnostisches CT  Referenzstandard :  Histologie aus Biopsie oder PSA-Rückgang nach EBRT oder HT oder BEstätigung durch weitere Bildgebung, Konsens	Anzahl diagn. Läsionen, Sicherheit der Diagnose  Anzahl negativer Ergebnisse mit einem bildgebenden Verfahren  Anteil Änderung des therapeutischen Vorgehens	Ca. 80% der diagnostizierten Läsionen waren Knochenmetastasen, 19% Prostata- und Lymphknoten-Läsionen  <b>Anzahl diagnostizierter Läsionen</b> PET+diagnostisches CT am besten (295) vs 178 nur PET, 272 PET+low dose CT  <b>2. Sicherheit der Diagnose :</b>  Am besten bei PET + diagn. CT  <b>3. Anzahl negativer Ergebnisse :</b> 36,2% (107/295) Läsionen PET-negativ 25% (74/295) Läsionen CT negativ  4. Änderung des therapeutischen Vorgehens 24% (11/45) : 3+EBRT, 6xHT, 1xChemotherapie, 1xChemotherapie+EBRT  PSA-Minderung in 10/11 Pat.	Vermutlich retrospektive Auswertung	2-3

(Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention Referenzstandard	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
		mit Histologie med. Follow up : 10+/-5,1Mo					

## 5. Evidenztabelle zum Kapitel ‚Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms‘

### 5.1. Thema Therapieplanung und Aufklärung

#### 5.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literaturbelege
NICE 2008 [32]	<p>Healthcare professionals should discuss all relevant management options recommended in this guideline with men with prostate cancer and their partners or carers, irrespective of whether they are available through local services.</p> <p>Healthcare professionals should ensure that mechanisms are in place to allow men with prostate cancer and their primary care providers to gain access to specialist services throughout the course of their disease.</p> <p>Healthcare professionals should adequately inform men with prostate cancer and their partners or carers about the effects of prostate cancer and the treatment options on their sexual function, physical appearance, continence and other aspects of masculinity. Healthcare professionals should support men and their partners or carers in making treatment decisions, taking into account the effects on quality of life as well as survival.</p> <p>Healthcare professionals should offer men with prostate cancer and their partners or carers the opportunity to talk to a healthcare professional experienced in dealing with psychosexual issues at any stage of the illness and its treatment.</p> <p>Given the range of treatment modalities and their serious side effects, men with prostate cancer who are candidates for radical treatment should have the opportunity to discuss their treatment options with both a specialist surgical oncologist and a specialist clinical oncologist.</p>	--	--	--
NICE 2008 [32]	<p>Prior to treatment, men and their partners should be warned that treatment for prostate cancer will result in an alteration of sexual experience, and may result in loss of sexual function.</p> <p>Men and their partners should be warned about the potential loss of ejaculation and fertility associated with treatment for</p>	--	--	--

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literaturbelege
	<p>prostate cancer. Sperm storage should be offered.</p> <p>Healthcare professionals should ensure that men and their partners have early and ongoing access to specialist erectile dysfunction services.</p> <p>Men undergoing treatment for prostate cancer should be warned of the likely effects of the treatment on their urinary function.</p>			
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p>To determine the role of radical prostatectomy (external radiotherapy, brachytherapy) as a treatment option for patients with localised prostate cancer, the advantages and disadvantages of the various treatment options, including external radiotherapy and brachytherapy (radical prostatectomy), must be weighed against active monitoring.</p> <p>Based on the available evidence on the treatment of patients with localised prostate cancer, the working group cannot make any recommendations regarding which treatment is preferred. The working group also cannot recommend a specific treatment based on the reported adverse events and complications. The choice of treatment is determined after consultation with the patient whom the physician should inform thoroughly and as objectively as possible regarding the efficacy and toxicity of each treatment modality. The patient's age and general condition are taken into account in the decision, particularly when considering the option of withholding treatment.</p>	--	--	--
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p>It appears that adverse events and complications vary depending on the treatment modality. The risk of incontinence and strictures is greatest after surgery. The risk of acute retention is greatest after brachytherapy. The risk of rectal symptoms is greatest after external radiotherapy. The risk of erectile dysfunction is lowest after brachytherapy.</p> <p>It is advisable to assume that men with prostate cancer have specific psychosocial issues arising from disease- or treatment-related sexual dysfunction, urinary symptoms, gastrointestinal symptoms, and the slow course of the disease.</p> <p>Men with prostate cancer should be provided with sufficient counselling regarding the disease, treatment options, and the possible side effects of treatment.</p> <p>Men and their partners should be made aware of the educational materials available, the time and location of educational meetings, the services provided by patient organisations, and the contact information for discussion groups.</p> <p>Involving men and their partners in treatment decisions is recommended.</p> <p>Specialised (oncology or urology) nurses can play an important role in the detection of psychosocial issues and in counselling</p>	--	--	--

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literaturbelege
	<p>men and their partners on the disease and treatment.</p> <p>The emotional processing and functioning of the partner of a man with prostate cancer warrants explicit attention in the management of the disease.</p> <p>Participation in group meetings or support groups may be offered to men with prostate cancer to gain more social support and enhance emotional processing of the disease and the consequences of therapy.</p>			
AUA 2007 [161]	<p>An assessment of the patient's life expectancy, overall health status, and tumor characteristics should be undertaken before any treatment decisions can be made.</p> <p>A patient with clinically localized prostate cancer should be informed about the commonly accepted initial interventions including, at a minimum, active surveillance, radiotherapy (EBRT and interstitial), and RP. A discussion of the estimates for benefits and harms of each intervention should be offered to the patient.</p> <p>Patients with localized prostate cancer should be offered the opportunity to enroll in available clinical trials examining new forms of therapy, including combination therapies, with the goal of improved outcomes.</p>	--	--	--



## 5.1.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Baxter 2005 [162]	Kohorte	85.815	PCa-Patienten nach RPE oder RT, Überleben mind. 5 J	EBRT (n=30.552)	RPE (n=55.263)	Median 9-9,5J	Rate an kolorektalen Tumoren.	<p><u>Tumoren in RPE-Gruppe:</u></p> <p>Rektal (Bestrahlungsareal): 143 (0,3%).</p> <p>Rektal, sigmoidal, zaekal (potenzielles Bestrahlungsareal: 437 (0,8%).</p> <p>Übriges Kolon (kein Bestrahlungsareal): 324 (0,6%).</p> <p><u>Tumoren in EBRT-Gruppe:</u></p> <p>Rektal (Bestrahlungsareal): 124 (0,4%).</p> <p>Rektal, sigmoidal, zaekal (potenzielles Bestrahlungsareal: 249 (0,8%).</p> <p>Übriges Kolon (kein Bestrahlungsareal): 160 (0,5%).</p> <p>In multivariater Analyse erhöhtes relatives Risiko von 1,7, bei EBRT im Bestrahlungsareal ein kolorektales Ca zu bekommen.</p>	Geringe Fallzahlen .	2+
Brenner 2000 [163]	Kohorte	122.123	PCa-Patienten nach RPE oder RT, Überleben mindestens 2 Mo (SEER-	EBRT (n=51.584)	RPE (n=70.539)	durchschn. 4,3 J (Überleben)	Rate an Zweitmalignomen.	<p><u>signifikant erhöhtes Risiko eines Zweitmalignoms im Vergleich EBRT vs RPE:</u></p> <p>jegliches Zweitmalignom irgendwann nach 2 Monaten: 1/290 Patienten.</p>	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outco-mes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Datenbank).					<p>jegliches Zweitmalignom nach 5 J: 1/125 Patienten.</p> <p>jegliches Zweimalignom nach 10 J: 1/70 Patienten.</p> <p>häufigste Tumoren: Blase, Lunge, Rektum, Sarkom im Bestrahlungsfeld.</p>		
Liauw 2006 [164]	Fallserie	348	medianes Alter 69-70,	LDR (144 Gy) oder LDR+EBRT (100-108 Gy +45 Gy)	keine Vergleichsintervention	Median 10-11 J	Rate der Spätneoplasien (>5J)	<p>15 Spätneoplasien (4,3%) = 11 Blasen-, 3 Kolorektale und 1 urethrales Ca</p> <p>Zahl der Blasenkarzinome übersteigt die der in der Normalbevölkerung erwartete Zahl von Malignomen (11 vs 4,7), der Unterschied ist aber nicht signifikant</p>		3

### 5.1.3. Übersicht: Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
<b>Erektile Dysfunktion</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [71]	70%, markedly reduced by nerve sparing operation (14%-56,6%)	50-70%	10-70%	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [1]	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) [165]	<5-86%	77%	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force, 2002 (syst. Review) [166]	20-70%	20-45%	45%-57%	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [167]	76-80%	45-63,5%	36%?	Keine Angaben
Vargas 2005 [168], Grills 2004 [169] (Kohortenstudien)	--	--	--	45%- 61,6%
<b>Blasenstörungen (Harninkontinenz/ Entleerungsstörungen)</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [71]	5-10% (persistent incontinence)	30-40% ( acute form of incontinence)	5-10% (acute retention)	Keine Angaben

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
		1%- 7,2% late urinary symptoms		
EAU 2007 (Leitlinie) [1]	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) [165]	5-62%	2-23,9%	2-32%	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [166]	15%-50%	2%-16%	6%-57%	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [167]	10-20%	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
Vargas 2005 [168] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 [169] (Kohortenstudien)	--	--	--	13,7%-32%
<b>Interstinale Problematik (ohne Blutung)</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [71]	keine	30% (persistent events: 10%)	3-21% (Grade II/III proctitis)	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [1]	keine	12,4% ( only persistent events)	--	--

	<b>Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren</b>	<b>EBRT</b>	<b>LDR</b>	<b>HDR</b>
Wilt 2008 (syst. Review) [165]	15%	31,8%	8-13%	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [166]	0%	6%-25%	18%	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [167]	20,9-23,9%	26,7-43%	Keine Angaben	Keine Angaben
Vargas 2005 [168] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 [169] (Kohortenstudien)	--	--	--	3,9%-6%
<b>Andere Nebenwirkungen</b>				
<b>Rektale Blutung</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [71]	-	< 30%, 8% required treatment	Keine Angaben	Keine Angaben
Wilt 2008 (syst. Review) [165]	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [166]	Keine Angaben	Keine Angaben	19%	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [167]	0%	8%-25%	Keine Angaben	Keine Angaben
Grills 2004 (Kohortenstudie) [169]	--	--	--	2%

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
<b>Rektale Verletzung</b>				
EAU 2007 (Leitlinie) [1]	0-5,4%	--	--	--
<b>Strahleninduziertes Karzinom</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [71]	--	RR 1-1,7	--	--
EAU 2007 (Leitlinie) [1]	--	RR 1,7-2,34 (Baxter, Liauw, s.u.)	--	--

## 5.2. Thema Prognosescores

### 5.2.1. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
HTA	Sutcliffe 2009 Chapter 6: pp.93-104 [170]	Inclusion: a diagnosis of early localised prostate cancer (i.e. clinical or pathological stage T1/T2/ T3N0M0 or Jewett-Whitmore system stages A, B, C) before treatment (radical or not) or at the time of radical treatment (prognostic markers taken before or at treatment).  Study end points of the prognostic value of individual or combinations of markers that predict	Different prognostic models for patients with PCA	All models applied to patients treated with RP except that of [150] in which patients had a mixture of prostatectomy, radiotherapy and 'other treatment', the last being principally watchful waiting. Two studies did not specify if any patients had had adjuvant or neoadjuvant treatment [107,150] and [140] excluded such patients  The patient cohort of [105] comprised 15% who had had adjuvant therapy, a group that they considered excluding 'but thought it would have resulted in a lower risk cohort that would not be reflective of our practice'. Instead they included adjuvant therapy as a covariate in their models. A total of 17% of [106] cohort had had 'early endocrine therapy', but as this factor was not statistically significant it was not included in the final model.  Gleason distributions of [150] and [140] are not strictly comparable	All abstracts reviewed by at least 2 reviewer  Search strategy completely documented  Flow diagram  Excluded and included journal listed  Reason for inclusion or exclusion listed  Bias assessed  Literatur search in medline, embase, Cochrane, web of science, biosis.  None of the studies discusses power  Univariate analysis was reported to have been carried out in three studies (105,106,140) was presented in two,(105,106) but was only used in one (140) to select variables to enter into the	104. Parker CC et al: Does age influence the behaviour of localized prostate cancer? BJU Int 2001.  105. Blute ML et al: Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. J Urol 2001.  106. Lieber MM et al: DNA ploidy and surgically treated prostate cancer: important independent association with prognosis for patients with prostate carcinoma treated by radical	1++

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		<p>overall survival</p> <p>disease-specific survival</p> <p>disease-free survival</p> <p>Exclusion:</p> <p>Study populations with more than 20% not in the target study group (i.e. not T1/T2/T3N0M0) unless results for target study group are reported separately.</p> <p>Studies that do not report the statistical differences between prognostic groups.</p> <p>Studies that do not report when in the treatment course the</p>		<p>with those of the other studies as many patients' Gleason scores are upgraded when pathological specimens are available.</p> <p>Four different end points for the outcome measurement (all deaths, prostate cancer deaths, clinical recurrence and biochemical recurrence) were used in the eight models. Only all-cause death was unambiguously defined.[106,150]</p> <p>[106] and [107] report models with prostate cancer death as the end point, but they do not report how attribution of cause of death was made. [106] also uses clinical recurrence as a model end point, but, although reporting tests that were given to patients to establish recurrence, the frequency of follow up is not stated. This outcome is now used more rarely and has generally been superseded by PSA recurrence, which was used by [140] and [105] Both used a unique definition of PSA recurrence, but only the study of Han et al. used the consensus definition of 0.2 ng/ml. In none of the three studies in which recurrence was an outcome [105,106,140] was it clear whether</p>	<p>multivariate model.</p> <p>Selection of variables for the final models presented: [106,107,140] appear to have used a stepwise process, either forwards [106] or backwards [140]. [107] did not specify method, [150] chose on a 'conceptual basis'. [105] start with 'established predictors' in their model and then add and remove variables to determine the effect on the predictive power of the model, as judged by the C-statistic. When model predictive power was similar despite the inclusion or exclusion of variables, these variables were removed from the model. These variable selection processes, as well as the lack of availability of data, resulted in well-established markers [Gleason score PSA, stage (or organ-confined status) and surgical margins (when relevant)] being omitted from all but two of the eight final models, as discussed above.</p> <p>Only [105] and [150] reported any measure of performance, reporting C-statistics of 0.73 and</p>	<p>prostatectomy. Cancer 1995</p> <p>107. Vollmer RT et al: The relative importance of anatomic and PSA factors to outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer. Am J Clin Pathol 2001.</p> <p>140. Han M et al: Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 2003</p> <p>150. Cowen ME et al: Predicting life expectancy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol 2006.</p>	



Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		<p>biomarkers were measured (before, during, after) or what principal treatments (e.g. prostatectomy, radiotherapy) patients received.</p> <p>Non-English language papers.</p> <p>Studies that are reported only in abstract form.</p> <p>Reviews of primary studies – not included in the analysis but retained for discussion.</p> <p>Studies with fewer than 200 patients in the target group (i.e. T1/T2/T3N0M0)</p> <p>.</p>		deaths were treated as events or censored.	<p>0.72</p> <p>High heterogeneity of models (populations, outcomes, etc.)</p> <p>Often uncertainty not reported (e.g. Nomogram by Cowen et al)</p> <p>Study attrition mostly not well reported</p>		

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		Studies with less than 5 years' mean or median follow-up (included if either greater than 5 years).					
SR	Shariat 2008 [171]	MEDLINE database  literature search on prostate cancer predictive tools  January 1966 to July 2007  109 studies identified including 68 validated	(selection)  predicting life expectancy in patients with localized PCA	Albertson (89), n=451  Outcome: Overall survival10 y  Variables: Age, Gleason sum, index of coexistent disease category  Accuracy: 71%  Validation: Not performed  Tewari (87), n= 6149  Outcome: Overall survival10 y  Variables: Age, race, comorbidity, PSA, Gleason sum, treatment type  Accuracy: 63%  Validation: Not performed  Cowen (88) n= 506  Life expectancy 5-15 y	Studies are systematically presented  Systematic search, but keywords not described  No flow diagram  No data regarding inclusion or exclusion of studies  No 2 independent reviewer  Author`s opinion:  On the basis of accuracy, simplicity, and generalizability, and exclusion of PCA mortality, the model of Walz et al appears to provide the best estimates of life expectancy in excess of 10 years.	87. Tewari A, et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. J Urol. 2004;  88. Cowen ME et al: Predicting life expectancy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2006  89. Albertsen PC et al: The impact of comorbidity on life expectancy among men with localized	1(+)

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>Variables: Age, Charlson comorbidity index, presence of angina, systolic blood pressure, body mass index, smoking, marital status, PSA, Gleason sum, clinical stage, treatment type (RP vs RT vs other)</p> <p>Accuracy: 73%</p> <p>Internal Validation</p> <p>Walz (90) n= 9131 (RP: n=5955; external-beam RT: n=3176)</p> <p>Life expectancy 10 y</p> <p>Variables: Age, Charlson comorbidity index, treatment type (RP vs externalbeam RT)</p> <p>Accuracy: 84.3%</p> <p>Internal Validation</p>		<p>prostate cancer. J Urol. 1996.</p> <p>90. Walz J et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2007</p>	
SR	Rodrigues 2012 [172]	<p>PubMed search original or review articles</p> <p>1966 to present (2012)</p> <p>Search terms (selection): risk</p>	<p>(selection: only studies including demographic and disease specific variables)</p> <p>analysis of risk stratification systems alternative (in contrast to</p>	<p>see page 124 (alternative risk stratification systems)</p> <p>Cowen et al (see below):</p> <p>Created a risk nomogram to predict overall survival at 5, 10 and 15 years and median survival.</p> <p>Nomogram components included</p>	<p>Studies are not systematically presented</p> <p>Systematic search</p> <p>No flow diagram</p> <p>No 2 reviewer</p> <p>No data regarding inclusion or</p>	<p>Cowen et al (see below) [9626]</p>	1-

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		<p>stratification, risk assessment, prostate cancer or neoplasms, prognostic factors.</p> <p>Exclusion of articles assessing post-treatment prognostic factors/risk stratification schema</p> <p>Relevant information abstracted from identified studies and assessed.</p>	<p>common risk stratifications, i.e. low-intermediate-high risk by d Amico)</p>	<p>various patient (age, Charlson score, blood pressure, smoking status, marital status, body mass), biochemical (initial PSA), tumour (T stage and Gleason score) and treatment (surgery vs. other) factors.</p> <p>Validated by comparison with other available prediction tools with an overall agreement statistic (C-statistic) of 0.73.</p> <p>Advantages: use of classical factors and strong methodology and validation</p> <p>Limits: novel cancer-related factors were not included</p>	<p>exclusion of studies</p> <p>No quality assessment of single studies</p>		

### 5.2.2. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
Cowen 2006 [173]  (retrospective cohort study)	N=506, Age: 69.8 (±8.5)  -pts with diagnosis of PCA	prediction aid  Variables: Age, Charlson comorbidity index, presence of angina, systolic blood pressure, body mass index, smoking, marital status, PSA, Gleason sum, clinical stage, treatment type (RP vs RT vs other)	Death from any cause (derived from the Social Security death index or hospital tumor registry)	Model variables:  age (p<0.0001)  Charlson score (p=0.003)  ECOG (p=0.002)  Angina (y/n) (p=0.03)  Systolic BP (p=0.57)  BMI (p=0.02)  Smoker (y/n) (p=0.83)  marital status (y/n) (p=0.21)  PSA (p=0.57)  Gleason score (p=0.11)  Clinical stage >T1a (p=0.84)  Management strategy (Ref: watchful waiting) p=0.07	PSA only in 33% of patients available  Retrospective cohort of a hospital tumor registry  30% of population with T2b  Patient characteristics assessed prior to treatment.  Initial treatment (1st 6 months) for PCA: 36% surgery, 33% radiation, 31% other  Patients with subsequent treatments were included, but subsequent treatments were not recoded  Confidence intervals not presented	2(+)

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				Diagnosis(yr): p=0.98  Discrimination  (C-statistics: 0.50 indicates chance, 1.0 complete certainty ): 0.73  Comparison to models of Tewari and Albertsen: 0.70 and 0.71		
Walz 2007 [174]  (retrospective cohort study)	n = 9,131 men  Pts after EBRT and RP  Men treated between 01/1989 and 06/2004  only men who did not receive any secondary therapy for PCa were included  Exclusion  men receiving any secondary therapy for PCa  men treated with any form	prediction aid  Variables: Charlson index, treatment type and age	Development of two nomograms (based on Cox regression models) after EBRT and after RP  Discriminative accuracy of the model  Comparison with model designed by Tewari et al	Charlson index, treatment type and age represented statistically significant predictors of overall mortality  Discriminative accuracy: 84.3%  New model more accurate compared with model from Tewari et al.	Retrospective analysis of a health insurance database  No information on PCa stage, grade, specific cause of death, preoperative PSA  Not recorded if patient characteristics are recorded after or before RP / EBRT  Exclusion of patients who received any secondary therapy for PCa in order to exclude patients dying from PCA → unclear why dying from PCA is not taken into account  Reason for treatment choice (RP/EBRT/other treatment?/no curative treatment?) not recorded (individual preference of patient,	2/3

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	of hormone therapy before or immediately after RP (0 to 6 months) or start of EBRT (0 to 12 months)				<p>setting (Canada)</p> <p>Much higher mean charlson comorbidity index in patients after RP than EBRT</p> <p>Observed life-expectancy much lower in EBRT (median 4.7 years) vs. RP (median not reached)</p> <p>Internal validation (200 boot strap resamples)</p> <p>For comparison with model of Tewari et al: assuming PSA of 0-9.9 and Gleason<math>\leq</math>6)</p> <p>Comparison with a model (Tewari et al) using different parameters</p> <p>Confidence intervals not presented</p> <p>Bootstrapped validation of the model</p>	

## 5.3. Thema Active Surveillance

### 5.3.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 2. Aktualisierung 2014

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs- grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
Heidenreich 2013 Chapter 8 [26]	The SPCG-4 study demonstrated significant advantages for RP over WW, but only 5% of those studied were PSA-screened patients	Conclusion; 1b (Evidence obtained from at least one randomized trial)	Bill-Axelsson A et al NEJM 2011 [8943]	Patients were not low risk patients (see below)  PIVOT study (Wilt et al [9348], see below) is included in the text, but not part of the conclusion	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, nur teilweise Extraktion der Evidenz
	The lead time in PSA screening is about 10 years. It is therefore possible that cancer-related mortality from untreated, non-screen-detected PCa in patients with contemporary Gleason scores of 6 might be as low as 10% at 20-year follow-up	Conclusion; 2a (Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomization)	Draisma G et al: Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2003.  Törnblom M et al: Lead time associated with screening for prostate cancer. Int J Cancer 2004.  Klotz L: Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? Nat Clin Pract Oncol 2007.		



### 5.3.2. Aggregierte Evidenz: Leitlinien

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
AUA 2007 (approved 2009) [175]	<p>An ideal regimen for active surveillance has not been defined but could include periodic physical examination and PSA testing or periodic repeat prostate biopsies to assess for sampling error of the initial biopsy as well as for subsequent progression of tumor grade and/or volume. Active surveillance currently is under study in non-randomized trials in Canada, the United Kingdom, and the United States.51-53 A multicenter randomized trial of active surveillance versus immediate intervention was to have opened in the United States in 2006.</p> <p>Which patients are suitable candidates for active surveillance? Patients with lower risk tumors (low Gleason score, PSA level, and clinical stage) could be candidates for this treatment strategy.</p> <p>Several studies have shown that patients with lower grade, localized prostate cancer have a low risk for clinical progression within the first 10 to 15 years after the diagnosis.(37, 51, 54-56) Thus, this treatment strategy may be best suited for men with a shorter life expectancy. Generally, patients with high-grade tumors have a relatively poor prognosis and are not suitable for active surveillance but, as will be noted in this report, often have poor outcomes with any therapy.</p> <p>Under special conditions, some patients with a longer life expectancy may opt for active surveillance as their primary management. This may include patients with very small areas of cancer in their biopsy or patients who, at the time of diagnosis, are reluctant to accept the side effects of potentially curative therapies. If the tumor shows evidence of progression (e.g., increased grade, volume, or stage) while the patient still has a reasonable life expectancy, curative treatments (e.g., surgery or radiation) can be initiated.(53) This can be a difficult clinical decision since signs of progression must be identified before the cancer evolves to a stage (or grade) where therapy is no longer curative. Currently, providing evidence-based recommendations for when to intervene in patients with a long life expectancy are not possible since markers of disease progression are poorly validated. Most reports describe a clinical strategy that includes regular PSA level measurement and DRE with a periodic repeat prostate biopsy along with an option of more active therapy if biochemical (increasing PSA) or histopathologic (increased tumor grade or volume) progression occurs.(57, 58) In this Guideline document, the Panel used the term “active surveillance” to refer to a monitoring program without initial treatment for the patient with localized cancer. As noted previously, this monitoring program and its goals may be different based on patient and tumor characteristics and thus is distinct from watchful waiting in which a lesser degree of monitoring may be used and in which treatment is generally instituted if metastases or symptoms develop.</p>	n.a.	<p>37. Albertsen, P. et al: J Natl Cancer Inst, 97:1248, 2005</p> <p>51. Klotz, L.: Urol Oncol, 24: 46, 2006</p> <p>53. Warlick, C., Trock, B. J., Landis, P., Epstein, J. I. and Carter, H. B.: J Natl Cancer Inst, 98: 355,2006</p> <p>54. Johansson, J. et al: JAMA, 291: 2713, 2004</p> <p>55. Zietman, A. L., Thakral, H., Wilson, L. and Schellhammer, P.: J Urol, 166: 1702, 2001</p> <p>56. Adolfsson, J., Oksanen, H., Salo, J. O. and Steineck, G.: Prostatic Dis, 3: 37, 2000</p> <p>57. Klotz, L.: J Clin</p>	Relevante , aktuelle und methodisch hochwertige Leitlinie.

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
			<p>Oncol, 23: 8165, 2005</p> <p>58. Khatami, A., Damber, J. E., Lodding, P., Pihl, C. G. and Hugosson, J.: Scand J Urol Nephrol, 37: 213, 2003</p>	
EAU 2010 [176]	<p><b>8.5.1 Indications “deferred treatment2</b></p> <p><b><i>In presumed localised PCa (Nx-N0, M0):</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><i>Stage T1a: well and moderately differentiated tumours. In younger patients with a life expectancy of &gt; 10 years, re-evaluation with PSA, TRUS and biopsies of the prostatic remnant is recommended</i></b></li> <li>• <b><i>Stage T1b-T2b: well and moderately differentiated tumours. In asymptomatic patients with a life expectancy of &lt; 10 years</i></b></li> <li>• <b><i>Inclusion criteria for active surveillance with the lowest risk of cancer progression are: PSA &lt; 10 ng/ml, biopsy Gleason score &lt; 6, &lt; 2 positive biopsies, &lt; 50% cancer per biopsy, cT1c-2a.</i></b></li> </ul> <p><b>8.5.2 Options</b></p>	<p>“2a”</p> <p>3</p>	38-52	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<p>In presumed localised PCa (Nx-N0, M0):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Stage T1b-T2b patients who are well informed and have well-differentiated (or Gleason 2-4) PCa and a life expectancy of 10-15 years.</li> <li>· All patients not willing to accept side-effects of active treatment.</li> <li>· Well-informed, asymptomatic patients with high PSA levels for whom cure is unlikely</li> </ul> <p style="text-align: right;">3</p> <p><b>Active surveillance</b></p> <p>Active surveillance was conceived with the aim of reducing the ratio of overtreatment in patients with clinically confined low-risk PCa, without giving up radical treatment, as happened with the WW strategy. Only data from non-mature randomised clinical trials of AS with follow-up &lt; 10 years are currently available. A multicentre clinical trial of AS versus immediate treatment was opened in the USA in 2006. Its results are expected in 2025.</p> <p>Choo, Klotz and co-workers were the first to report on a prospective AS protocol (38,39). They enrolled 331 patients with clinical stage T1c or T2a, PSA &lt; 10 ng/mL and a Gleason score &lt; 6 (PSA &lt; 15 and Gleason score &lt; 7 [3 + 4] in patients above the age of 70 years). At a median follow-up of 8 years, the overall survival was 85%, while disease-specific survival and metastasis-free survival were 99%. The median value of the PSA doubling time was 7 years; in 42% of patients it was &gt; 10 years, and in 22% &lt; 3 years. Thirty-three per cent of the patients subsequently underwent a radical treatment: 20% for a PSA doubling time &lt; 3 years; 5% for Gleason score progression on repeat biopsies; and 10% because of patient preference.</p> <p>Soloway et al., evaluating 157 patients with a median follow-up of 4 years, reported no PCa deaths or metastatic disease and a ratio of only 8% having delayed treatment (40). Carter et al., looking at 407 patients with a median follow-up of 3.4 years, reported no PCa deaths (41).</p> <p>A variety of additional studies have been performed on active surveillance in clinically organ confined disease (Table 13). All these studies confirm that, in well-selected patients with low-risk disease, there is a very low rate of progression and cancer-specific death, and only a few patients require delayed radical intervention. However, another 5-7 more years of follow-up will be necessary in order to obtain definitive results.</p>			

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Author</th> <th>n</th> <th>Follow-up (years)</th> <th>Overall survival</th> <th>Cancer-specific survival</th> <th>progression / intervention</th> <th>inclusion criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klotz (2009) [42]</td> <td>453</td> <td>6.8 (1-13)</td> <td>78.6%</td> <td>97.2%</td> <td>30%</td> <td>PSA &lt; 10 Gleason score &lt; 6</td> </tr> <tr> <td>Van den Bergh (2008) [43]</td> <td>616</td> <td>3.9 (0-11)</td> <td>91%</td> <td>99.8%</td> <td>32% intervention; only 14% due to progressive PCA</td> <td>PSA &lt;10, PSA-density &lt; 0.2, cT1C/T2, Gleason score &lt; 6, &lt; 2 biopsies positive</td> </tr> <tr> <td>Soloway (2008) [40]</td> <td>99</td> <td>4 (1- 14.9)</td> <td>No data</td> <td>100%</td> <td>9%</td> <td>&lt; 80 years, Gleason score &lt; 6, PSA &lt; 0,15 ng/mL, cT &lt; 2, &lt; 50% cancer in &lt; 2 biopsies</td> </tr> <tr> <td>Dall'Era (2008) [44]</td> <td>321</td> <td>3.6 (1-17)</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>24%</td> <td>PSA &lt; 10 ng/mL, Gleason score &lt; 6, no Gleason grade &gt; 3, &lt; 33% positive biopsies, cT 1-2a</td> </tr> </tbody> </table>	Author	n	Follow-up (years)	Overall survival	Cancer-specific survival	progression / intervention	inclusion criteria	Klotz (2009) [42]	453	6.8 (1-13)	78.6%	97.2%	30%	PSA < 10 Gleason score < 6	Van den Bergh (2008) [43]	616	3.9 (0-11)	91%	99.8%	32% intervention; only 14% due to progressive PCA	PSA <10, PSA-density < 0.2, cT1C/T2, Gleason score < 6, < 2 biopsies positive	Soloway (2008) [40]	99	4 (1- 14.9)	No data	100%	9%	< 80 years, Gleason score < 6, PSA < 0,15 ng/mL, cT < 2, < 50% cancer in < 2 biopsies	Dall'Era (2008) [44]	321	3.6 (1-17)	100%	100%	24%	PSA < 10 ng/mL, Gleason score < 6, no Gleason grade > 3, < 33% positive biopsies, cT 1-2a			
Author	n	Follow-up (years)	Overall survival	Cancer-specific survival	progression / intervention	inclusion criteria																																	
Klotz (2009) [42]	453	6.8 (1-13)	78.6%	97.2%	30%	PSA < 10 Gleason score < 6																																	
Van den Bergh (2008) [43]	616	3.9 (0-11)	91%	99.8%	32% intervention; only 14% due to progressive PCA	PSA <10, PSA-density < 0.2, cT1C/T2, Gleason score < 6, < 2 biopsies positive																																	
Soloway (2008) [40]	99	4 (1- 14.9)	No data	100%	9%	< 80 years, Gleason score < 6, PSA < 0,15 ng/mL, cT < 2, < 50% cancer in < 2 biopsies																																	
Dall'Era (2008) [44]	321	3.6 (1-17)	100%	100%	24%	PSA < 10 ng/mL, Gleason score < 6, no Gleason grade > 3, < 33% positive biopsies, cT 1-2a																																	

Quelle	Text							Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	Berglund (2008) [45]	104	3 (1-6)	No data	100%	27%	PSA < 10, cT1-2a, Gleason grade < 3, < 3 positive biopsies, < 50% cancer in biopsy			
	Al Otaibi (2008) [46]	186	6.4 (2.5-14)	No data	100%	36%	< cT2a, < 2 positive biopsies, < 50% cancer in biopsy, no Gleason grade 4			
	Kakehi (2008) [47]	134	4.5	2.5%	100%	17.7%	cT1cN0M0, 50-80 years, PSA < 20ng/mL, < 2 positive out of 6-12 biopsies Gleason score < 6, < 50% cancer			
	<p>Different series have identified several eligibility criteria for enrollers:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· clinically confined PCa (T1-T2)</li> <li>· Gleason score &lt; 7</li> <li>· PSA &lt; 15-20 ng/mL (5).</li> </ul> <p>Moreover, different criteria were applied to define cancer progression (5), although all groups used:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· PSA doubling time with a cut-off value ranging between &lt; 2 and &lt; 4 years;</li> </ul> <p>Gleason score progression to &gt; 7 at re-biopsy, at intervals ranging from 1-4 years.</p> <p>These indicators are poorly validated. Currently, it is impossible to make evidence-based recommendations on when to intervene in patients with a long life expectancy.</p> <p>Data that include PSA and PSA changes over time are relatively sparse in the literature. In a recent review article, it was pointed out that patients with a PSA of &lt; 3 ng/mL had no mortality from PCa within the first 10</p>									

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<p>years, and that PSA changes over time were relatively unreliable in determining the risk for tumour progression (48).</p> <p>The data above indicate a high risk of tumour progression after conservative treatment for some patients with apparently localised PCa. This has been supported by the results of other studies in which patients with a life expectancy exceeding 10 years have been shown to have a higher mortality rate from PCa when left without curative treatment (49-51). Long-term follow-up of the Johansson series shows the same outcome: there is a higher risk of dying from PCa in patients surviving more than 15 years with well- and moderately differentiated tumours at diagnosis (52) (level of evidence: 3).</p> <p>For patients who choose deferred treatment, the risk of delaying hormone therapy until disease progression has occurred appears to be modest, although shorter CSS times have been reported after deferred therapy compared with immediate hormone therapy in presumed localised PCa (not utilising PSA for staging) after 15 years of follow-up (53).</p>			
NICE 2008 [32]	<p><b>Key Priorities :</b> Men with low-risk localised prostate cancer who are considered suitable for radical treatment should <b>first</b> be offered active surveillance.</p> <p>Active surveillance is particularly suitable for a subgroup of men with low-risk localised prostate cancer who have clinical stage T1c, a Gleason score 3+3, a PSA density &lt; 0.15 ng/ml/ml and who have cancer in less than 50% of their total number of biopsy cores with &lt; 10mm of any core involved.</p> <p>Active surveillance should be discussed as an option with men who have intermediate-risk localised prostate cancer (see table A).</p> <p>Active surveillance is not recommended for men with high-risk localised prostate cancer.</p> <p><b>Qualifying statement:</b> These recommendations are based on longitudinal studies of the risk of clinical progression or death from prostate cancer. There was GDG consensus that these recommendations would reduce the risk of over-treatment.</p> <p>- To reduce the sampling error associated with prostate biopsy, men who are candidates for active surveillance should have at least 10 biopsy cores taken.</p>	n.a.	Martin et al, 2006 = systematischer Review zu AS	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<p>- Active surveillance should include at least one re-biopsy and may be performed in accordance with the ProSTART4 protocol.</p> <p>- Men with localised prostate cancer who have chosen an active surveillance regimen and who have evidence of disease progression (that is, a rise in PSA or adverse findings on biopsy) should be offered radical treatment.</p> <p>- The decision to proceed from an active surveillance regimen to radical treatment should be made in the light of the individual man's personal preferences, comorbidities and life expectancy.</p> <p><b>Qualifying statement:</b> These recommendations are made on the basis of GDG consensus supported by cohort and observational studies.</p> <p>4 Phase III randomised study of active surveillance versus radical treatment in patients with favorable-risk prostate cancer. Available from <a href="http://www.cancer.gov/clinicaltrials/CAN-NCIC-CTG-PR11">www.cancer.gov/clinicaltrials/CAN-NCIC-CTG-PR11</a></p>			

### 5.3.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau SIGN
SR	Dall'Era 2012 [177]	Original papers, prospective studies, no review articles.  Embase & Pubmed: 1980-2011  English language  patient characteristics at diagnosis  inclusion criteria for surveillance  protocol following patients prospectively for signs of progression		23 studies included  Population: low-risk prostate cancer differently defined; mostly $\leq$ T2a, PSA $\leq$ 10 / 15, Gleason $\leq$ 6 / 7, positive cores $\leq$ 2 / 3 / 50%  Prostate cancer specific mortality  8 (+ 2 follow-up) studies analyzed for prostate-cancer specific mortality: range 0 - 1%  Further treatment  Up to 1/3 of patients receive further treatment (treatment not specified) after a median of about 2.5 years of surveillance (number of studies included: 7 (+ 2 follow-up)  PSA-DT, PSAV  Results from studies vary, inconclusive depending on follow-up procedures in different studies	No comparison between curative treatment and active surveillance  „Search terms included...“, search terms not specified in detail  Difference between studies included and studies analyzed not described, 7 studies in table, 1 described in text  Many patients described in these series (studies) were included retrospectively and did not meet the “strictest” criteria of contemporary active surveillance protocols		1-
HTA	Ip S 2011 [178]	Multiple literature searches in					1++



Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau SIGN
		MEDLINE (inception-08/2011)					
	Key-Question 2 → What factors affect the offer of, acceptance of, and adherence to active surveillance?			% of patients on AS who went to receive active treatments: Range: 14-54% [table C5.1 in publication]	Reported outcome not focus of key question; no search aiming to investigate % of patients on AS who went to receive active treatment.	see table C5.1 in publication (page C-195)	1-
	Key-Question 4 → Short /long-term outcomes of AS or other observational management studies vs. immediate treatment with curative intent	(Non-) randomized, prospective & retrospective longitudinal comparative studies.  Single-arm AS cohort excluded	Curative treatment vs. observational management (without medical or surgical ADT)	Number of studies: 1 updated multicenter RCT (Bill-Axelsson et al 2011, see below), 11 multicenter cohort studies  Population: localized PCa (T1-T2, N0-X, M0-X), mixed population included if advanced stages < 20% of population.  PCA-mortality:  RP significantly lower risk (1 RCT [Bill-Axelsson et al 2011, see below] and 3 retrospective cohorts [Hadley et al 2010, Stattin et al 2010, Albertsen et al 2007]  RT(BT, EBRT) associated with non-	no study found, which directly compares AS management with immediate definitive treatment  observational treatment is very broadly defined  confounding by indication: Majority of evidence from retrospective analyses of observational studies  up to 20% of patients with advanced stages  inclusion of Bill-Axelsson 2011: 40% of patients had low risk	see column "Ergebnisse"	1++

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau SIGN
				<p>significant improvement (1 retrospective cohort [Stattin et al 2010])</p> <p>Combination (RP,RT, BT) significantly lower risk</p> <p>(1 retrospective cohort [Wong et al 2006])</p> <p>Morbidity:</p> <p>PR: Subgroup-analyses of RCT [Johansson et al 2011, see below]</p> <p>Higher rate of urethral strictures (1 retrospective cohort [Elliot et al 2007])</p> <p>Less bladder irrigation /cystostomy procedures and TURP/bladder neck incision, more urethra dilation procedures, no differences regarding cystoscopy</p> <p>(1 retrospective cohort [Berge et al 2007])</p> <p>RT: no significant difference for urethral stricture</p> <p>(1 retrospective cohort [Elliot et al 2007])</p> <p>Combination (RP/BT+ EBRT) higher</p>			

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau SIGN
				rate of urethral stricture for BT+ EBRT, not for RP+EBRT  (1 retrospective cohort [Elliot et al 2007])			
Consensus statement	Ganz 2011 [179]			Because of the very favorable prognosis of low-risk prostate cancer, strong considerations should be given to modify the anxiety-provoking term "cancer" for this condition  Treatment of low-risk prostate cancer patients with radical prostatectomy or radiation therapy leads to side effects such as impotence and incontinence in a substantial number  Active surveillance has emerged as a viable option that should be offered to patients with low-risk prostate cancer	No formal consensus process based on Ip S et al AHRQ Publication [9265]	see above, consensus statement is based on Ip S et al AHRQ Publication 2011.	Based on evidence-based systematic review (evidence level 1++), no formal consensus process, conflict of interest not reported

### 5.3.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011

Autor, Jahr Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Bemerkung
Bastian P.J. et al, 2009 [180] Systematischer Review	Systematische Literatursuche in Medline bis 10/2008 Suchworte :  « prostate cancer, active surveillance, expectant management »  und Handsuche Referenzlisten Abstracts AUA, EAU	Studien zu Pat. mit Active Surveillance, aufgrund limitierter erwarteter Daten keine weiteren Einschlusskriterien  Analysiert wurden.  - Definitionen « insignifikantes Prostatakarzinom »  - Follow up Kriterien  - Trigger für definitive Therapie  -Anteil Pat mit definitiver Therapie	<b>1. Definitionen « insignifikantes » Prostatakarzinom</b> 9 Studien 8x Kriterium <b>cT-Stadium</b> : max T1c-T3  9x <b>Gleason Score</b> : 7x max Gleason 6, 1x max. Gleason 3+4, 1x max. Gleason 7  6x <b>PSA-Wert</b> 2x max. 15ng/ml, 4x max. 10ng/ml  3x <b>Anzahl positiver Stanzen</b> <3, max. 2 5x <b>Anteil positiver Stanzen pro Stanze</b> 2x max. 33%, 4x max. 50%  4x <b>PSA-Kinetik</b> , 2x PSA-Density <0,15ng/ml, 1x PSA-Density <0,2ng/ml  <b>2. Follow up Kriterien</b> 7 Studien <b>alle DRU+PSA</b> 5xalle 3 Mo, 1x3-6Mo, 1x6 Mo, 1x 3Mo Begrenzung auf 1 Jahr, dann 6Mo, 3x 3 (-6)Mo bis 2 J, dann 6 Mo, 2x3Mo, 1x6 Mo ohne zeitl. Begrenzung, 2x PSA alle 6 Mo nur wenn PSA stabil, 1xmonatlich PSA über 1 Jahr , dann alle 3 Mo <b>alle Rebiopsie</b> 1x6Mo, 1x nach 6-12Mo und dann « when indicated », 1x12 Mo, 1x12-18Mo, 1x12-24Mo, 1x18-24Mo  3x TRUS 1xoptional, 1x6Mo, 1x6-12Mo, 4xkeine Routine oder nicht erwähnt  <b>3. Indikation für aktive=definitive Therapie</b> 9 Studien	1. Definitionen « insignifikantes » PCa  <b>Epstein JI</b> , Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. JAMA 1994;271:368-74. <b>Dall'Era MA</b> , Cooperberg MR, Chan JM, et al. Cancer 2008;112:1650-9. <b>Bastian PJ</b> , Mangold LA, Epstein JI, et al. Cancer 2004;101: 2001-5. <b>Kattan MW</b> , Eastham JA, Wheeler TM, et al. J Urol 2003; 170:1792-7. <b>Freedland SJ</b> , Kane CJ, Amling CL, et al. J Urol 2006;175:1298-302, <b>Van As NJ</b> , Norman AR, Thomas K, et al. Eur Urol 2008;54:1297-305. <b>Van den Bergh RCN</b> , Roemeling S, Roobol MJ, et al.. Eur Urol 2007;52:1560-3. <b>Patel MI</b> , DeConcini DT, Lopez-Corona E, et al. J Urol 2004;171:1520-4. <b>2. Follow up Kriterien</b> <b>Carter HB</b> , Kettermann A, Warlick C, et al. J Urol 2007; 178:2359-64, <b>Klotz L</b> . Clin Oncol 2005; 23: 8165-9. <b>Patel MI</b> , DeConcini DT, Lopez-Corona E, et al. J Urol 2004;171: 1520-4. <b>Van As NJ</b> , Norman AR, Thomas K, et al. Eur Urol	3	Autoren erwähnen auch laufende RCTS :  <b>1. START</b> (AS vs. RPE vs.LDR.Brachytherapie. vs ext. Strahlentherapie) Laufzeit bis 2023  <b>2. PRIAS</b>  n.a.  <b>3. PROTECT</b>  2001-2013

Autor, Jahr Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Bemerkung
			<p>7 Gleason Score bei Rebiopsie, 3x ab 7, 1x ab 4+3, 3x allgemein « increase », « progression », 1x zunächst ab 8</p> <p>3xPSA-DT, 1x&lt;2J später &lt;3J, 2x »increase », 1xPSA-V, 1x&gt;1ng/ml/j, 1x&gt;0,75ng/ml/j</p> <p>3xPSA »increase »</p> <p>4x erhöhter Anteil/NAzahl pos. Stenzen in der Rebiopsie, 2x&gt;50%, 1x&gt;2 Cores pos., 2x »increase biopsie volume »</p> <p>3x klin. Progression,</p> <p>2x Patientenpräferenz</p> <p><b>4. Anteil Patienten mit definitiver Therapie</b></p> <p>9 Studien</p> <p>med. Nachbeobachtung 22-24Mo</p> <p>20-31% (320-326)</p> <p>med. Nachbeobachtung 40-48Mo</p> <p>&lt;1%-35% (40-279)</p> <p>med. Nachbeobachtung 64 Mo</p> <p>34% (229)</p>	<p>2008;54: 1297-305. <b>Hardie C</b>, Parker C, Norman A, et al. BJU Int 2005;95:956-60. <b>Dall'Era MA</b>, Konety BR, Cowan JE, et al. Cancer 008;112:2664-70. <b>Soloway MS</b>, Soloway CT, Williams S, et al. BJU Int 2008;101:165-9. <b>Freedland SJ</b>, Kane CJ, Amling CL, et al. J Urol 2006;175:1298-302, <b>Patel MI</b>, DeConcini DT, Lopez-Corona E, et al J Urol 2004; 171: 1520-4.</p>		
				<p><b>3. +4.</b> siehe 2. und : <b>Ercole B</b>, Marietti SR, Fine J, Albertsen PC. J Urol 2008;180:1336-9, discussion 1340-1. <b>Roemeling S</b>, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Eur Urol 2007;51:1244-51,</p>		

Autor, Jahr Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Bemerkung
Van den Bergh R.C .N. et al, 2008 [181] systematischer Review	Systematische Suche in Pub med (Medline) : 1993-2007, 81% 1997-2007, Suchbegriffe : PSA, velocity, Doubling Time, kinetics, radical prostatectomy, radiation therapy, brachytherapy, active surveillance, watchful waiting  Limitiert auf Englisch,  + Suche in Referenzlisten	PSA-V (in ng/ml/year) und PSA-DT (in Jahren oder Monaten)	<p>1. Es existieren verschiedene Messverfahren für PSA-V und PSA-DT (nur erste und letzte Messung oder Regressionswerte über alle Werte, normal oder logarithmisch), keine großen Unterschiede, am besten alle Werte benutzen</p> <p><b>2. Prognostische Aussagekraft von PSA-V und PSA-DT retrospektiv nach erfolgter def. Therapie</b></p> <p>a. als Kombination relative PSA-V mit PSA - Amplitude, « subtracted PSA-DT » oder PSA risk count            b. Erkenntnisse über PSA-Kinetik aus retrospektiven Studien nach radikaler Therapie :</p> <p><b>PSA-V</b></p> <p>4 Studien mit n=86-1095 (2x RPE, 2x EBRT, 1xLDR mit PSA-V vor Therapie cut-off &lt;2,0ng/ml/y mit stat. sign. Assoziationen zu 2x PCa-spez. Mortalität, 1xRezidiv, 1xProgression</p> <p>1 Studie (Freedland et al.) ohne sign. Ass., alle retrospektiv nach erfolgter Therapie</p> <p><b>PSA-DT</b></p> <p>3 Studien mit n=56-99 mit PSA-DT (2xRPE, 1xEBRT) alle mit sign. Ass. Für PSA-DT 1xcut-off 3J, 1x &lt;1J und &gt;5J</p> <p><b>3. Aussagekraft von PSA-V und PSA-DT für Active Surveillance Patienten</b></p> <p><b>PSA-V</b></p> <p>3 Studien mit PSA-V (n=78-267), Follow up 1,9 und</p>	<p><b>1. McLaren DB</b>, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Cancer 1998;82:342 –8. <b>Connolly D</b>, Black A, Murray LJ, et. al Eur Urol 2007;52:1044–51.</p> <p>2a. Vollmer RT, Egawa S, Kuwao S, Baba S. Cancer 2002;94:1692–8. <b>Carter HB</b>, Kettermann A, Ferrucci L, Landis P, Metter EJ. Urology 2007;70: 685–90.</p> <p><b>2b. D’Amico AV</b>, Chen MH, Roehl KA, CatalonaWJ. N Engl J Med 2004;351: 125–35. <b>King CR</b>, Freedland SJ, Terris MK, et al. Urology 2007;69:732–7. <b>D’Amico AV</b>, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH, Jama 2005;294 :440–7. <b>Egger SE</b>, Roehl KA, Yossepowitch O, Catalona WJ. J Urol 2006;176:1399–403. <b>Goluboff ET</b>, Heitjan DF, DeVries GM et al. J Urol 1997;158:1876–8 <b>Hanks GE</b>, Hanlon AL, Lee WR et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34:549–53. <b>Egawa S</b>, Arai Y, Tobisu K, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2000 ;3:511. <b>Freedland SJ</b>, Dorey F, Aronson WJ. Urology 2001;57: 476–80.</p>	3	2a. unklar !

Autor, Jahr Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Bemerkung
			<p>8,5J 1xn.a. , keine Angabe cut-off 2x stat. sign. Prädiktion von letalem Ca oder small volume disease</p> <p><b>PSA-DT</b> 4 Studien (n=88-270) Follow up 1,2-5,7J 1x n.a., cut-off 1,5, 4, 10J 1xn.a. , 3x stat. sign. Prädiktiv für Progression, 1x negativ.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren : noch prospektiver Forschungsbedarf</p>			
Harnden P. et al, 2008 [182] systematischer Review	Systematische Recherche in Pubmed (Medline) Embase und Web of Knowledge  1/1990-7/2007  +Handusche Referenzen	Prognostische Relevanz des Tumoranteils in der Stanzbiopsie und des Anteils positiver Stanzen				
Martin et al, 2006 [183] Systematischer Review	Muss noch extrahiert werden	Aufführen der verfügbaren Serien zu AS bis 2006				
Pickles T. et al, 2007 [184]	Systematische Literatur-	Psychosoziale Bedürfnisse von	104 potentiell relevanten Publikationen, eingeschlossen n=36	<b>1.Bisson JI, Chubb HL, Bennett et al. BJU Int 2002;90 : 56-61</b>	3	Viele Ergebnisse nur

Autor, Jahr Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Bemerkung
Systematischer Review	<p>recherche in Medline, Cumulative Index of Nursing, CINAHL; EMBASE und Psychinfo</p> <p>Spez. Suchbegriffe: „psych*, distress, anxiety, quality of life , anxiety, needs, reaction</p> <p>Einschluss : englische Studien zum Thema AS oder WW ab 1994 bis ca. 2006 (keine Editorials, Briefe etc.)</p>	Männern unter AS Barrieren für AS	<p>Die meisten Studien zum Vergleich Lebensqualität WW und andere Therapieoptionen, wenige Studien zu AS (nicht alle Studien zitiert, nur wesentl. Ergebnisse, keine spezifischen Ergebnisse für WW)</p> <p>Definition AS/WW nicht immer stringent angewendet.</p> <p><b>Ergebnisse allgemein für Diagnose PCa:</b></p> <p>1. Distress bei Männern mit lokal begrenztem PCa nur wenig höher als in der Normalbevölkerung</p> <p>2. Häufigster psychologischer Distress: Angst und Depression. Einziger signifikanter Risikofaktor dafür: jüngeres Alter</p> <p>3. Zwei verbreitete Reaktion auf PCa-Diagnose: Distress, Angst und Verleugnung oder „just another problem to be solved“</p> <p><b>Ergebnisse für abwartende vs. aktive Therapieoption</b></p> <p>4. „Äußere Gründe“ für aktive Therapie: a) mangelnde Unterstützung des betreuenden Arztes für abwartende Therapieform, b)Druck der Familie, Freunde c)internationaler Druck „aktiv“ zu sein, um die Kontrolle zu behalten (vergleichbar bei Pat. mit Brustkrebs)</p> <p>5. Vor Therapieentscheid häufig Gefühl des Alleingelassenseins, der Angst und Unsicherheit.</p>	<p>2. <b>Balderson N, Towell T.</b> <i>Br J Health Psychol</i> 2003; <b>8</b> : 125–34</p> <p>3. <b>Kronenwetter C, Weidner G, Pettengill E</b> <i>Cancer Nurs</i> 2005; <b>28</b> : 99–107</p> <p>4. <b>Chapple A, Ziebland S, Herxheimer A, et al.</b> <i>BJU Int</i> 2002; <b>90</b> : 257–64, <b>Charles C, Whelan T, Gafni A, et al.</b> <i>Sociol Health Illness</i> 1998; <b>20</b>: 71–95</p> <p>5. <b>Hedestig O, Sandman PO, Widmark A.</b> <i>Cancer Nurs</i> 2003; <b>26</b>: 55– 60 <b>Clark JA, Inui TS, Silliman RA et al.</b> <i>J Clin Oncol</i> 2003; <b>21</b>: 3777–84 <b>Wallace M.</b> <i>Oncol Nurs Forum</i> 2003; <b>30</b>: 303–9 <b>Steginga SK, Occhipinti S, Gardiner RA et al.</b> <i>Urology</i> 2004; <b>63</b>: 751–6 <b>Mazur DJ, Hickam DH.</b> <i>West J Med</i> 1996; <b>165</b>: 26–30 , <b>Carvalho GF, Smith DS, Ramos C et al.</b> <i>J Urol</i> 1999; <b>162</b>: 113–8 , <b>Stark DP, House A.</b> <i>Br J Cancer</i> 2000; <b>83</b>: 1261–7 <b>Lofters A, Juffs HG, Pond GR, Tannock IF.</b> <i>J Urol</i> 2002; <b>168</b>: 516–20</p> <p>6. <b>Chapple A, Ziebland S,</b></p>		zu WW



Autor, Jahr Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Bemerkung
			<p>Z.n. RPE häufiger mit der Gefühl von Tumorkontrolle vergesellschaftet als WW, unter WW höhere Level von Unsicherheit über Entscheidung, aber weniger Symptome. 43% würde auch ohne gesicherten Überlebensvorteil aktive Therapie immer vorziehen.</p> <p>Aber nach Screening untersuchte Pat. waren bei WW nur in 8% unzufrieden, während in 21% nach RPE (perineal) und 14% Radiotherapie.</p> <p>Angst der unbehandelten Männer vor unkontrolliertem Tumorwachstum, Angst vor Unsicherheit des PSA-Monitoring</p> <p><b>Ergebnisse zu unterstützenden Maßnahmen, Lebensqualität etc.</b></p> <p>6. Eine Studie zu „Support Groups“ – positiver Effekt für „peer group“</p> <p>7. Rolle des Arztes wichtig – (keine spezifische Literaturstelle)</p> <p>- bessere Kommunikation, ggf. Aufzeichnen der Gespräche, Techniken zur Umgang mit der Unsicherheit des Patienten, Eingehen auf individuelles Informationsbedürfnis , Nennen von Informationsquellen</p>	<p><b>Herxheimer A, et al. <i>BJU Int</i> 2002; 90 : 257-64,</b></p> <p><b>7. Clark JA, Inui TS, Silliman RA et al. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21: 3777-84</b></p> <p><b>Hack TF, Pickles T, Bultz BD, Dean Ruether J, Degner LF. <i>Psychooncology</i> 2006</b></p> <p><b>Gray RE, Fitch MI, Phillips C, Labrecque M, Klotz L. <i>Cancer Pract</i> 1999; 7: 130-5</b></p> <p><b>Mishel MH. <i>Image J Nurs Sch</i> 1990; 22: 256-62</b></p> <p><b>Carlson LE, Specia M, Patel KD, Goodey E. <i>Psychosom Med</i> 2003; 65: 571-81</b></p> <p><b>Carlson LE, Specia M, Patel KD, Goodey</b></p> <p><b>E. 29: 448-74 Penedo FJ, Dahn JR, Molton I et al. <i>Cancer</i> 2004; 100: 192-200</b></p>		

### 5.3.5. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Systematischer Review	Saad, 2006 [185]	Studien zu Patienten auf Wartelisten, die sich bereits für eine chirurgische Intervention entschieden haben.  Es wurden Patienten unterschiedlicher Tumorstadien und histologischer Schweregrade einbezogen.	Untersucht wurde ein quasi "watchful-waiting", Patienten waren auf der Warteliste für Prostatektomie;  Wartezeiten von Tagen bis mehr als 5 Monaten.	Es wurde kein Unterschied zwischen den Wartelistengruppen und den sofort behandelten Patienten gefunden. Berichtet wird ein - statistisch nicht signifikanter - Trend zugunsten der später therapierten Patienten.	--	2++	
Systematischer Review	Alibhai, 2004 [186]	Therapievergleichsstudien in Form randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) in englischer Sprache (es wurden vor allem ältere Studien aus den 80er Jahren gefunden).	radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, Watchful-Waiting, Antiandrogen.	<u>Es wurden zwei RCTs gefunden: Graverson 1990 - dort folgende Ergebnisse:</u>  nach 5 Jahren haben Patienten im klinischen Stadium II einen Vorteil durch Watchful-Waiting mit 84% Gesamt-Überleben versus 76% Überlebenden (Gesamt) nach Prostatektomie;  Bei Holmberg-Bill-Axelson 2002 haben Patienten im klin. Stadium I einen Vorteil von der Prostatektomie: (0% Gesamtüberlebenden standen 60% Überlebende aus der Watchful-Waiting-Gruppe gegenüber (damals keine stat. Signifikanz; CI 0,87 - 2,67).	Der eine eingeschlossene RCT (Graverson) ist relativ alt und untersucht nur eine kleine Patientenzahl.	1-	
Review	Parker, 2004	Studien zu Watchful-Waiting, Active-surveillance und	Watchful-Waiting,	--	Kein systematisches Review, alle relevanten Studien werden aber	1-	

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
	[187]	krankheitsspezifischem Überleben.  Eine systematische Recherche-Strategie wird nicht angegeben.	Active-surveillance,  Andere Therapien im Vergleich.		erfasst und diskutiert.  Der Einsatz der PSA-DT als Entscheidungsparameter ist abhängig von Kenntnissen über Schwellenwerte und notwendige Zahl der Wiederholungs- messungen bzw. Messzeit-räume; diese Kriterien sind noch nicht ausreichend belegt und untersucht.		

### 5.3.6. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
Wilt 2012 [188]  (RCT)	<p>N = 731 (1:1 ratio, Surgery n=364, Observation n=367)</p> <p>Enrollment from 11/1994 - 02/2002</p> <p>Inclusion criteria (selection):</p> <p>Medically fitness for radical prostatectomy</p> <p>Histologically confirmed, clinically localized prostate cancer (T1-T2NxM0) diagnosed within the last year</p> <p>PSA &lt; 50 ng/ml</p> <p>≤ 75 years</p> <p>Negative results on a bone scan for metastatic disease</p> <p>Life expectancy ≥ 10 years</p>	<p>Surgery: Radical prostatectomy (technique used at surgeon's discretion, additional interventions possible)</p> <p>vs.</p> <p>Observation (palliative therapy or chemotherapy for symptomatic or metastatic progression)</p>	<p>Primary endpoint:</p> <p>1. All cause mortality</p> <p>Secondary endpoints:</p> <p>2. Prostate-cancer mortality (adjudicated by independent endpoint committee)</p> <p>3. Bone metastases (Bone scan or skeletal radiography)</p> <p>4. Urinary incontinence at 2 years (self-reported)</p> <p>5. Erectile dysfunction at 2 years (self-reported)</p> <p>6. Bowel dysfunction at 2 years (self-reported)</p>	<p>Surgery vs. observation</p> <p>1) All-cause mortality 47.0% (n=171) vs. 49.9% (n=183)</p> <p>HR, 0.88 (95% CI, 0.71-1.08, p=0.22)</p> <p>Median survival: 13.0 years (95% CI, 12.2-13.7) vs. 12.4 years (95% CI, 11.4-13.1)</p> <p>2) Prostate-cancer mortality 5.8% (n=21) vs. 8.4% (n=31)</p> <p>HR, 0.63 (95% CI, 0.36-1.09, p=0.09)</p> <p>3) Bone metastases 4.7% (n=17) vs. 10.6%</p>	<p>52 centers (8 National cancer institute sites) in the US;</p> <p>Population: 50% T1c, 25% Gleason ≥ 7, 40% low-risk (d'Amico) ; [Central pathologic review after randomization: 48% Gleason ≥ 7, 34% low-risk (d'Amico), data not used for analysis]</p> <p>Difficulties with recruitment, 15% of eligible patients (731/5023);</p> <p>Median duration of follow-up: 10.0 years (min: 8 years, max: 15 years)</p> <p>ITT, not blinded</p> <p>Randomization: 1:1 (interactive telephone system)</p> <p>Stratification according to site</p> <p>Adverse events within 30-days after surgery: Wound infection, urinary tract infection, other (in 21.4% (n=60) of patients at least 1)</p> <p>Conflict of Interest: reported (ICMJE forms attached)</p> <p>Flowchart ; Prostatectomy-Rate: Intervention:</p>	1++

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>(n=39)</p> <p>HR, 0.40, 95% CI, 0.22-0.70, p&lt;0.001)</p> <p>4) Urinary incontinence</p> <p>17.1% (n=49) vs. 6.3% (n=18), p&gt;0.001</p> <p>5) Erectile dysfunction</p> <p>81.1% (n=231) vs. 44.1% (n=124), p&gt;0.001</p> <p>6) Bowel dysfunction</p> <p>12.2% (n=35) vs. 11.3% (n=32), p=0.74</p>	<p>79%, Control: 10%</p> <p>At baseline: observation group: higher rate of cerebral vascular disease and bowel dysfunction, lower rate of urinary incontinence</p> <p>40% (n=296) were low risk patients (see subgroup analyses below)</p> <p>Grants: National Cancer Institute, Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program, Agency for Healthcare Research and Quality</p>	
		N =296 (surgery: 148, observation: 148)	<p>1.All-cause mortality</p> <p>2. Prostate-cancer mortality (adjudicated by independent endpoint committee)</p>	<p>1) All cause mortality:</p> <p>At 12 years: 37,2% (n=62) vs. 31,8% (n=54)</p> <p>HR, 1.12, 95% CI, 0.80-1.66.</p> <p>2) Prostate-cancer mortality</p> <p>At 12 years: no</p>	<p>Subgroup analysis: Low-Risk PCA according to d'Amico: PSA≤10, Gleason&lt;7, T1a-c, T2a</p>	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				difference		
Wilt 2012 [189]	Patient characteristics at baseline, comparison included to eligible patients (Ref-ID: 9348)				Additional publication to Wilt TJ et al (see above)  Compared to the eligible patients, who refused to participate, included patients were more often black, older, had more often well differentiated prostate-cancer	2+
Bill-Axelsson 2011 [190]  (RCT)	N = 695 (1:1 ratio, Surgery n=347, Watchful Waiting n=348)  Enrollment from 10/1989 - 02/1999  Inclusion criteria (selection)  < 75 years  Life expectancy ≥ 10 years  No other cancer  T1b(T0d), T1,T2, T1c (1994)  Well or moderately well differentiated (WHO)	Surgery (lymphadenectomy, radical prostatectomy)  vs.  Watchful waiting	1. Death from any cause  2. Death from prostate cancer (all cause mortality as competing risk; adjudicated by independent endpoint committee)  3. Distant metastasis (all cause mortality as competing risk)  4. Local progression	Surgery vs. watchful waiting  1) Death from any cause  Cumulative incidence at 15 years:  46.1% (95% CI: 40.8-52.0; n=166)  vs. 52.7% (95% CI: 47.4-58.6; n=201)  RR, 0.75 (95% CI, 0.61-0.92, p=0.007), NNT:15  2) Death from prostate cancer	Centers in Sweden, Finland and Iceland  Population: 12% non-palpable T1c at baseline, 5% detected by opportunistic screening, 42% detected by symptoms; mean PSA: 13  Median duration of follow-up: 12.8 years (range, 3 weeks to 20.2 years)  ITT, not blinded  1-year cumulative incidence of postoperative complications (medical records): impotence: 58%, urinary leakage: 32%  Conflict of Interest: reported (ICMJE forms attached)  Compliant with protocol: surgery: 294 (85%) Watchful Waiting: 296 (85%)	1++

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	PSA < 50 ng/ml  Negative results on a bone scan for metastatic disease			<p>Cumulative incidence at 15 years:</p> <p>14.6% (95% CI: 11.2-19.1; n=55)</p> <p>vs. 20.7% (95% CI: 16.7-25.6; n=81)</p> <p>RR, 0.62 (95% CI, 0.44-0.87, p=0.01)</p> <p>3) Distant metastasis</p> <p>Cumulative incidence at 15 years:</p> <p>21.7% (95% CI: 17.6-27.6; n=81)</p> <p>vs. 33.4% (28.6-39.0; n=123)</p> <p>RR, 0.59, 95% CI, 0.45-0.79, p&lt;0.001)</p> <p>4) Local progression</p> <p>Cumulative incidence at 15 years:</p>	<p>At baseline: Surgery: more often tumor stage T2.</p> <p>Prostatectomy: radical excision of tumor prioritized over nerve-sparing surgery</p> <p>Hormonal therapy (cumulative incidence): 39.6% (n=139) vs. 63.4% (n=223)</p> <p>Grants: Swedish Cancer Society, National Institute of Health</p>	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				21.5% (n=74)  vs. 49.3% (n=169)  RR: 0.34 (95% CI, 0.26-0.45)		
	Subgroup analysis: low-risk prostate cancer: n=263  Surgery: n=124 vs. watchful waiting: n=139		1. Death from any cause  2. Death from prostate cancer  3. Distant metastases	1) Death from any cause:  31.4% (95% CI: 23.9-41.3, n=42)  vs. 44.6% (95% CI: 36.6-54.4, n=68)  RR 0.62 (95% CI: 0.42-0.92, p=0.02), NNT:8  2) Death from prostate cancer  6.8% (95% CI: 3.5-13.5) vs. 11.0% (6.8-17.8)  RR: 0.53 (95% CI: 0.24-1.14, p=0.14)  3) Distant metastases  9.9% (95% CI: 5.8-17.1) vs. 21.4% (95% CI: 15.4-	Definition Low-Risk PCA: PSA<10 and Gleason<7 or WHO grade 1  Subgroup analysis not pre-specified in the protocol, exploratory  Only few detected by means of a screening test	



Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				29.6)  RR: 0.43 (95% CI 0.23- 0.79, p=0.008)		
Johansson 2011  [191]  (RCT)	Subgroup analysis: n=349  RP: n=182 vs. watchful waiting: n=167	RP (lymphadenect omy, radical prostatectomy )  vs.  Watchful waiting (WW)	Physical symptoms	RP vs. WW:  Similar distribution of number of physical symptoms (erectile dysfunction, urinary incontinence, weak stream, nocturia): 94% (n=171) vs. 94% (n=165)	Selected sample from SPCG-4 (n=4 from Iceland, n=295 dead, 51 declined to participate)  Exploratory analysis  Baseline characteristics balanced  No data about low-risk group (i.e. % of low- risk in subgroup)  Patients with radical prostatectomy: RP: 94% (n=171) vs. WW 15% (n=25)  Patients with ADT: RP 19% (n=34) vs. WW 28% (n=47)  Patients with anti-androgen treatment: RP 12% (n=21) vs. WW 23% (n=38)	1-
	N=166 (surgery n=85 vs. watchful waiting: n=81)		Self-reported increase in physical symptoms in between 1st and 2nd follow-up (9 years in	Increase in physical symptoms: RP vs. WW: 45% (n=38) vs. 60% (n=48, n=1 data	Subgroup with longitudinal data available  No information about risk-group at diagnosis  Patients with radical prostatectomy: RP: 92%	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
			between)	missing)	(n=78) vs. 12% (n=10)  Patients with ADT: 18% (n=15) vs. 30% (n=24)  Patients with anti-androgen treatment: 11% (n=9) vs. 19% (n=15)	
Van den Bergh 2012 [192]  (prospective Cohort)	Two subgroups:  AS: Dutch cohort of the prospective observational study on active surveillance (RIAS): n=129  RP/RT: Dutch group of the RCT ERSPC (Patients with ≥T3 excluded, Gleason score >6 included) n=137 (RP: n=67, RT: n=70)	AS vs. RP/RT	1) Sexual function  2) QoL (SF12): physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS)  3) Depression (CES-D)  4) Anxiety (STAI-6)	1a) Sexual function: Significant differences on all items between AS and RP/RT at 6 months after diagnosis/start of treatment  1b) Similar sexual function scores at t2 (12/18 months) compared to t1 (6 months)  2) no differences in SF- PCS and SF-MCS between groups  3) lower depression score in patients with AS  4) higher anxiety score in patients with AS	Baseline characteristics of the two subgroups significantly different: Active surveillance group were higher educated, different regarding comorbidities, more T1, only Gleason 6  Sexual function questions: response rates often low.  t1 in AS group 18 months after diagnosis, t1 in RP/RT 12 months after starting treatment  at t2: only 60% of AS group completed the questionnaire (mainly due to stopping AS)  Analysis not pre-specified.	2-

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen / ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)

### 5.3.7. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
Al Otaibi, 2008 [193]  Prospektive Fallserie	N=92 Pat. mit AS  67J mittl.A.  ≤ cT2a	Med. Nachbeobachtung  6,33J	Keine	Pca-spezifisches Überleben  Gesamtüberleben  Progress  Anteil definitive Therapie	PCa-spezifisches Überleben: 100%  Gesamtüberleben: 97,8%  Progress 36% (34)  31% Anteil def. Therapie 2,2% Knochenmetastasen		3
Van den Bergh R.C.N. et al, 2010 [194]  Prospektive multizentrische Fallserie/Kohorte  IK :	n= 500 Pat. mit cT1c/T2, PSA>10ng/ml, Gleason Score bis 6 max. 2 Biopsien mit Karzinom rekrutiert 12/06-7/08	Active Surveillance PSA alle 3 Mo. Biopsie nach 1 J  Med. Nachbeobachtung 1,02 J (0,6-1,5)	Keine	Therapiefreies Überleben, Gründe für AS-Abbruch, Biopsieergebnisse nach 1 J, Überleben	Therapiefreies Überleben : 73% nach 2 J  Abbruch nach Protokoll : 83%(68/82) Abbruch nach Patientenwunsch : 17% (14/82)  Biopsieergebnisse nach 1J (261 analysiert) : 22% Gleason Scor 7 oder >2Biopsien positiv 34% ohne Karzinomnachweis 24 mit RPE davon 17% T3, 50% Gleason >6 Unterschied in PSAD n.s. zwischen Gruppen mit günstigem und ungünstigem Ergebnis  K.A.	Noch sehr kurze Nachbeobachtungszeit, Studie hat inzwischen lt. Autoren 950 Teilnehmer,  Laufzeit lt. Studienregister bis 2021	3
Van den Bergh R.C.N. et al, 2010 [195]  Retro-	n= 227 Pat mit PCa diagnostiziert aufgrund Screening (PSA	N= 159 mit initialer RPE (= iRPE) im Median nach 0,4J	N= 69 mit verzögerter RPE = vRPE (im Median nach 1,8J,) bei initial	Outcomes nach RPE :  Gleason Score, Kapselüberschreitung, positive Ränder,	1. Gleason Score >6 iRPE : 22,7%  vRPE : 27.9% p=0,4 n.s.  2. Kapselüberschreitung	Zeitabstände zwischen Diagnose und Operation bei den beiden Gruppen im median mit 1,4J nicht sehr groß	2-3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
spektive Kohorte	ab 3ng/ml)  Max. 2 Stenzen positive,PSA max. 10ng/ml PSA-Dichte <0,2ng/ml, Gleason Score bis 6,	Med. Alter 63J  Pat. hatte sign. niedrigeres Prostatavolumen, höhere PSA-Dichte, mehr palpable Tumoren, mehr positive Stenzen und jüngeres Alter  med. Follow up :5,7J	abwartendem Vorgehen med. Alter 64,9J PSADT : mind. 3 bei 69,4%  Gründe außer rascher PSA- Anstieg (65,2%) n.a.	Tumorvolumen	iRPE : 8,0% vRPE : 11,8% n.s. 3. positive Ränder iRPE : 20%  vRPE : 20,6% n.s. 4. Tumorvolumen  iRPE : med. 0,5 ml  vRPE : med. 0,5 ml	ODDs Ratios z.T. signifikant – z.B. 2,5 mal mehr Kapselüberschreitung  Aufgrund zu kleiner Fallzahlen sind die Berechnungen alle unsicher	
Cooperberg M.R . et al, 2011 [196], uni- zentrische retro-spektive Fallserie  Kalifornien	n=466 v. 540 Pat. mit AS mittl. Alter 62,8J +/-8,1J  davon 376 « low risk » (bis Gleason 6 + CAPRA 2) und 90 « intermediate risk « Gleason 7 und/oder CAPRA 3-5	Active Surveillance DRU/PSA alle 3 Mo, TRUS alle 6-12Mo, Biospie alle 12-24 Mo.  Med. Follow up :47 mo(12-182) für low risk und 51 Mo (14-1409) für intermediate risk	Keine	Vergleich der Gruppen im Hinblick auf Alter, PSA, Anteil tumorpositiver Biopsie Karzinomprogression im Vergleich (Upgrade, Verkürzung PSADT)  Anteil mit definitiver Therapie	Pat mit « intermediate risk » waren stat. sign. älter (64,9 vs 62,3J p<0,01), mit höheren PSA-Werten (10,9 vs. 5,1 ng/ml p<0,01) und hatten mehr positive Biopsieanteile (20,4% vs. 15,3% p<0,01)  Upgrade « Low risk » (83% der Pat. mit Rebiopsie) : 35% (111/313) « intermediate risk » (70% der Patienten mit Rebiopsie) : 30% (19/63) PSA velocity « Low risk » 0,32ng/ml/y « intermediate risk » 0,14ng/ml/y n.s. PSADT </=2J , </=3J n.s. Progressionsfreies Überleben (kein Upgrade, PSADT >2J, keine def. Therapie) nach 4 J : « Low risk » 54%	Nicht D'Amico Klassifikation für Risikoeinteilung, sondern Kombination aus Gleason Score und CAPRA  Anteil Patienten mit intermediate Risk 19,3% (n=90) davon Anteil Patienten mit Gleason 7 6,8% der Gesamtgruppe (n=29)	3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
					<p>« Intermediate risk » 61% n.s.</p> <p>Anteil mit definitiver Therapie n. 4J</p> <p>« low risk » 30%</p> <p>« intermediate risk » 35%</p> <p>74 mit RPE</p> <p>« low risk » n=58, davon 16 (28%) pT3</p> <p>« intermediate risk » n=16, davon 8 (50%) pT3</p> <p>nach 3J kein biochemisches Rezidiv</p>		
<p>Dall'Era M.A. et al, 2008 [197]</p> <p>Unizentrische Fallserie</p> <p>USA Kaliofornien</p>	<p>n=321 konsekutive Pat. mit PCa und AS und mins. 1J Follow up</p> <p>Mittl. Alter 63,4 +/-8,5J (40-86)</p> <p>Mittl. PSA 6,5ng/ml (0,3-29,6)</p> <p>Med. Gleason Score 6 (5-8)</p> <p>Mittl. % pos. Stenzen : 20,3% (3-100)</p>	<p>Active Surveillance</p> <p>Alle 3 Mo DRU und PSA,</p> <p>TRUS 6-12 Mo</p> <p>Biopsien alle 12-14 Mo</p> <p>Tele-Nurse ab 2004</p> <p>Trigger für Behandlung :</p> <p>Gleason ab 7, PSAV &gt;0,75ng/ml/J,</p> <p>Med. Follow up :</p>	keine	<p>1. Anteil mit aktiver Behandlung</p> <p>2. karzinom-spezifisches und Gesamtüberleben</p>	<p>51% mit mind. 2 Biopsien, 95% mit mind. 3 PSA-Werten</p> <p>24% (78) mit definitiver Therapie 16% (52) wegen klinischer Progression, 8% wegen persönlichem Wunsch</p> <p>26 RPE, 35 EBRT, 7 EBRT+HT,9 HTallein</p> <p>Low risk : 50/204 def. Therapie (27%)</p> <p>Intermediate risk : 24,5% def. Therapie (20/74)</p> <p>5J karzinomspezifische und Gesamtüberlebensrate100%</p> <p>10J Überleben (n=42) 98%</p> <p>1 Pat. mit PSA-Rezidiv 3J nach RPE</p>	<p>Keine Angaben zu Über/Understaging Biopsie/OP</p> <p>26% intermediate risk</p> <p>9% (26) Gleason 7</p>	3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
		3,6 J (1-17)					
Eggerer S.E. et al, 2009 [198]  USA  Multi- zentrische Fallserie retrospektiv, New York, Florida, Cleveland, Kanada	n=262 Pat. mit PCa aus 4 Inst. v. 1991-2007 (78% ab 2001)  Med. Alter 64J (58-69) med. PSA-Wert 4,9ng/ml  83% max. cT1c  17% CT2a  65,4% max. 2 Stanzen tumorpositiv	Active Surveillance  Med. Zeit zwischen initialer Biopsie und Rebiopsie 6Mo (3,7-10,5),  Med. Follow up 29 Mo.	Keine	1. Anteil Patienten mit definitiver Therapie und Analyse von Faktoren für definitive Therapie  2. RPE Befunde  3. Outcomes von Patienten mit Therapie 4. Anteil Pat. mit Progression/Metastasie rung	1. 16% (43/262) stat. sign Risiko für def. Therapie nur :  Anzahl pos. Biopsien vor AS, p=0,002 Ca in 2. Biopsie vor AS positiv p=0,007  Nicht Alter, PSA, klin. Kategorie  2J Wahrscheinlichkeit für AS 91%  5J Wahrscheinlichkeit für AS 75% Gründe für aktive Therapie :  35% Upgrading N=19 mit Gleason mind. 7, davon 14 mit def. Therapie, 4 ohne mit Nachbeobachtung 10- 25 Mo ohne Ereignis. 28% unbekannt  16% ansteigender Ca-Anteil in Biopsie 14% Patientenwunsch  2% Knochenmetastasen  5% andere  2. 26 Pat. mit RPE (60,5%)  50% Gleason 7, 8% positive Ränder, 15% Kapselüberschreitung, 4% LK+	AS definiert ab 2. Biopsie  Cave : lediglich 60% mit Follow up Biopsie	3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
					<p>3. Anteil Pat. mit RPE mit biochem. Rezidiv =3 , alle mit positivem Rand</p> <p>Anteil Pat mit EBRT alle ohne biochem. Rezidiv</p> <p>1 von 3 Pat. mit HT mit ansteigendem PSA und Knochemetastasen</p> <p>4. 5% mit Metastasen, 95% ohne Metastasennachweis (med. Fu 23Mo)</p> <p>3 Todesfälle, keiner aufgrund von PCa</p>		
<p>Klotz L. et al, 2010 [199]</p> <p>Prospektive uni-zentrische Fallserie</p> <p>Kanada Toronto</p>	<p>n=450 Pat. ab 11/95 med. Alter 70,3J</p> <p>73% cT1 (v.a. 1c)</p> <p>26% cT2</p> <p>4% cT3</p> <p>14% PSA &gt;10ng/ml</p> <p>17% Gleason 4-3=7.</p> <p>71% niedr. Risiko nach d'Amico, 18,9% mittl. Risiko</p>	<p>Active Surveillance</p> <p>PSA vierteljährlich über 2J, dann alle 6 Mo, falls stabil</p> <p>Biopsie nach 6-12 Mo, dann alle 3-4J bis zum 80.Lj</p> <p>Trigger für definitive Therapie: PSA-DT &lt;2J (1995-1999) bzw. &lt;3J (ab 1999), hist.</p> <p>Updgrading in Rebiopsie, klin. Progression</p>	Keine	<p>Gesamtüberleben</p> <p>PCa-Spezifisches Überleben</p> <p>Anteil Patienten mit definitiver Therapie</p> <p>Gründe für Verlassen AS</p> <p>Hazard Ratio Tod an PCa vs. Tod an anderen Ursachen</p> <p>Risikostratifizierung</p>	<p>21,6% der Patienten starben (97/450)</p> <p><b>1. Gesamtüberleben</b> nach med. 6,8J: 78,6%, erwart. Gesamtüberleben nach 10J : 68% [95%KI 62-74%]</p> <p>Kein sign. Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit AS (und mit definitiver Therapie (p=0,25) – keine näheren Angaben</p> <p><b>2. Erwartetes 10J PCa spezifisches Überleben:</b> 97,2%</p> <p>5 PCa-bedingte Todesfälle (1 intermed. Risk, 4 low risk), alle mit Angebot definitiver Therapie 3,7-9,6J nach Diagnose</p> <p>2 Strahlentherapie, 1 RPE, 2 lehnten def. Therapie ab</p> <p>nur 1 mit def. Therapie nach &gt;2J auffällig</p> <p><b>3. Anteil mit definitiver Therapie:</b> 30%</p>	<p>Anteil Pat. mit mittl. Risiko 18,9% (85/450) d.h. PSA &gt;15, Gleason 7, T3</p> <p>49 blieben unter AS (57,6% der Pat. mit mittl. Risiko), 36 mit def. Therapie (42,3%)</p> <p>1 von 36 behandelten mit intermd. Risk verstarb mit metast. Erkrankung</p> <p>8% T2b+c</p>	3



Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
	<p>(diese waren älter oder mit Komorbiditäten )</p> <p>Von 95-99 bei Pat. ab 70J auch PSA bis 15ng/ml und Gleason 3+4.</p> <p>Ann Entscheidung nur low risk wgn Publikation Fryback et al, 1996</p>	Medianes Follow up: 6,8J (1-13)			<p>(135/450), davon 23,7% verstorben (32/135).</p> <p><b>Gründe für def. Therapie:</b> PSA-DT: 48% Gleason Updgrade 27% Klin Prog. 9% Pat. wunsch 10%  Unbekannt. 6%</p> <p>Cave: 17,8% Lost of Follow up (24/135)</p> <p><b>4. PSA-Rezidiv:</b> 13% (59/450) gesamt, 50% der Pat. mit RPE</p> <p><b>5. 5J rez. Freies Überleben nach def. Therapie</b> 47%</p> <p><b>6. HR Tod an anderen Ursachen:</b> 18,6 [95%KI 7,6-45,7]</p> <p><b>7. Risikostratifizierung</b> Statistisch signifikant: T-Stadium ab T2a vs. &lt;T2a OR 2,02 p=0,016 Gleason Score &gt;6 vs bis 6 OR 1,83 p=0,02 PSA-DT &lt;3 J vs ab 3 J OR 8,5 Statistisch nicht signifikant: PSA-Wert</p>	17,8% der behandelten Patienten (24/135) Lost of Follow up	
Roemeling S. et al, 2006 [200]  Retro-	n= 278 Pat. mit durch Screening entdecktem PCa und	Active Surveillance (Entscheidung zu AS individuell, kein Protokoll) Trigger definitive	keine	Gesamtüberleben PCa-spezifisches Überleben Anteil Patienten mit definitiver Therapie	Insgesamt in 3 Screening-Runden (3. Runde nicht abgeschlossen) 1772 PCa-Diagnosen, davon wählten 15,7% (n=278) AS	Auswertung nach 2. Screening Runde 1/2006 Angaben zu Anteil ohne definitive Therapie	3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
spektive Fallserie  Schweden	Teilnahme an der Screening Studie ERSPC 1993-1999 med. Alter 69,8J (25%- 75%ile: 66,1- 72,8)  Med. PSA 3,6ng/ml  cT1c 79,1%  cT2 20,9% (n=58) Gleason Score max. 7	Therapie: n.a.  Med. Follow up: 3,4J		Risikostratifizierung	<b>Gesamtüberleben n. 8J:</b> 84% 9,4% (n=26 Pat) verstarben, keiner an Pca  <b>PCa-spezifisches Überleben n. 8J:</b> 100%  <b>3. Anteil Pat. mit def. Therapie:</b> 29% (82)  Nach im Median 2,5J (EBRT 68,3%, RPE 15,9%, 15,9% HT)  RPE: 1x pT3a, 4x positive Schnittränder Nach 8J noch 15,5% unter Risiko (43), davon 60,5% (26 ohne Behandlung für PCa)  Als Anteil ohne def. Therapie nach 8J ist 53% angegeben  <b>Risikostratifizierung:</b>  PSA-DT stat. sign. mit Entscheidung zu def. Therapie ass. (<3, >3J) , nicht aber letzter PSA-Wert	Patienten mit def. Therapie:  1x Gleason >7, 1x pT3a  Anteil Pat. mit Gleason 7 gesamt nicht klar Gründe für Therapie n.a.	
Ross A.E. et al, 2010 [201]  Prospektive Fallserie ?	n=290  Pat mit PCa , mittl. Alter 65J  Pat. mit low risk	Active Surveillance Med. Follow up: 2,9J	Keine	Anteil def. Therapie  Prog. Signifikanz PSADT, PSA-velocity	1. Anteil def. Therapie: 35% (102/290) 2. PSA_DT (3+4J als cut-off gerechnet) und PSA-V (15ng/ml; p=0,06) : keine statist. Signifikanz zwischen Pat. unter AS und therapierten Pat.		2-3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
Shappley III W.V. et al, 2009 [202]  prospektive Fallserie? Kalifornien, USA	n=342 aus 3.331 Pat. mit der Diagnose PCa aus einer Kohorte von >51.500 Männern unter Langzeitbeobac- htung 72,7J 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	Active Surveillance, definiert als mind. 1Jahr keine definitive Therapie Trigger für definitive Therapie n.a.  Med. Follow up: 7,8J	Sofortige definitive Therapie  Med. Follow up: 8,1J	Anteil/Zeit bis zu definitiver Therapie  HR/Zeit bis Auftreten von Fernmetastasierung oder Tod aufgrund von PCa Analyse von Faktoren für definitive Therapie	<b>Anteil ohne definitive Therapie</b> 51%  <b>Zeit bis zu definitiver Therapie</b> im Mittel 3,9J nach Diagnosestellung  <b>3. Risiko für Metastasen oder Tod aufgrund von PCa</b> bei HR 1,0 Alter ab 70, T1, PSA >10 und Gleason Score >6 ist nur T2+3 mit einer HR über 1 (1,73+3,0) assoziiert. n= 8 Pat mit PCa spez. Tod, 3 low risk, 4 intermediate risk	Registerauswertung Sehr weite Konfidenzintervalle, statistische Aussagekraft gering	3
Sugimoto M. et al, 2010 [203] Japan multi- zentrische prospektive Fallserie Japan	N=134 Pat. mit PCa aus 7 Krebs- zentren und 6 Universitäts- kliniken  cT1c N0M0 ½- 12/03  Mittl. Alter	Angebot Active Surveillance PSA alle 2 Mo für 6 Mo, dann alle 3 Mo Rebiopsie nach 12 Mo  Trigger für definitive Therapie: PSADT </= 2J ab 6 Mo Nachbeobachtung	Keine	1. Ablehnung Angebot AS  2. Rate definitiver Therapie unter AS  3. Gründe für definitive Therapie  4. Vergleich RPE Präparate „immediate“	Verlassen von AS nach bis zu 3 Mo n= 16 = “immediate treatment“ (11,9%)  Rate definitiver unter AS nach 5J (70/117) : 59,8%  13,6% (16/117) Progression bei Rebiopsie 19,6% (23/117)PSADT </=2J = 62,8% lt Protokoll Trigger 9,4% aufgrund benigner Beschwerden (Obstruktion) 11,1% Patientenwunsch		3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
	<p>69,3J (54-80)</p> <p>Mittl. PSA-Wert 6,4ng/ml (2,2- 17)</p> <p>Max. Gleason 6</p> <p>Max. Tumoranteil 50% in bis zu 2 Stanzen</p>	<p>Progression bei Rebiopsie</p> <p>Med. Follow up: 61Mo (1-78)</p>		<p>und „deferred“</p> <p>5. Outcome (Pca spez. Tod, Gesamt mortalität, klin. Progression)</p>	<p>= 43,2% off Protokoll 2 Ursachen nicht bekannt.</p> <p>RPE n=42 gesamt</p> <p>A=14 „immediate“ , B=28 „deferred“ Gleason Upgrade: A= 43%, B= 68% Kapselinvasion A=1, B=4 Unterschiede n.s. &gt;/=pT3 oder &gt;/=Gleason 8</p> <p>A= 1, B= 6 B1= lt Protokoll, B2= off Protokoll</p> <p>Perineurale Infiltration, positive Schnittränder sign. höher in B1 (p&lt;0,05).</p> <p>5. PCa-Spezifische Mortalität nach definitiver Therapie unter AS: n=1 Mortalität andere Ursachen: n=2 klinische Progression: n= 1 Kein Vergleich mit „immediate“Gruppe A möglich, da dort 9 lost of FU</p>		
<b>Thema: Psychosoziale Aspekte bei Active Surveillance</b>							
Van den Bergh R.C.N. et al, 2009 [204]	n=150 Pat. Mit AS (kontrolliertes Protokoll)	Fragebögen zu -Entscheidungs- konflikt	Keine	Ergebnisse im Vergleich zur Literatur und zu Referenzwerten	<p><b>1. Responserate</b> 86% (129/150)</p> <p><b>2. Ergebnisse im Vergleich zu Referenzwerten</b> 81% besser als Referenzwerte bei</p>		3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
Querschnittsstudie  (die beiden folgenden Publikationen betreffen das gleiche Kollektiv)	>90% verheiratet  >70% sexuell aktiv	-Depression  -generelle Angst  -prostatakarzinom-spezifische Angst  Max. 6 Mo nach PCa-Diagnose		Multivariate Analyse	Entscheidungskonflikt  92% besser bei Depression  83% besser bei generelle Ängstlichkeit  93% besser bei PCAspezifische Ängstlichkeit  <b>3. Ergebnisse im Vergleich zu Literatur</b>  Vergleichbar oder besser wie bei Angaben aus der Literatur von Männern mit anderen Primärtherapien bei lokal begrenztem PCa. <b>4. Multivariate Analyse</b> bessere körperliche Gesundheit war assoziiert mit weniger Depression  Neurotische Persönlichkeit war assoziiert mit mehr Depression und allgemeiner sowie PCa spezifischer Ängstlichkeit  Höherer PSA-Wert war assoziiert mit höherer PCa spezifischer Ängstlichkeit		
Van den Bergh  R.C:N. et al,  2010 [205]	n= 150 Pat. Mit AS (kontrolliertes Protokoll)  >90% verheiratet  >70% sexuell	Fragebögenauswertung  -Entscheidungskonflikt  -Depression  -generelle Angst	Keine	Vergleich der Werte zu 2 Zeitpunkten (2,4 und 9,2 Mo)	Statistisch signifikante Verschlechterung der allgemeinen Ängstlichkeit ( $p<0,016$ ) und der prostataspezifischen Ängstlichkeit ( $p=0,005$ ) sowie des selbsteingeschätzten Risikos für Progression ( $p=0,049$ )  Grad an Angst und Stress nach 9,2 Mo korrelierten mit den Ausgangswerten. 2 Pat. brachen AS aus persönlichen Gründen	Ergebnisse sind nicht transparent aufbereitet  Die Verschlechterungen wurden von den Autoren nicht als klinisch bedeutsam eingeschätzt. (z.B. bei Depression über	3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
	aktiv	-prostatakarzinom- spezifische Angst  Nach 2,4 und nach 9,2 Monaten			ab.  Neurotischere Persönlichkeit und eine wichtige Rolle des Arztes bei der Therapieentscheidung waren zusätzliche ungünstige Faktoren  Gute körperliche Gesundheit, palpabler Tumor und höheres Alter waren günstige Faktoren  Keine Assoziation zu PSA_DT	dem cut-off für klinisch manifeste Depression)	
Burnet KL et al, 2007 [206] Querschnitts- studie	N= 329 Pat. mit lokal begrenztem PCa (cT1/2, N0/Nx M0MX) von 764 gesamt  100 AS  81 unter neoadj. HAT und EBRT  148 nach EBRT	Befragung mit „Hospital Anxiety and Depression Scale“	Keine	Vergleich der Ergebnisse stratifiziert nach Therapieform	16% (51/329) erfüllten Kriterien für Angst (anxiety)  6% (20/329) für Depression  Höhere Scores für Angst waren signifikante assoziiert mit längerer Zeit seit Diagnose und jüngerem Alter  Höhere Scores waren signifikant assoziiert mit längerer Zeit seit Diagnose  Keine schlechteren Ergebnisse für AS im Vergleich zu anderen Therapien		3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
Gorin M.A. et al, 2011 [207]  Querschnittsstudie	N=195  Pat. mit AS	Fragebogen zu Entscheidungsfaktoren für AS	Keine	Ergebnisse Entscheidungsfaktoren und Aufklärung über AS durch den diagnostizierenden Arzt	57% (105/185) Teilnahme rate 36% (38/105) waren vom diagn. Urologen über AS aufgeklärt worden.  73% nannten als größten Einflussfaktor ärztlichen Einfluss  48% nannten potentielle Inkontinenz  44% nannten potentielle Impotenz		3
Oliffe J.L et al, 2009 [208]  Qualitative Studie	N= 25 v. 45 Pat. mit AS  22 v. 25 unter 2J AS	Strukturiertes Interview zu Erfahrungen mit AS	Keine	Qualitative Auswertung der Erfahrungen mit AS und Strategien zum Umgang mit AS	<b>1. Vorherrschende Erfahrung:</b> Unsicherheit, v.a. -  a. bezüglich pot. Sterblichkeit an PCa  - kapselüberschreitende Ausbreitung ohne die Möglichkeit einer kurativen Therapie - unsichere Kriterien  b. pot. Umgang mit Nebenwirkungen bei aktiver Therapie (Inkontinenz, Impotenz)  c. Unsicherheit am größten vor Kontrollterminen, dann abhängig vom Ergebnis  d. bei einigen jüngeren Männern: TRUS wird als sehr unangenehm empfunden  <b>5. verschiedene Strategien</b> a. "living a normal life" n=14		3

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
					<p>-“positioned their cancer als benigne”</p> <p>- Hatten damit zu kämpfen, diese Strategie aufrecht zu erhalten</p> <p>- verhinderte z.T: Netzworkebildung und Gespräche über Krebs</p> <p>- Entscheidung muss z.T: vor Angehörigen verteidigt werden,dann Tendenz mancher, „gesund“ zu leben</p> <p><b>b. „doing something extra“</b> (n=11) (oft auch durch Ehefrau angeregt)</p> <p>- bestimmte Diät,</p> <p>- Einnahme von Supplementen</p> <p>- protektive Substanzen wie grüner Tee, Tomaten</p> <p>Komplementäre Medizin (50-83% in der Literatur)</p> <p>-Tai Chi</p> <p>-oft mehr Engagement für Familie</p> <p>-AS als Möglichkeit, zu warten, bis es bessere Therapie gibt</p>		



Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
<p>Thong M.S.Y. et al, 2010 [209]</p> <p>Fall-Kontroll-Querschnitts-Studie aus Register Eindhoven, Niederlande</p>	<p>N=142 Pat. mit low risk PCA von 1543 mit PCA im Zeitraum ( ED zwischen 994 und 1998) davon 128 (45%) mit AS und 265 (40%) mit EBRT am 1.11.2004 noch lebend, 71 AS-Patienten füllten Fragebogen aus, deshalb mit 71 EBRT Pat. gematcht</p>	<p>71 Pat. mit AS</p>	<p>71 Pat. mit EBRT und Vergleich mit „Normalbevölkerung“</p> <p>Follow up: 5-10J nach Diagnose</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SF-36</li> <li>- Quality of Life-Cancer Survivors</li> <li>- Symptomlast (Expanded Prostate Cancer Index, Sexual Activity)</li> </ul>	<p>Vergleich der Gruppen hinsichtlich Karzinommerkmalen, Sozialem Status und Komorbiditäten n.s. unterschiedlich bis auf mehr Pat. mit Hypertension in der AS-Gruppe (p=0,04), 17% und 13% mit Krankheitsprogression</p> <p>SF-36 generische Lebensqualität gleich ( auch im Vergleich zu Normalbevölkerung)</p> <p>EBRT pat. mit stat. sign. vermindertem „physical role functioning“</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede bei krebspezifischer Lebensqualität im Vergleich AS –EBRT</p> <p>Stat. sign. Unterschiede in Symptomlast in EBRT-Gruppe (Darmfunktion, Beeinträchtigung durch Darmfunktion)</p> <p>Im Vergleich zur Normalbevölkerung in beiden Gruppen schlechtere Blasenfunktion und mehr Blasen- und Darmbeschwerden.</p> <p>EBRT Gruppe im Vgl. zur Normalbevölkerung stat. sign. schlechtere Darmfunktion</p> <p>EBRT Gruppe mit stat. sign. verminderten Fähigkeit zur Erektion/Aufrechterhaltung der Erektion als AS Gruppe und Normalbevölkerung</p>	<p>Sehr unterschiedliches Follow up (5-10J)</p>	<p>3</p>

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
----------------------------	--	---	-----------------------------	----------	------------	-------------	----------------------------

bDFS = biochemical disease free survival, bNED = biochemical no evidence of disease; BOO = bladder outlet obstruction; CSS = cancer specific survival ; DFS = disease free survival ; DFSR = disease free survival rate, EBRT = externe Strahlentherapie ; ED = erektile Dysfunction HT = Hormontherapie; IIEF = international index of erectile function, IIEF-EF = international index of erectile function- erectile function domain ;MFS = metastasis free survival, NADT = neoadjuvant androgen deprivation therapy; OS = overall survival ; PCa = Prostatakarzinom ; PSA = prostataspezifisches Antigen; QoL = quality of life ; RPE = Radikale Prostatektomie ; Tox = Toxizität, TURP = transurethral resection of the prostate

### 5.3.8. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bill-Axelson, 2005 [210]	RCT	Ausgangsgruppe: 695 Teilnehmer Prostatektomiegruppe 347 Männer Watchful-Waiting-Gruppe 348 Männer	Eingeschlossen waren Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom und klinischem Stadium T1b, T1c, oder T2; Rund 75% der Patienten (Altersmittel 64,7 Jahre) hatten tastbare Tumoren, die regelhaft größer waren als die durch PSA-Screening entdeckten Karzinome.	Radikale Prostatektomie, Watchful-Waiting.		mittlere Nachbeobachtungszeit 8 J.	Mortalität	Der Vorteil der Prostatektomie bezüglich der Gesamtmortalität war (auf 5%-Niveau) statistisch signifikant;  jedoch war der Schutzeffekt bei jüngeren Patienten ausgeprägter:  von den Patienten < 65 waren 19,2% in der Watchful-Waiting-Gruppe nach 10 Jahren verstorben und nur 8,5% in der operierten Gruppe.  Bei Patienten > 65 waren 11,5% in der Watchful-Waiting-Gruppe verstorben versus 8,5% in der Prostatektomie-Gruppe.  Absolute Risiko-Differenz:  2% nach 5 Jahren und 5% nach 10 Jahren.  Operierte Männer hatten ein insgesamt geringeres Sterberisiko.	1+
Bill-Axelson 2008 [211]	RCT	gleiches Kollektiv wie 2005	s.o.	s.o.		mittl. Nachbeobachtungszeit 10,8J			

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Holmberg, 2002 [212]  Aktuellere Ergebnisse nach längeren Follow-up von Bill-Axelsson publiziert. S	RCT	Ausgangsgruppe: 695  Teilnehmer  Prostatektomiegruppe 347 Männer  Watchful-Waiting-Gruppe 348 Männer.	Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom und klinischem Stadium T1b, T1c, oder T2.  Durchschnittsalter bei Eintritt: 64,7 J.  Ekrutierung: 1989-1999  Patienten aus 14 schwedischen Krankenhäusern.	Radikale Prostatektomie,	Watchful-Waiting.	mittlere Nachbeobachtungszeit 6,2 J	Mortalität	Im Vergleich zur Watchful-Waiting-Gruppe reduzierte die radikale Prostatektomie das Todesrisiko durch Prostatakarzinom nach mittleren 6.2 Jahren signifikant:  16/374 [4.6%] der operierten Patienten verstarben an Prostatakarzinom.  31/348 [8.9%] Patienten aus der Beobachtungsgruppe verstarben an Prostatakarzinom; 95% CI 0.27 to 0.91. Für das allgemeine Sterberisiko (death from any cause) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied:  53/347 [15.3%] Todesfälle bei Operierten.  62/348 [17.8%] Todesfälle in der Beobachtungsgruppe; 95% CI 0.57 to 1.20.	1+
Aus, 2005 [213]	Kohortenstudie	Zwischen 1987-1999 wurden insgesamt 8.887 Patienten mit einem Prostatakarzinom	Beobachtungsdaten mit Angaben zu Überleben und Todesursachen bis einschließlich 31. Dezember 2002 konnten in die Analyse einbezogen werden.  Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 75	Watchful-Waiting.			Mortalität	Insgesamt betrug das Prostatakarzinomspezifische Todesfallrisiko nach 15 Jahren 56% bei Anwendung der im Beobachtungszeitraum üblichen Diagnose- und Behandlungsstrategien.  Die für das Ende des Beobachtungszeitraums berechnete Gesamtmortalität betrug 85%.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
		registriert.	Jahre; im Mittel 74,1 Jahre; Bereich 40-96 Jahre.						
Khatami, 2007 [214]	Kohortenstudie	660 Männer	Prostatakarzinom	270 mit initialer Surveillance-Strategie – davon 104 aktive Behandlung im Verlauf (Prostatektomie, Radiation, Hormonbehandlung).		Mittlere Beobachtungszeit 63 Monate	freies PSA, PSA-Dichte, bioptische "total cancer length", klinische Symptomfreiheit, Tod	Männer mit frühem, low-grade und low stage PCa profitierten bei einem PSA-DT>4 Jahren von einer Surveillance-Strategie hinsichtlich der genannten Outcomes in höherem Maße als bei anderen Therapien.	2++
Meng 2003 [215]	Kohortenstudie	457 Patienten	PCa in lokalen Stadien < T3a ohne positiven Nodalstatus oder Metastatisierung.	Initiale WW-Strategie.		Follow-up bis 8 J.	Parameter, die im Verlauf zur Konversion einer aktiven Behandlung führten; Art der weiterführenden aktiven Therapie.	Jüngeres Gesamtalter, höheres Bildungsniveau, höheres PSA und erhöhter Gleason-Score führten bei 41% nach 1,7 Jahren (Median) zur aktiven Weitertherapie, die zu 72% als Androgen-Deprivation durchgeführt wird.	2+
Roemeling, 2006 [200]	Kohortenstudie	293 Patienten	PCa im lokalen Stadium T1c oder T2; PSA 4,8 ng/ml (Durchschnitt); Alter 65,7	Alle Teilnehmer erfüllten Kriterien einer „Active Surveillance-		1993-1999	Gesamtüberleben, tumorspezifisches Über-	<u>Gesamtüberleben: 85,4%</u> , <u>tumorspezifisches Überleben 99,2%</u> (RP 99,2 %; RT 98,6%; WW 100%).	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
			(Durchschnitt).	Strategie“, drei Therapien wurden durchgeführt: Radikale Prostatektomie (136), Radiotherapie (91), Watchful Waiting (64).			leben.		
Klotz, 2005 [216]	Kohortenstudie	n=299	PSA ≤ 10, Gleason ≤ 6, T1c/T2a, 15 J. Lebenserwartung, < 3 Stenzen pos., < 50% pro Stanze	Langzeitbeobachtung, PSA-DT Messung.		64 Mo.	Überleben	2 PCa-Todesfälle, 34% ausgeschieden. 8 J. Überleben 85%, PCa-spez. Überleben 99,2%.	2+
Klotz, 2006 [217]	Kohortenstudie	n=299	--	Langzeitbeobachtung, PSA-DT Messung.  3-monatl. PSA u. DER über 2 J, dann 6 Mo, nach 1 J, 10-12 Stenzen, dann aller 3-5 J.		76 Mo.	--	24 Pat. RP mit PSA-DT < 2 J.	2++
Hardie 2005 [218]	Kohortenstudie	n=80	T1, T2, PSA ≤ 20, Gleason-Score ≤ 7.	3-6 monatlich DRE und PSA.		Follow-up 42 Mo.		80% blieben unter AS, 14% RP/RT, 5 tot.	2++

## 5.4. Thema Insignifikantes Prostatakarzinom

### 5.4.1. Übersicht: Verschiedene Definitionen von insignifikantem PCa in der Literatur

Autor, Jahr	Definition von insignifikant	Vorhersage mittels	Patienten	Ergebnis
Augustin 2003 [219]	$\leq 0,5$ cc, GS $\leq 6$	cT, PSAD $\leq 0,1$ , 1% PCa in Gesamtbiose	1254	5,8% mit bestätigtem insignifikantem PCa; PPW 45%, NPW 93,3% für PSAD+%PCa, cT zeigte keine Korrelation
Carter 1997 [64]	Insignifikant: $< 0,2$ cc, organbegrenzt, GS $< 7$ .  Minimal: 0,2-0,5 cc, organbegrenzt, GS $< 7$ .  moderat: $> 0,5$ cc oder Kapseldurchbruch und GS $< 7$ .  fortgeschritten: Kapseldurchbruch oder R1/2 und GS $\geq 7$ .	PSAD, GS, Zahl positiver Zylinder, % Tumor im Zylinder.	240 cT1c	17% mit bestätigtem insignifikantem PCa, minimal 12%, moderat 52%, fortgeschritten 19%.
Chan 2001 [220]	$\leq 0,5$ cc, GS $< 7$ , organbegrenzt.	Zahl der Zylinder ( $< 9$ Zylinder vs $\geq 9$ )	297	77,4% vs 74,6% mit bestätigtem insignifikantem PCa $< 9$ Zylinder vs $\geq 9$ Zylinder (kein Unterschied).
Cupp 1995 [221]	$< 0,5$ cc.	Tumorvolumen in Biopsie.	130	2,3% mit bestätigtem insignifikantem PCa, keine relevante Korrelation zwischen Tumorvolumen in Biopsie und Volumen im RPE-Präparat.
Dong 2008 [222]	$< 0,5$ cc, GS $\leq 6$ , organbegrenzt.	Kattan-Nomogramm (PSA, Prostata-Volumen, cT, GS) und Steyerberg-Nomogramm (PSA, Prostata-Volumen, cT, GS, Verhältnis maligner/benigner Anteile in Zylindern).	296	27,4% mit bestätigtem insignifikantem PCa; AUCs 0,777 vs 0,772.

Autor, Jahr	Definition von insignifikant	Vorhersage mittels	Patienten	Ergebnis
Elgamal 1997 [223]	<0,5 cc, GS<7, organbegrenzt.	Tumurlänge in Biopsie.	100 cT1c	22% mit bestätigtem insignifikantem PCa, 18 von 19 insignifikanten PCa richtig identifiziert, aber auch 19 von 78 signifikanten PCas als insignifikant eingestuft.
Epstein 1994 [224]	Insignifikant: <0,2 cc, organbegrenzt, GS <7.  Minimal: 0,2-0,5 cc, organbegrenzt, GS <7.  moderat: >0,5 cc oder Kapseldurchbruch und GS <7.  fortgeschritten: Kapseldurchbruch oder R1/2 und GS ≥7.	PSAD <0,1, low-intermediate Grade, Tumor <3 mm in nur 1 Zylinder.	157+64+439	16% insignifikant, 10% minimal, 37% moderat, 37% fortgeschritten,  PPW der Vorhersage-Parameter 95%, NPW 66%, PPW für insignifikant 73%.
Epstein 1999 [225]	„very limited“: <0,2 cc, kein Gleason pattern 4/5, organbegrenzt.	Biopsie-Ergebnisse	395 mit cT1c und bereits einmalig negativer Biopsie.	28,4% mit bestätigtem insignifikantem PCa, minimale Korrelation zwischen Biopsie-Ergebnissen und insignifikantem Tumor.
Ghavamian 1999 [226]	≤0,5 cc, GS<5	cT1c	1.041	nur 3,8% mit bestätigtem insignifikantem PCa.
Goto 1996 [227]	≤0,5 cc, organbegrenzt, gut oder mäßig differenziert	cT, PSA, PSA, Tumurlänge in Biopsie.	170	10% mit bestätigtem insignifikantem PCa; signifikante Einflussfaktoren waren Tumurlänge und PSAD.
Hirano 1998 [228]	Basierend auf Tumolvolumen, Tumor-Verdopplungszeit, Lebenserwartung und GS (Mayo-Kriterien).	Computer-Modell auf der Basis von Inzidentalomen zur Berechnung der Verdopplungszeit.	59 autoptische PCas	Etablierung des Konzepts der Tumor-Verdopplungszeit zur Signifikanzbestimmung:  <3 Jahre = signifikant,



Autor, Jahr	Definition von insignifikant	Vorhersage mittels	Patienten	Ergebnis
				>4 Jahre = insignifikant.
Horninger 1999 [229]	<0,5 cc, GS<7	PSA, %fPSA, PSAD, PSA	102	PSA und %fPSA korrelieren mit insignifikantem PCa.
Irwin 1994 [230]	Low volume, gut differenziert, organbegrenzt (nicht näher definiert).	PSAD, Tumurlänge, Gleason.	28	Gute Korrelation zwischen den Parametern und dem Volumen bei nicht genau definiertem insignifikantem PCa.
Jack 2002 [231]	<0,2 cc oder <0,5 cc	cT1 vs cT2	354	13% vs 7% mit bestätigtem insignifikantem PCa (0,2 cc-Definition) cT1c vs cT2. 22% vs 9% mit bestätigtem insignifikantem PCa (0,5 cc-Definition) cT1c vs cT2.
Kattan 2003 [232]	≤0,5 cc, organbegrenzt, keine gering differenzierten Elemente.	Kattan-Nomogramm (PSA, Prostata-Volumen, cT, GS).	409	20% mit bestätigtem insignifikantem PCa; ROC 0,64-0,79.
Lee 2003 [233]	„at most microscopic foci of Gleason grade ≤3“.	Tumurlänge im Zylinder (≤5% der Zylinder durch PCa infiltriert).	14	7% mit bestätigtem insignifikantem PCa; (PPW 7%).
Loeb 2008 [234]	<0,5 cc, ohne Gleason pattern 4 oder 5, organbegrenzt.	PSAD, Zahl positiver Zylinder, GS.	274	2,6% mit bestätigtem insignifikantem PCa (24,5% vorhergesagt); Sensitivität 57%, Spezifität 76%, PPW 6%, NPW 99%.
Miyake 2005 [235]	<0,5 cc.	GS, %Tumor in Zylinder, PSA.	195	14,4% mit bestätigtem insignifikantem PCa, keine Korrelationswerte angegeben.
Noguchi 2001 [236]	<0,5 cc.	PSA, PSAD, Zahl positiver Biopsien, Länge der malignen Zylinder-Anteile, % Gleason 4/5.	222	10 % mit bestätigtem insignifikantem PCa, minimale Korrelation zwischen Biopsie-Ergebnissen und insignifikantem Tumor.

Autor, Jahr	Definition von insignifikant	Vorhersage mittels	Patienten	Ergebnis
Ochiai 2005 [237]	<0,5 cc, GS≤6.	Zahl positiver Zylinder, Tumurlänge, GS, Prostatavolumen.	207	21,7% mit bestätigtem insignifikantem PCa, Sensitivität 83,9%, Spezifität 61,9%.
Recker 2001 [238]	Insignifikant: <0,2 cc, Gleason grade ≤3, Minimal: <0,5 cc, Gleason grade ≤3.	PSA 1-3 ng/ml.	14	14,3% mit bestätigtem insignifikantem PCa; 7,1% mit bestätigtem minimalem PCa.
Roehl 2002 [239]	<0,5 cc, GS<7.	PSA, Zahl der Biopsie-Sitzungen.	2526	1% mit bestätigtem insignifikantem PCa.
Sokoloff 2004 [240]	<0,5 cc, GS<7.	keine	79, PSA <4	48% mit bestätigtem insignifikantem PCa (PPW 48%).
Spitz 2000 [241]	≤0,5 cc.	Evaluation möglicher prädiktiver Faktoren: Gewicht, Rachen, Alter, Screening-Verhalten.	103 mit insignifikantem PCa, 225 mit signifikantem PCa	Korrelationsversuch zwischen insignifikantem PCa und Gewicht, Rachen, Alter, Screening-Verhalten, keine prädiktiven Aussagen möglich.
Stamey 1993 [242]	<0,5 cc.	Keine	139 Zystoprostatektomie-Präparate.	In der Annahme, dass 8% aller Männer im Laufe ihres Lebens ein klinisch signifikantes PCa entwickeln werden, wurden die 8% größten detektierten Inzidentalome ausgemessen. Ihr Volumen lag zwischen 0,5 und 6,1 ml, woraus Stamey et al. den Schluss ziehe, dass alle anderen Tumoren mit einem Volumen <0,5 ml im Laufe des Lebens nicht signifikant werden.
Steyerberg 2007 [243]	≤0,5 cc, organbegrenzt, keine gering differenzierten Elemente.	Steyerberg-Nomogramm (PSA, Prostata-Volumen, cT, GS, Verhältnis maligner/benigner Anteile in Zylindern).	247	49% mit bestätigtem insignifikantem PCa, AUC 0,76.

Autor, Jahr	Definition von insignifikant	Vorhersage mittels	Patienten	Ergebnis
Terris 1992 [244]	<0,5 cc.	"minute focus of cancer" ( $\leq 3$ mm).	27 mit "minute focus"	30% mit bestätigtem insignifikantem PCa.
Terris 1995 [245]	<0,1 cc.	PSA, Prostatavolumen, Biopsie-Ergebnisse	124	Parameter für die individuelle Vorhersage des Tumorzvolumens nicht geeignet.

### 5.4.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft?	Welche Outcomes?	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literaturbelege
Syst. Review/ Meta-analyse	Harnden 2008 [246]	29 retrospektive Studien aus systematischer Suche in Scopus, Medline, Embase, Web of Knowledge bis März 2007.	Prognostischer Wert von "small volume prostate cancer" in der Biopsie.	a) extrakapsuläres Wachstum. b) R1/2-Status nach RPE. c) PSA-Rezidiv nach RPE. d) PSA-Rezidiv nach RT.	a) 4 - 45%, overall 17,6%. b) 12%. c) 0-26%, median 8,6%. d) 0 - 20%, 2% mit Metastasen, 2% mit Tod.  Sehr variable Definitionen von „small volume“, aber selbst bei strengen Kriterien zeigt ein erheblicher Teil von Patienten mit „small volume“ negative Outcomes.	Fazit der Autoren: „... a significant proportion of patients with microfocal cancer, regardless of how it is defined, have adverse pathologic findings and a significant risk of PSA recurrences after radical prostatectomy. Biochemical and clinical recurrences also were observed after radiotherapy or watchful waiting. Therefore, patients with microfocal carcinoma on biopsy should be advised that their disease is not necessarily “insignificant”...”	2++	

## 6. Evidenztabelle zum Kapitel ‚Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms‘

### 6.1. Thema Radikale Prostatektomie

#### 6.1.1. Primärliteratur für 1. Aktualisierungsrecherche zu Patienten mit lokal begrenztem PCa mit High Risk

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Cooperberg et al. 2010 [247], Prospektive Kohortenstudie, multi-zentrisch (CaPSURE)	n = 7538, 1987-2007, 26% mit Behandlung vor 1997, 10% vor 1995, Einschlusskriterium : <T3aN0M0, Angaben zu CCS und OS	RPE +/- HT  Follow-Up : mind. 6 Monate, 3,9 bis 4,5 Jahre in den Behandlungsgruppen	RT+/- HT  HT	prostatakrebspezifische Mortalität (primärer Endpunkt)  Gesamtüberleben	1 a) für Vergleich RPE vs. RT adjustiert nach Alter und Risikoprofil (Kattan-Score) : Hazard Ratio 2,21 (95% KI 1,50-3,24), p<0,001 ;  1 b) für Vergleich RPE vs. HT adjustiert nach Alter und Risikoprofil (Kattan-Score) : Hazard Ratio 3,22 (95% KI 2,16-4,81), p<0,001 ;  1 c) für Vergleich RT vs. HT adjustiert nach Alter und Risikoprofil (Kattan-Score) : Hazard Ratio 1,45 (95% KI 1,02-2,07), p= k.A.;	prostatakrebspezifische Mortalität in der gesamten Kohorte : 226 (3%), Gesamtsterblichkeit : 1293 (17,2%)  Risikostratifizierung anhand von Kattan- und CAPRA-Score und Alter.  Sensitivitätsanalysen bzgl. Risikoscore, modernere Therapiemöglichkeiten, adjuvante RT ohne Hinweise auf relevanten Effektunterschied.	2-

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					<p>2a) für Vergleich RPE vs. RT adjustiert nach Alter, Risikoprofil (Kattan-Score) und Komorbiditäten (Charlson-Index) : Hazard Ratio 1,59 (95% KI 1,33-1,90), p&lt;0,001 ;</p> <p>2b) für Vergleich RPE vs. HT adjustiert nach Alter, Risikoprofil (Kattan-Score) und Komorbiditäten (Charlson-Index) : Hazard Ratio 2,23 (95% KI 1,89-2,75), p&lt;0,001 ;</p> <p>2c) für Vergleich RT vs. HT adjustiert nach Alter, Risikoprofil (Kattan-Score) und Komorbiditäten (Charlson-Index) : Hazard Ratio 1,43 (95% KI 1,21-1,69), p= k.A.;</p>	<p>Therapiegruppen zeigen signifikante Unterschiede in allen Vergleichen bzgl. soziodemografischer und klinischer Vergleiche.</p> <p>Endpunkterhebung anhand des Totenscheins</p> <p>Keine Angaben zur Anzahl der Personen, die nicht am Register teilgenommen haben (Repräsentativität) und loss to follow up</p> <p>Daten aus US-amerikanischer ambulanter Versorgung</p> <p>Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen</p> <p>Datenbank enthält keine Angaben zu Art und Zeitpunkt der Salvage Therapie)</p> <p>Keine Angaben zu Schadensendpunkten</p>	

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Abdollah et al. 2011 [248], Prospektive Kohortenanalyse (SEER-Datenbank), multizentrisch	n = 404604, Pat. mit lokal begrenztem PCa, Alter : 30-95 und histologischem Befund (Gleason Score), 81% weiße Amerikaner	RPE  Auswertung für 10 Jahres Follow-up	RT, Beobachtung	prostatakrebspezifische Mortalität  Sterblichkeit wegen anderer Ursache	1a) RPE gegenüber Beobachtung : signifikant geringer in 3 Altersgruppen ( $\leq$ 59 Jahre 5,8 vs. 21,5 ; 60-69 Jahre 7,2 vs. 21,9 ; 70-79 Jahre 12,2 vs 19,8), nicht signifikant bei Altersgruppe 80  1b) RPE gegenüber RT : signifikant geringer in 2 Altersgruppen ( $\leq$ 59 Jahre 5,8 vs. 9,9 ; 60-69 Jahre 7,2 vs. 11,3) signifikant höher in einer Altersgruppe (80 Jahre 21,1 vs 13,2), nicht signifikant bei Altersgruppe 70-79  1c) RT gegenüber Beobachtung : signifikant geringer in allen Altersgruppen ( $\leq$ 59 Jahre 9,9 vs. 21,5 ; 60-69 Jahre 11,3 vs. 21,9 ; 70-79 Jahre 10,9 vs 19,8 ; 80 Jahre 13,2 vs. 18,5),  2a) RPE gegenüber Beobachtung : signifikant geringer in allen Altersgruppen ( $\leq$ 59 Jahre 8,7 vs. 18,9; 60-69 Jahre 16,1 vs. 33,6 ; 70-79 Jahre 31,0 vs 50,6 ; 80 Jahre 57,1 vs. 68,9)  2b) RPE gegenüber RT : signifikant geringer in allen Altersgruppen ( $\leq$ 59 Jahre 8,7 vs. 15,4 ; 60-69 Jahre 16,1 vs. 26,0 ; 70-79 Jahre 31,0 vs. 38,4 ; 80 Jahre 57,1 vs 55,5	Insgesamt hohes Verzerrungsrisiko  Stratifizierung nach Behandlung, Altersgruppen und zwei Risikogruppen (high risk = T2c oder Gleason 8-10, low to intermediate = alle anderen). Hohe PSA Werte werden nicht als Risikomarker berücksichtigt.  Signifikante Differenzen bei den Behandlungsgruppen bzgl. Alter, Tumorgrad, Follow-up, Jahr der Diagnose, Tumorstadium, Risikogruppe und Ethnie  Validität der Risikostatifizierung fragwürdig, da Risikostratifizierung (2 Gruppen) keine Unterschiede der Behandlungsoptionen bzgl. der Riskikogruppen	2-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
						<p>zeigt</p> <p>Komorbiditäten und Salvage Therapien als Confounder nicht direkt berücksichtigt, keine Angaben zur Endpunkterhebung, Keine Unterscheidung zwischen AS und WW in Beobachtungsgruppe,</p> <p>Turmostadien in Datenbank sind pathologische Befunde, In RPE Gruppe werden Pat. mit understaging in lokal begrenzte Gruppe verschoben und hier nicht ausgewertet, Nachteilig für EBRT Gruppe</p> <p>Keine Angaben zu Schadensendpunkten</p> <p>Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen</p>	



Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Arcangeli et al. 2009 [249], retrospektive Kohortenaanalyse, monozentrisch (Italien)	n = 284 (162 mit EBRT, 122 RPE), konsekutiv rekrutiert, klinisch lokal begrenzte Tumore, NOM0, high risk nach NCCCN (Gleason $\geq$ 8, PSA $\geq$ 20ng/ml, T $\geq$ 3 oder zwei von drei Faktoren (Gleason 7, PSA 11-20, T2c), EBRT Kohorte waren Teilnehmer eines RCT zu Hypofraktionierung	EBRT mit 9 Monaten HT (neoadjuvant, adjuvant), 80 Gy normal fraktioniert der hypofraktioniert ; Follow up : 38,6	RPE mit Lymphadenektomie, bei 83 von 122 Patienten mit adjuvanter RT ; Follow up : 33,8	1. PSA-Rezidiv Bei RPE (PSA > 0,2 ng/ml ; bei EBRT PSA nadir+2 oder 3x konsekutiv über nadir oder 0,2 ng/ml 2. Nebenwirkungen	1.) PSA Rezidiv nach 3 Jahren : 86,8% (EBRT) vs. 69,8% (RPE) ; Hazard Ratio 2,45 (95% KI 1,4-4,1), p<0,001 Keine signifikanten Unterschiede zwischen EBRT und RPE, wenn Gruppe mit RPE+adjuvante EBRT ausgeschlossen wird. In Gruppe mit PSA >20 ng/ml oder Gleason $\geq$ 8 Vorteil für EBRT vs. RPE (64,2% vs. 82,7%) 2.) Bei RPE : Inkontinenz = 23 Pat. (19%), Anastomotic stenosis = 1 (1%) Bei EBRT : Grade 4 = 2 von 162	Insgesamt hohes Verzerrungsrisiko  Signifikante Differenzen bei den Behandlungsgruppen bzgl. Alter, Tumorstadium, Gleason und PSA  Kurzes Follow-up (3 Jahre)  Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen  Keine Angaben zur Anzahl der Personen, die nicht teilgenommen haben (Repräsentativität) und zu loss to follow up	2-

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Takizawa et al. 2009 [250], Retrospektive Kohortenanalyse, monozentrisch (Japan)	n = 162 (davon 86 mit RPE und 76 mit EBRT), kosekutiv rekrutiert (1998-2004), Risikostartifizierung nach NCCN (low risk = T1/T2b, PSA ≤ 10, Gleason ≤ 6 ; intermediate risk = T2c, PSA > 10 und ≤ 20, Gleason = 7 ; high risk = T3, PSA >20ng/ml oder Gleason 8-10,	EBRT (3D konformal, 70-71 Gy) 3,9 Jahre Follow up	RPE, bei 36 Pat. mit neoadjuvanter Kurzzeit-HT 5 Jahre Follow up	5 Jahre PSA-Rezidiv (primärer Endpunkt) bei RP = 2x PSA ≥ 0,2 ng/ml bei EBRT 3x PSA Anstieg (konsekutiv) nach Nadir HRQoL (SF37 und UCLA PCI)	1.) keine signifikanten Unterschiede zwischen EBRT und RPE Signifikanter Vorteil für RPE in high risk Gruppe (PSA freies Überleben 54% vs. 19%) 2.) SF 36 : kein signifikanter Unterschied nach Risikostratifizierung UCLA PCI : signifikant schlechtere Werte bzgl. Blasenfunktion, Blasenstörung und sexuellen Störungen unter RPE ohne Risikostratifizierung. Nach Risikostratifizierung : bessere Werte bzgl. sexueller Funktion unter RPE bei High risk aber schlechtere Werte bei low und intermediate risk.	Insgesamt hohes Verzerrungsrisiko Signifikante Differenzen bei den Behandlungsgruppen bzgl. Alter, Tumorgrad, PSA und Risikogruppe. In Low und intermediate risk -Gruppen auch bzgl. (neo)adjuvanter Therapien Geringe Fallzahl, nur 61 Pat. (24 RP, 37 EBRT) in High-Risk Gruppe Behandlungsgruppen mit unterschiedlichem Follow-up Komorbiditäten und Salvage Therapien als Confounder nicht direkt berücksichtigt, keine Keine Angaben zu weiteren Schadensendpunkten Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen	2-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Zhou et al. 2009, [251], retrospektive Kohortenanalyse, multizentrisch (Ohio, USA)	Pat. mit Therapie innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose, n =10179 davon 8255 mit lokal begrenzt NOM0, (889 mit RPE, 783 mit EBRT, 595 mit BT, 2049 mit HT, 181 mit RPE+EBRT/HT, 756 mit BT+EBRT/HT, 1286 EBRT+HT, 1716 AS/WW), (1999-2001),	EBRT, RPE, BT, NT, HT	EBRT, RPE, BT, NT, HT	prostatakrebspezifische Mortalität (für Pat mit lokal begrenztem PCa)  Gesamtsterblichkeit	1.) Für Pat mit lokal begrenztem PCa) :  Mit Monotherapie : signifikante Unterschiede im Vergleich zu AS/WW bei Monotherapien mit RPE, BT und HT, jedoch nicht bei EBRT  Mit Kombinationstherapie: signifikante Unterschiede im Vergleich zu AS/WW bei Monotherapien mit RPE, BT und HT, jedoch nicht bei EBRT  2.) Für Pat mit metastasiertem PCa) :  Mit Monotherapie : signifikante Unterschiede im Vergleich zu AS/WW bei RPE, BT und HT und EBRT  Mit Kombinationstherapien : signifikante Unterschiede im Vergleich zu AS/WW bei RPE, BT und HT und EBRT	Insgesamt hohes Verzerrungsrisiko  Keine Angaben zu klinischen oder soziodemografischen Unterschieden bei den Therapiegruppen, keine Daten zu PSA berücksichtigt.  Stratifizierung nach Alter, Ethnie, Tumorstadium und Gleason. Strata des Tumorstadiums nicht T-Stadien, sondern nach lokal, regional oder distant.  Keine Angaben zu Schadensendpunkten  Keine Angaben zum Umgang mitmultiplen Testen	2-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Zelevsky et al. 2010 [252], Monozentrische retrospektive Kohortenstudie	n = 2380 (1318 mit RP, 1062 mit EBRT), zwischen 1993-2002 therapiert ;  RPE (Alter Ø 60 Jahre, T1c = 44%, T2 = 52%, T3-T4 = 4%, Gleason ≥ 7 = 34%)  RT (Alter Ø 69 Jahre, T1c = 50%, T2 = 41%, T3-T4 = 9%, Gleason ≥ 7 = 51%)	EBRT mit IMRT (≥ 81 Gy) +/- Salvage RP +/- HT neoadjuvant oder begleitend (56%), keine adjuvante HT bei high risk  Follow-up = 5 Jahre	RP +/- Salvage EBRT (6%) +/- HT (1%)  Mit Lymphadenektomie  Follow-up = 5,1 Jahre	Überleben ohne Fernmetastasen (nach 8 Jahren)  prostatakrebspezifische Mortalität	97% (RP) vs. 93% (EBRT), 21 Pat. vs. 48 Pat.  Low risk -1,9%, intermediate risk -3,3%, high risk -7,8 %  adjustiert nach Alter, Kattan Score und Behandlungsjahr : Hazard ratio 0,35 (95% KI 0,19-0,65), p<0,001 (auch bei Adjustierung nach NCCN Risikogruppen)  2. Hazard ratio 0,32 (95% KI 0,13-0,80), p=0,015 ; Absolut 8 Pat. vs. 22	Insgesamt hohes Verzerrungsrisiko  Signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen bzgl soziodemographischer und klinischer Parameter (Alter, Gleason, PSA, Stadien, Behandlungszeit)  Männern ≥ 70 mit Komorbiditäten wurde EBRT empfohlen  Keine adjuvante HT bei high risk  Salvage-Therapie wesentlich früher in RP Gruppe (13 Monate nach Rezidiv vs. 69 Monate) ; keine wesentliche Änderung des Effektes nach Kontrolle der Salvagetherapien  Risikoadjustierung nach Kattan-Score und NCCN Risikogruppen  Ergebnisse auch bei	2-

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
						<p>Verwendung von Competing-Risk-Regression-Analyse bestätigt</p> <p>Keine Angaben zur Anzahl der Personen, die nicht am Register teilgenommen haben (Repräsentativität) und loss to follow up</p>	

AHT = adjuvante Hormontherapie ; bPFS = biochemical progression free survival ; cPFS = clinical progression-free survival, CSS = cancer specific survival ; DRU = digitale rektale Untersuchung, EBRT = externen Strahlentherapie ; ED = erektile Dysfunktion ; HT = Hormontherapie; IMRT = intensity-modulated radiation therap ; MFS = metastasis free survival, OS = overall survival ; PCSM = prostate cancer specific mortality ; PCa = Prostatakarzinom ; PSA = prostataspezifisches Antigen; PSM = positive surgical margin ; QoL = quality of life ; RALP = robot-assisted laparoscopic prostatectomy, RPE = Radikale Prostatektomie ; RT = radiotherapy, SF-36 = Rand 36-Item Short Form Health Survey ; Tox = Toxizität, UCLA-PCI = University of California Los Angeles Prostate Cancer Index ; 3DCRT = 3-dimensional conformal therapy, HRQoL = health related quality of life, SF 36, EORTC/RTOG = European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Radiation Therapy Oncology Group ; ASTRO = American Society of Therapeutic Radiation Oncology ; 3D-CRT = 3-D konformale Strahlentherapie



Quelle	Text	Empfehlungsgrad	Methodische Bewertung	Literaturbelege
	<p>...Standard. Patient preferences and health conditions related to urinary, sexual, and bowel function should be considered in decision making.</p> <p>Particular treatments have the potential to improve, to exacerbate or to have no effect on individual health conditions in these areas, making no one treatment modality preferable for all patients.</p> <p>[Based on review of the data and Panel consensus.].</p>	Standard (A)		
	<p>Standard. When counseling patients regarding treatment options, physicians should consider the following:</p> <p>... Based on outcomes of one RCT, when WW and RP are compared, RP may be associated with a lower risk of cancer recurrence, cancer-related death, and improved survival (Bill-Axelsson et al.) .</p> <p>[Based on review of the data and Panel consensus.].</p>	Standard (A)		
	<p>Standard. Patients who are considering specific treatment options should be informed of the findings of recent highquality clinical trials, including that:</p> <p>... When compared with WW, RP may lower the risk of cancer recurrence and improve survival (Bill-Axelsson et al.).</p> <p>[Based on review of the data and Panel consensus.].</p> <p>... (Seite 2115).</p>	Standard (A)		
	<p>...Treatment of the Intermediate-Risk Patient</p>	Option (C)		

Quelle	Text	Empfehlungsgrad	Methodische Bewertung	Literaturbelege
	<p>Option. Active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, EBRT, and RP are appropriate treatment options for the patient with intermediate- risk localized prostate cancer.</p> <p>[Based on review of the data and Panel consensus.]</p> <p>Active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, EBRT, and RP are all options for the treatment of intermediate-risk localized prostate cancer. Study outcomes data do not provide clear-cut evidence for the superiority of any one treatment.</p> <p>Standard. Patient preferences and functional status with a specific focus on functional outcomes including urinary, sexual, and bowel function should be considered in decision making.</p> <p>[Based on review of the data and Panel consensus.]</p> <p>Standard. When counseling patients regarding treatment options, physicians should consider the following:</p> <p>..... Based on outcomes of one RCT, when WW and RP are compared, RP may be associated with a lower risk of cancer recurrence, cancer-related death, and improved survival (Bill-Axelsson et al.) .</p> <p>[Based on review of the data and Panel consensus.]</p> <p>Standard. Patients who are considering specific treatment options should be informed of the findings of recent highquality clinical trials, including that:</p> <p>... When compared with WW, RP may lower the risk of cancer recurrence and improve survival (Bill-Axelsson et al.)</p>	<p>Standard (A)</p> <p>Standard (A)</p> <p>Standard (A)</p>		



Quelle	Text	Empfehlungsgrad	Methodische Bewertung	Literaturbelege
	<p>[Based on review of the data and Panel consensus.]</p> <p>Treatment of the High-Risk Patient</p> <p>Option. Although active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, EBRT, and RP are options for the management of patients with high-risk localized prostate cancer, recurrence rates are high.</p> <p>[Based on review of the data.]</p> <p>Standard. When counseling patients regarding treatment options, physicians should consider the following:</p> <p>..... Based on outcomes of one RCT, when WW and RP are compared, RP may be associated with a lower risk of cancer recurrence, cancer-related death, and improved survival (Bill-Axelsson et al.).</p> <p>[Based on review of the data.]</p> <p>Standard. Patients who are considering specific treatment options should be informed of the findings of recent high-quality clinical trials, including that:</p> <p>... When compared with WW, RP may lower the risk of cancer recurrence and improve survival (Bill-Axelsson et al.)</p> <p>[Based on review of the data.]</p> <p>... (Seite 2116)</p> <p>...Additional Treatment Guidelines</p> <p>Recommendation. Patients with localized prostate cancer should be offered the opportunity to enroll in available clinical</p>	<p>Option (C)</p> <p>Standard (A)</p> <p>Standard (A)</p> <p>Recommendat</p>		

Quelle	Text	Empfehlungsgrad	Methodische Bewertung	Literaturbelege
	<p>trials examining new forms of therapy, including combination therapies, with the goal of improved outcomes.</p> <p>[Based on Panel consensus.]</p> <p>... (Seite 2116).</p>	ion (B)		
EAU 2007 [1]	<p>Stage T1a: Optional in young patients with a long life expectancy, especially for poorly differentiated tumours.</p> <p>Stage T1b-T2b: Standard treatment for patients with life expectancy &gt; 10 years who accept treatment-related complications.</p>	B  A	Relevante und aktuelle LL	

### 6.1.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur- belege
Systema- tischer Review	Nuttall 2004 [253]	12 Studien zu operativer Therapie urologischen Neoplasien, davon 4 zu PCa.	Vergleich der postoperativen Mortalität zwischen Krankenhäusern mit vielen („high volume“) und wenigen („low volume“) Eingriffen pro Jahr.	Postoperative Mortalität in high- volume-Krankenhäusern signifikant niedriger .	Limitierte Angaben zu individuellen – Risikoparametern der Patienten (counfounding), unterschiedliche Definition high/low volume.	2+	11,12, 23, 24

### 6.1.4. Primärliteratur (vorzugsweise RCT´s) für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Intervention	Vergleichs- Intervention	Nach- verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz- Niveau (SIGN)
Bill- Axelson, 2005 [210]	Siehe Evidenztabelle zum Kapitel Active Surveillance								
Ferrari 2006 [254]	pros- pektive Kohorte	n=341	T1-T3,NOMO nach RPE oder Radiatio	Quantifizier- ung von PSA -N 100-Gen- expression in entfernten Beckenlymphk noten (path- ologisch nicht	Keine	4 J	Rate biochemischer Rezidive (PSA).	Korrelation: hohe Expression von PSA-N-100 in Beckenlymphknoten korreliert mit höherer Wahrscheinlichkeit biochemischer Rezidive.  Kommentar: keine etablierte Methode, biochemisches Rezidiv ist kein guter Outcome-Parameter, es wurden nicht Resektionsränder untersucht, sondern	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
				befallen).				Lymphknoten, daher geringe Relevanz zum Thema RPE.	
Swindle 2005 [255]	retrospektive Kohorte	n=1.389	T1-3 N und M nicht angegeben.	Erfassung Resektionsstatus und anderer prognostischer Parameter.	keine	Median 50 Mo	Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit.	Resektionsstatus stellt sich in multi-variater Analyse als unabhängiger prognost. Faktor für progressionsfreies Überleben dar (neben Gleason score, Kapseldurchbruch, Samenblasen-infiltration, N-Status, präop. PSA).	2+

### 6.1.5. Primärliteratur für 1. Auflage 2009 zu Volumen vs. Morbidität bzw. Mortalität (Systematische Übersicht bei Nuttall et al., 2004)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Begg 2002 [256]	Kohorte (SEER)	11.522 (hosp.) 10.737 (surg.)	1992-1997 Alter > 65	Hospital volume  Surgeon Volume  High surgeon volume.	Quartiles  Quartiles  Very high surgeon volume.	Mortality (30 d),  morbidität (30d) &  late urinary complications,  long term incontinence.		n.s.  hosp. v.high vs. low  surgeon v. high vs. low, v. high vs. high  hosp. n.s.  surgeon wie vorher.	2+
Hollenbeck, 2007 [257]	Kohorte	14.1052	1993-2003	Hospital Volume	Deciles		Mortality  LOS	OR 4,8  OR 3,8.	2+
Hu, 2003 [258]	Kohorte (Medicare)	2.292 (hosp.) 2.072 (surg.)	1997-1998	Hospital volume <60  Surgeon Volume <40	Hospital volume ≥60  Surgeon Volume ≥ 40	In hosp. Complication,  Anastomotic stricture,  LOS.		Surgeon Hospital  OR 0,53 n.s.  n.s. n.s.  p=0,3 n.s.	2+

## 6.2. Thema Perkutane Strahlentherapie

### 6.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NICE 2008 [32]	<p>Healthcare professionals should offer radical prostatectomy or radical radiotherapy (conformal) to men with high-risk localised prostate cancer where there is a realistic prospect of long-term disease control (see recommendations in Chapter 6)</p> <p><b>Qualifying statement:</b> There is no strong evidence for the benefit of one treatment over another. Relatively little health gain is required for these interventions to become demonstrably cost-effective.</p>	Kein Empfehlungsgrad angegeben	Nilsson, S., Norlen, B. J. & Widmark, A. (2004) A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. <i>Acta Oncol</i> , 43: 316–381.	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherche, transparente Aufarbeitung der Evidenz in Evidenztabelle
NICE 2008 [32]	<p>Clinical oncologists should use conformal radiotherapy for men with localised prostate cancer, receiving radical external beam radiotherapy.</p> <p><b>Qualifying statement:</b> There is evidence from randomised controlled trials that conformal radiotherapy reduces toxicity compared with conventional radiotherapy at similar dose.</p>	Kein Empfehlungsgrad angegeben	<p>Dearnaley, et al. (1999) Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. <i>Lancet</i>, 353: 267–272.</p> <p>Koper, et al. (2004) Gastro-intestinal and genitourinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. <i>Radiother.Oncol</i>, 73: 1–9.</p> <p>Pollack, et al. (2002) Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i>, 53: 1097–1105.</p>	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherche, transparente Aufarbeitung der Evidenz in Evidenztabelle

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NICE 2008 [32]	<p>Men undergoing radical external beam radiotherapy for localised prostate cancer should receive a minimum dose of 74 Gy to the prostate at no more than 2 Gy per fraction.</p> <p><b>Qualifying statement:</b> There is evidence from randomised controlled trials to support making this recommendation.</p>	Kein Empfehlungsgrad angegeben	<p>Peeters, et al. (2006) 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, 24: 1990-1996.</p> <p>Dearnaley, et al. (2005) Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. Br J Cancer, 92: 488-498.</p> <p>Dearnaley, et al. (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncology, 8: 475-487.</p> <p>Pollack, et al. (2002) Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 53: 1097-1105.</p> <p>Lukka, et al. (2005) Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. J Clin Oncol, 23: 6132-6138.</p> <p>Yeoh, et al. (2003) Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Early results of a Phase III randomized trial. Int J Radiat.Oncol Biol.Phys., 55: 943-955.</p>	
NICE 2008 [32]	Adjuvant hormonal therapy is recommended for a minimum of 2 years in men receiving radical radiotherapy for localised prostate cancer who have a	Kein Empfehlungsgrad angegeben	k.A	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<p>Gleason score of <math>\geq 8</math>.</p> <p><b>Qualifying statement:</b> There is evidence from several randomised trials to support making this recommendation as well as evidence of cost-effectiveness (see Chapter 6).</p>			
EAU 2011 [30]	<p>Indikationen für EBRT</p> <p>Patients with a life expectancy &gt; 10 years who accept treatment-related complications.</p> <p>Patients with contraindications for surgery.</p> <p>Unfit patients with 5-10 years of life expectancy and poorly differentiated tumours (combination therapy is recommended; see below).</p>	GoR B		Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz



Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
EAU 2011 [30]	In localised prostate cancer T1c-T2c N0 M0, 3D-CRT with or without IMRT is recommended even for young patients who refuse surgical intervention. There is fairly strong evidence that low-, intermediate- and high-risk patients benefit from dose escalation	LoE 2	<p>Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long term results of the MD Anderson randomized doseescalation trial for prostate cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008 Jan;70(1):67-74.</p> <p>Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, et al. 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. <i>J Clin Oncol</i> 2006 May;24(13):1990-6.</p> <p>Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> 2007 Jun;8(6):475-87.</p> <p>Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 2005;294:1233-1240.</p>	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz
EAU 2011 [30]	For patients in the high-risk group, short-term ADT prior to and during radiotherapy results in increased overall survival, but three years of adjuvant ADT are better according to the results of EORTC 22961	LoE 2a	<p>D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 2008 Jan;299(3):289-95.</p> <p>Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. <i>N Engl J Med</i>. 2009 Jun 11;360(24):2516-27.</p>	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz

### 6.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Validität	LoE
Yu T. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. PLoS One 2016	n = 23 studies included - RCT: 2 - prospec.: 5 - retrospec.: 16  total number of pat.s: 9556 (27 to 1571 per study)	IMRT vs 3DCRT doses to the primary tumor: - IMRT group 70–85.3 Gy - 3DCRT group 55.8–84.8 Gy	Medline and Embase systematic searches publication date up to July 2015	body of evidence for safety and efficacy outcomes:  toxicity [grade 2-4] acute GI toxicity (12 studies) acute GU toxicity (12 studies) acute rectal toxicity (4 studies) late GI toxicity (13 studies) late GU toxicity (12 studies) late rectal bleeding (5 studies)  efficacy biochemical control (6 studies) overall survival (3 studies)	- acute GI toxicity, grade 2-4 (4142 pat.s) RR = 0.59 (95%CI 0.44-0.78) - acute GU toxicity (4603 pat.s) RR = 1.08 (95%CI 1.00-1.17) - acute rectal toxicity (2188 pat.s) RR = 1.03 (95%CI 0.45-2.36) - late GI toxicity (6519 pat.s) RR = 0.54 (95%CI 0.38-0.78) - late GU toxicity (5608 pat.s) RR = 1.03 (95%CI 0.82-1.30) - late rectal bleeding (1972 pat.s) RR = 0.48 (95%CI 0.27-0.85)  - biochemical control (2416 pat.s) RR = 1.17 (95%CI 1.08-1.27) - overall survival (924 pat.s) RR = 1.07 (95%CI 0.96-1.19)	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - nein 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - nein 9. Heterogenität erhoben?- ja 10. Publication bias (funnel plot) - ja 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein (nur eigenes Funding) AMSTAR-Score 5/11	2(+/-)  überwiegend retrospektive Analysen
Bauman G. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012	n = 11 studies included - RCT: 2 - retrospec.: 9  pat.s: n = 78 to 1571 per	IMRT vs 3DCRT doses to tumor: - IMRT 70-81 Gy - CRT 66-81 Gy	Medline and Embase systematic searches publication year up to 2009	body of evidence for safety and efficacy outcomes:  acute GI toxicity (6 studies) acute GU toxicity (6 studies) late GI toxicity (7 studies) late GU toxicity (5 studies)	acute GI toxicity: results inhomogenous, significant for some grades but not consistent acute GU toxicity: n.s. in 5/6 studies late GI toxicity: in favour of IMRT in 4/7 studies (mostly grade 2)	1. a priori Design - ja 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - unklar 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - ja	2(+/-)  überwiegend retrospektive Analysen

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Validität	LoE
	study			biochemical freedom from failure (2 studies) clinical recurrence-free survival (1 study)	late GU toxicity: n.s. in 4/5 studies  disease-related outcomes: - biochemical freedom from failure (5y): significant difference in retrospective cohort (74.1% vs. 60.4%) (pat. n=145 vs. 271), n.s. in RCT (70% vs. 61%, p=0.3) (pat. n=41 vs. 37) - clinical recurrence-free survival (5y): 90% vs. 72%, p=0.07 (RCT, pat. n=41 vs. 37)	6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - nein 9. Heterogenität erhoben?- n.a. 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. CoI / funding für Review UND für alle Studien berichtet - ja  AMSTAR-Score 6/11	

### 6.2.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)
Systematischer Review mit Metaanalyse	Viani et al. 2009 [259]	RCTs und systematische Übersichten von RCTs,  Quellen: Medline, Embase, CANCERLIT, Cochrane, ASCO-Kongressbände. Recherche bis Dez. 2007	Strahlentherapie mit Hochdosis oder konventioneller Dosis +/- HT bei Pat. mit lokal begrenzter PCA zur Primärtherapie, Strahlentherapie mit EBRT, EBRT+Brachy und Protonen+Photonen	<p>Endpunkte:</p> <p>bPFS (3x PSA-Anstieg oder nadir +2 oder PSA &gt; 4 ng/ml oder 10% Anstieg innerhalb von 2 Jahren) – 6 Studien (n = 2506), Odds ratio 0,60 (99% KI 0,47-0,76), p&lt;0,0001, signifikant in allen Risikogruppen (low, intermediate, high), kein Hinweis auf Heterogenität (Cochrans Q-Test)</p> <p>prostataspezifische Mortalität: 4,9 % vs. 6,1%, n.s., kein Hinweis auf Heterogenität</p> <p>OS 5 Studien (n = 1663), 14,4% vs. 14%, n.s. kein Hinweis auf Heterogenität</p> <p>Späte Gastrointestinale Nebenwirkungen (&gt; Grad 2): signifikant erhöht unter Hochdosis Odds ratio 1,58 (99% KI 1,24-2), p&lt;0,0001, kein Hinweis auf Heterogenität</p> <p>Späte urogenitale Nebenwirkungen (&gt; Grad 2): n.s. Odds ratio 1,2 (99% KI 0,93-1,54), p=0,054</p> <p>Metaregressionsanalyse zeigt Korrelation zwischen Dosis und bPFS</p> <p>Bemerkungen zur Studie:</p> <p>Publikation Bias mit Funnel plot und statistischen Test untersucht, keine Suche Studienregistern; Kein Hinweis auf Publikationsbias</p> <p>99% Konfidenzintervalle angegeben.</p> <p>Es fehlen Angaben zu den Dosierungen und Verfahren der Interventions-und Kontrollgruppen</p>	<p><b>Kuban DA</b>, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:67-75.</p> <p><b>Zietman AL</b>, et al. JAMA 2005;294:1233-1240.</p> <p><b>Sathya JR</b> et al. J Clin Oncol 2005; 23:1192-1200.</p> <p><b>Peeters ST</b>, et al. J Clin Oncol 2006;24:1990-1999.</p> <p><b>Shipley</b> et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:3-12.</p> <p><b>Dearnaley DP</b>, et al. Lancet Oncol 2007;8:475-487.</p> <p><b>Beckendorf V</b> et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60: 1056-1065.</p>	1+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz- niveau (SIGN)
				Qualität der RCTs nicht bewertet.  IMRT, IGRT oder Brachytherapie wurde nicht in den RCTs angewendet.  Keine Angaben zu den Beobachtungszeiträumen		

NWHT = Nebenwirkung/Harntrakt, NWImp = Nebenwirkung/Impotenz/erektile Dysfunktion, NWR = Nebenwirkung/Rektum, NWS = Nebenwirkung/Schmerzen, HIFU = Hochintensiver fokussierter Ultraschall, PSA = prostataspezifisches Antigen ; EBRT = externen Strahlentherapie; PCa = Prostatakarzinom; HTA = Health Technology Assessment; DFS = disease free survival ; OS = overall survival ; bDFS = biochemical disease free survival, TURP = transurethral resection of the prostate

### 6.2.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte a für 1. Auflage 2009

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben		Level of Evidence	Literatur- belege
Syst. Review	Morris 2005 [260]	72 Publikationen aus systematischer Suche in Medline, Cinahl, Cochrane bis Januar 2002.	Vergleich 3DRT mit konventioneller zweidimensionaler RT, Suche und Auswertung nach 7 Schlüsselwörtern.	1. <i>Does CRT reduce acute toxicity (particularly GI and GU toxicity) compared with conventional RT?</i>	Review of the data by the Task Force suggested a reduction in acute toxicity when 3D-CRT was used. Furthermore, higher radiation doses were achieved with 3D-CRT and resulted in similar acute toxicity compared with the lower dose delivered with conventional RT.	--	2-5, 7-34
--	--	--	--	2. <i>Does CRT reduce late toxicity (particularly GI, GU, sexual toxicity) compared with conventional RT?</i>	The data suggested that 3D-CRT reduces late morbidity, particularly GI late morbidity, providing the dose to the rectum was limited. The benefit in terms of GU symptoms or sexual function was not observed. Orthopedic morbidity has not been reported.	--	3,5,7- 12,14,15,1 7-19, 21, 23-25, 27, 29-32, 35- 45
--	--	--	--	3. <i>Does CRT improve local control as determined by biopsy or clinical signs/symptom compared with conventional RT?</i>	The data are limited and have failed to demonstrate a consistent improvement in local control compared with conventional RT. The data were limited by few studies with small numbers of patients and the inherent problems of prostate biopsy interpretation after RT. No study reported the results determined solely by clinical signs or symptoms. The Task Force concluded that the data are insufficient to determine a benefit to local control as documented by biopsy or digital rectal examination.	--	6,10,14,48

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben		Level of Evidence	Literatur- belege
--	--	--	--	<i>4. Does CRT improve disease-free survival clinically or biochemically (i.e., PSA failure) compared with conventional RT?</i>	<p>The data available from mature randomized trials were very limited, but did suggest that for similar doses a clear benefit from clinical or biologic disease-free survival does not exist that is statistically significant for 3D-CRT. When 3D-CRT was combined with dose escalation, there appeared to be a benefit, but Follow-up remains short.</p> <p>The randomized trial from M.D. Anderson Cancer Center and the sequential prospective</p>	--	3, 5, 9, 10, 13, 14, 17, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 39, 41, 45-64
--	--	--	--	--	<p>dose-escalation studies from other institutions with sufficient long term Follow-up have suggested that patients with less than favorable (i.e., greater than Stage T1, PSA <math>\geq 10</math> but <math>\leq 20</math> ng/mL, Gleason score <math>\geq 6</math>) characteristics are likely to benefit from dose escalation with regard to biochemical freedom from failure. The data were insufficient to suggest a biochemical freedom from failure benefit for other subsets.</p>	--	--
--	--	--	--	<i>5. Does CRT improve overall survival compared with conventional RT?</i>	<p>No overall survival advantage was observed for 3D-CRT. The studies that reported overall studies had a limited Follow-up time. The Task Force considered the data not yet sufficient to state that 3D-CRT improves survival compared with conventional RT.</p>	--	3, 6, 9, 14, 23, 26, 41, 54
--	--	--	--	<i>6. Are there subsets of patients who are more likely to benefit from 3D-CRT</i>	<p>The data remain inconclusive on one specific patient population that would benefit based on pretreatment markers such as PSA level, Gleason</p>	--	10, 33, 36, 63

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben		Level of Evidence	Literatur- belege
				<i>based on pathologic or pretreatment markers?</i>	score, pathologic findings, or stage.  One randomized trial using a dose-escalation technique suggested a benefit for patients with a PSA level $\leq 10$ ng/mL (Pollack <i>et al.</i> [6]), and data from a standard radiation dose study failed to demonstrate a statistically significant benefit (Dearnaley <i>et al.</i> [3]). A retrospective singleinstitution review (63) from the Fox Chase Cancer Center suggested that patients with pathologically unfavorable features such as perineural invasion might benefit, and one multi-institutional retrospective review (54) suggested a benefit to patients with a Gleason score of 8-10.		
--	--	--	--	<i>7. Is there a benefit to 3D-CRT in conjunction with hormonal therapy compared with conventional RT and hormonal therapy for the previous six questions?</i>	No formal comparisons of CRT with or without hormonal therapy have been performed against conventional RT delivered with either short- or long-term hormonal adjuvant therapy. Without definitive evidence to the contrary, the Task Force had no reason to believe that the relative benefits of 3D-CRT would be different for patients with or without hormonal therapy.	--	3
Syst. Review	Nilsson 2004 [261]	296 Publikationen aus systematischer Suche in Medline bis Januar 2003.	RT bei Prostata- karzinom.	There are no randomized studies that compare the outcome of surgery (radical prostatectomy) with either external beam radiotherapy or brachytherapy for patients with clinically localized low-risk prostate cancer. However, with the advent of widely accepted prognostic markers for prostate cancer (pre-treatment PSA, Gleason score and T-stage), such comparison have been made possible. There is substantial documentation from large single-institutional and multi-institutional series on patients with this disease category (PSA < 10, GS $\leq$ 6, $\leq$ T2b) showing that the outcome of external beam radiotherapy and			3; 11; 14-32; 33-41; 49; 50-52; 54-56; 60-62; 66-73; 75-85; 87; 88; 90-92; 94-96; 98-



Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Level of Evidence	Literatur- belege
				<p>brachytherapy is similar to those of surgery.</p> <p>There is fairly strong evidence that patients with localized, intermediate risk, and high risk (pre-treatment PSA <math>\geq 10</math> and/or GS <math>\geq 7</math> and/or <math>&gt; T2</math>) disease, i.e. patients normally not suited for surgery, benefit from higher than conventional total dose. No overall survival benefit has yet been shown.</p> <p>Dose escalation to patients with intermediate-risk or high-risk disease can be performed with 3D conformal radiotherapy (photon or proton) boost, with Ir-192 high dose rate brachytherapy boost, or brachytherapy boost with permanent seed implantations. Despite an increased risk of urinary tract and/or rectal side effects, dose-escalated therapy can generally be safely delivered with all three techniques.</p> <p>There is some evidence that 3D conformal radiotherapy results in reduced late rectal toxicity and acute anal toxicity compared with radiotherapy administered with non-conformal treatment volumes.</p> <p>There is some evidence that postoperative external beam radiotherapy after radical prostatectomy in patients with pT3 disease prolongs biochemical disease-free survival and that the likelihood of achieving long-term DFS is higher when treatment is given in an adjuvant rather than a salvage settings. A breakpoint seems to exist around a PSA level or 1.0 ng/mL, above which the likelihood for eradication of the recurrence of cancer diminishes.</p> <p>After prostatectomy, endocrine therapy prior to and during adjuvant radiotherapy may result in longer biochemical disease-free survival than if only adjuvant radiotherapy is given. No impact on overall survival has been shown.</p> <p>There is fairly strong evidence that short-term endocrine therapy prior to and during radiotherapy results in increased disease-free survival, increased local control, reduced incidence of distant metastases, and reduced cause-specific mortality in patients with locally advanced disease.</p>	<p>fairly strong</p> <p>some evidence</p> <p>some evidence</p> <p>fairly strong</p>	<p>102; 104-113; 115-122; 129; 131; 134-136; 138; 140-142; 159; 173; 184; 185; 191-205; 207-211; 214-226; 228-230; 232-236; 238-244; 246-257; 260-266; 269-272; 278-280; 282-284; 285-292; 294-299; 321; 323-334; 339-341; 351-353; 355; 356; 360; 365-371; 373-381; 389; 390</p>

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Level of Evidence	Literatur- belege
				<p>There is some evidence that short-term endocrine therapy prior to and during radiotherapy results in increased overall survival in a subset (GS 2-6) of patients with locally advanced disease.</p> <p>There is strong evidence that adjuvant endocrine treatment after curative radiotherapy results in improved local control, increased freedom from distant metastases, and increased disease-free survival in patients with loco-regionally advanced and/or high-risk disease.</p> <p>There is moderately strong evidence that adjuvant endocrine treatment after radiotherapy results in longer overall survival compared with radiotherapy alone in patients with loco-regionally advanced disease.</p>	<p>some evidence</p> <p>strong evidence</p> <p>moderately strong</p>	
Syst. Review	Van Tol- Geerdink, 2006 [262]	38 Studien ( aus eine syst. Suche) in Pub-med bis 2003. Alle Studien, die nicht ausschließlich 3DCRT eingesetzt hatten wurden ausgeschlossen (z.B. IMRT, Protonen, brachytherapie) , kein RCT, nur ein Arm von Pollack eingeschl, da niedrige Dosis nicht mit 3DCRT!	Dosiseskalation bei 3DCRT.	<p>Bei Aggregation der Daten (ca. 3000 Pat. eingeschl.) und Berechnung verschiedener Modelle der Dosiseskalation zeigte sich beim Vergleich 70 Gy zu 80 Gy ein verbessertes 5J-Überleben (ca.10%) , und erhöhtes 5J BF für low risk Patienten (5-7%) bei häufigeren späten GI (12-16%) und späten GU-Komplikationen (8-10%). Die Gesamtrate von BF war inkonklusiv ( je nach Berechnung 0-18%).</p> <p>Die Autoren weisen selbst daraufhin, dass solch eine Berechnung nur hypothesengenerierend sein kann und eine kausale Schlussfolgerung (auch aufgrund zum Teil fehlender Daten möglicher confounder) durch randomisierte Studien bestätigt werden muss.</p>	1-	

## 6.2.5. Primärliteratur für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
<b>cohort analyses - comparison of IG-IMRT vs IMRT:</b>						
Zeleftsky MJ. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol 2012	pat.s with T1-T3 Pca - IG-IMRT: n=186 (tx 2007-2009) - IMRT: n=190 (tx 2006-2008) (non-IGRT group)	IG-IMRT: 86.4Gy, implanted fiducial markers IMRT: 86.4Gy	retrospective cohort analysis comparison of historical cohorts  median follow-up IGRT: 24mo median follow-up non-IGRT: 49mo	differences between groups: significant differences in GSC distribution (GSC 7: IGRT 58.6%, non-IGRT 44.2%; GSC >7: IGRT 11.3%, non-IGRT 28.4%); NCCN risk (more high-risk in non-IGRT group: 35.3% vs IGRT 18.8%)  toxicity outcomes - acute GI: no differences for grade $\geq 2$ (1.1% vs. 1.6%, p=0.30) - acute GU: more in non-IGRT group (18.4% vs. (26.8%, p=0.05) - 3-y grade $\geq 2$ urinary tox: IGRT 10.4% vs non-IGRT 20.0% (p=0.02) - 3-y grade $\geq 2$ rectal tox: IGRT 1.0% vs non-IGRT 1.6% (p=0.81)  oncological outcomes 3-y biochemical control: similar in low- and intermediate-risk groups, significant improvement in high-risk pat.s with IGRT (97% vs. non-IGRT 77.7%, p=0.05)	Studientyp - retrospective cohort analysis Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nein Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein/n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	2- (hohes Risiko systematischer Verzerrung und signifikantes Risiko, dass Beziehung nicht ursächlich)

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
<b>cohort analyses - comparison of IG-IMRT vs 3DCRT:</b>						
Zapatero A. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. Clin Transl Oncol 2017	n = 733 pat.s with T1c-T4 (NOMO) Pca - 3DCRT: n=438 (tx 1995-2007) -IG-IMRT: n=295 (tx 2007-2015)	IGRT: intra-prostate gold fiducial markers; dose-escalation 76-80Gy (38-40 fx)  concomittant ADT: 37% long-term, 15% short-term, 48% no ADT	retrospective cohort analysis all pat.s treated with RT >72Gy and minimum follow-up 24mo  median follow-up 3DCRT: 99.5mo median follow-up IMRT: 51.2mo	differences between groups: GSC ( $\leq 6$ : CRT 63% vs IMRT 48%; $\geq 8$ : CRT 7% vs IMRT 13%); T stage (T2: CRT 41% vs IMRT 54%; T3: CRT 29% vs IMRT 13%); median RT dose ( $\geq 78$ : CRT 72% vs IMRT 99%); mean bladder RT dose (CRT 38.1Gy vs IMRT 29.8Gy)  toxicity rates: acute grade $\geq 2$ GU: CRT 15.8% vs IMRT 13.2% late grade $\geq 2$ GU: CRT 12.8% vs IMRT 5.4% late grade $\geq 2$ hematuria: CRT 6.2% vs IMRT 1.4% urinary incontinence: CRT 6.8% vs IMRT 0.3% all comparisons significantly different (not detailed)	Studientyp - retrospective cohort analysis Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nein Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein/n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	2-  (hohes Risiko systematischer Verzerrung und signifikantes Risiko, dass Beziehung nicht ursächlich)
Wortel RC. Late side effects after image-guided intensity modulated radiotherapy compared to 3D-conformal radiotherapy for prostate cancer: results from two prospective cohorts.	n = 431 pat.s with T1b-T4 PCa - IG-IMRT: 242 (tx 2007-2010) - 3DCRT: 189 (tx 1997-2003)	78Gy (2Gy/fx)  concomittant ADT in 66% of IGRT group, in 21% of CRT group	retrospective cohort analysis IGRT cohort: standard arm of hypofractionation trial; all intermediate-to high-risk CRT cohort: high-dose arm of dose	differences between groups: distribution of T stage, GSC, risk category, concomittant ADT  toxicity outcomes 5-y cumulative incidence of grade $\geq 2$ GI: significantly lower for IG-IMRT vs 3DCRT	Studientyp - retrospective cohort analysis Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nein Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein/n.a. Statistische Methoden beschrieben? -	2-  (hohes Risiko systematischer Verzerrung und signifikantes Risiko, dass Beziehung nicht

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
Int J Radiat Oncol 2016			escalation trial; low-to high-risk (identical inclusion criteria)  median follow-up 3DCRT: 62mo median follow-up IMRT: 57mo	(24.9% vs. 37.6%; adjusted HR=0.59, p=0.005) - specific tox: significant differences for high stool frequency (HR=0.23, p<0.001) and proctitis (HR=0.37, p=0.047) 5-y cumulative incidence of grade ≥2 GU: IG-IMRT 46.2% vs 3DCRT 36.4% (adjusted HR=1.19, p=0.33, n.s.) 5-y cumulative incidence of grade ≥3 GU: IG-IMRT 11.7% vs 3DCRT 16.1% (adjusted HR=0.81, p=0.52, n.s.)	ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	ursächlich)
Sveistrup J. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. Radiat Oncol 2014	n = 503 high-risk PCa pat.s - 3CDRT: 115 pat.s (tx 2000-2005) - IG-IMRT: 388 pat.s (2005-2010)	3DCRT: 76Gy (fiducial markers in urethra and bladder) IG-IMRT: 78Gy (gold fiducial markers in prostate) ADT in all pat.s (3mo+2y)	retrospective cohort analysis comparison of historical cohorts  median follow-up 3DCRT: 8.2y median follow-up IG-IMRT: 3.5y	differences between groups: significantly more GSC 5-6 in 3DCRT cohort (44% vs 13% IG-IMRT), significantly more GSC 7 in IG-IMRT cohort (51% vs 22% 3DCRT)  toxicity outcomes: 2-y likelihood grade ≥2 GI toxicity: 3DCRT 57.3% vs 5.8% IG-IMRT (p<0.001) grade ≥2 GU toxicity: 3DCRT 41.8% vs 29.7% IG-IMRT (p=0.011)  oncologic outcomes: 3-y probability biochemical progression-free	Studientyp - retrospective cohort analysis Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nein Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein/n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja	2-  (hohes Risiko systematischer Verzerrung und signifikantes Risiko, dass Beziehung nicht ursächlich)

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
				survival: 3DCRT 86.0% vs IG-IMRT 90.3% (p=0.386)		

reference	population	intervention	study design	results	methodological validity (adapted from SIGN)	LoE
Fang P. A case-matched study of toxicity outcomes after proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. Cancer 2015;121(7):1118-27.	394 pat.s with localized PCa: proton tx n=181 IMRT n=213 n=94 matched pairs  study duration 2010-2012  median follow-up 47mo (5-65) [IMRT] / 29mo (5-50) [PBT]	79.2 Gy relative biologic effectiveness PBT or IMRT in 44 fractions  PBT: passive scatter technique	retrospective case-control study: case-matched on risk group, age prior GU/GI disorders  patient allocation based on assessment of oncologic and anatomic suitability for PBT, patient desire for PBT, machine availability, and insurance coverage  outcomes: GI, GU toxicity (CTCAE scores) weekly during tx, 1 mo after tx, then 3-6mo intervals pat.-reported function: IPSS, EPCICBS  statistician was blinded to toxicity outcomes during the matching process	acute toxicity: GI ≤ grade 2: 4.3% in PBT group vs. 13.8% in IMRT group p=0.03 (univariate analysis) GU ≤ grade 2: 21.3% in PBT group vs. 28.7% in IMRT group. p=0.21 (subgroup analysis: increased in pat.s receiving ADT) no acute grade 3 GI or GU toxicity  late toxicity: GI ≤ grade 2: 12.8% in PBT group vs. 10.8% in IMRT group GI grade 3: 2 cases of hematochezia in IMRT group GU ≤ grade 2: 12.8% in PBT group vs. 18.3% in IMRT group GU grade 3: 2 cases of urinary retention in PBT group  1-year and 2-year GI toxicity: GI: 9.7% / 13.7% in PBT group vs. 3.4% / 9.9% in IMRT group risk of late GI toxicity did not differ between groups (HR, 1.28; 95% CI, 0.55-2.99; p=0.57) in univariate analysis GU: 11.8% / 13.1% in PBT group vs. 11.1% / 12.4% in IMRT group	Studientyp Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - (ja) ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? n.a. / nein Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja  ITT-Analyse? - n.a. / nein  Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja	2(+)

reference	population	intervention	study design	results	methodological validity (adapted from SIGN)	LoE
				<p>risk of late GU toxicity did not differ between groups (HR, 0.81; 95% CI, 0.38-1.74; p=0.59)</p> <p>multivariable analysis: no statistically significant differences between IMRT and PBT</p> <p>conclusion: the risks of acute and late GI/GU toxicities did not differ significantly after adjustment for confounders and predictive factors.</p>		
Yu JB. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. J Natl Cancer Inst 2013;105(1):25-32.	<p>27,647 pat.s receiving RT as primary tx</p> <p>- PRT n=553 (2%)</p> <p>- IMRT 27,094 (98%)</p> <p>matched cohorts: 421 PRT vs. 842 IMRT (6mo toxicity) / 314 PRT vs. 628 IMRT (12mo toxicity)</p> <p>study duration / data from 2008-2009</p>	PRT or IMRT (doses not reported)	<p>retrospective health insurance data (Medicare) analysis</p> <p>toxicity analyses: matched cohorts (1 PRT vs 2 IMRT pat. with clinical and sociodemographic characteristics)</p> <p>outcomes: complication between 0-6mo or 0-12mo after start of treatment, identified via codes for potential treatment-related toxicity</p> <p>- genitourinary (infection, upper urinary tract dysfunction, urethral stricture/obstruction, incontinence, erectile dysfunction)</p> <p>- gastrointestinal (fistula, rectal repair, stenosis, bowel</p>	<p>differences in pat. cohort characteristics: PRT pat. significantly younger, more likely white, less comorbidity, ADT</p> <p>costs: median amount reimbursed by Medicare was \$32,428 (IQR = \$31,265-\$34,189) for PRT patients and \$18,575 (IQR = \$14,911-\$23,022) for the matched group of IMRT patients</p> <p>cumulative toxicity rates - 6mo</p> <p>- GU: PRT 5.9% vs. IMRT 9.5% (OR = 0.60, 95%CI = 0.38-0.96; p=0.03)</p> <p>- GI: PRT 2.9% vs. IMRT 3.6% (OR = 0.84, 95%CI = 0.42-1.66; p=0.61)</p> <p>- other: PRT &lt;2.6% vs. IMRT 2.5% (OR = 0.69, 95%CI = 0.29-1.66; p=0.41)</p> <p>cumulative toxicity rates - 12mo</p> <p>- GU: PRT 18.8% vs. IMRT 17.5% (OR = 1.08, 95%CI = 0.76-1.54; p=0.66)</p> <p>- GI: PRT 9.9% vs. IMRT 10.2% (OR = 0.97,</p>	<p>Studientyp</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja</p> <p>ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a./nein</p> <p>Statistische Methoden beschrieben? - ja</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja</p> <p>ITT-Analyse? - n.a./nein</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja</p>	2+

reference	population	intervention	study design	results	methodological validity (adapted from SIGN)	LoE
			resection, other) - other toxicity (local musculoskeletal damage, red blood cell transfusion, systemic derangements, infection, nerve injury, and fractures)	95%CI = 0.61-1.53; p=0.89) - other: PRT 4.5% vs. IMRT 5.6% (OR = 0.78, 95%CI = 0.41-1.50; p=0.46)  authors' conclusion: Although PRT is substantially more costly than IMRT, there was no difference in toxicity in a comprehensive cohort of Medicare beneficiaries with prostate cancer at 12 months post-treatment.		
Sheets NC. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. JAMA 2012;307(15):1611-20.	pat.s with nonmetastatic Pca, RT as primary treatment: n=15,963 - PRT, IMRT after propensity matching n=684  study duration / data from 2000-2009 (propensity-adjusted / matched: 2002-2007)	PRT or IMRT (doses not reported)  (IMRT vs. CRT analyses not summarized here)	retrospective secondary data analysis (SEER -Surveillance Epidemiology, and End Results -Medicare linked database)  median follow-up: IMRT 46mo, PRT 50mo  outcomes: GI and GU morbidity rates; erectile dysfunction; hip fractures; additional cancer therapy	differences in baseline characteristics: no differences except for slightly less frequent anticoagulation use (p=0.04) in PRT cohort  efficacy (indirect): rates of additional cancer therapy not different between cohorts (rate ratio 1.26; 95%CI 0.86-1.84)  toxicity outcomes (calculated per 100 person-years; rates): - PRT pat. were more likely to receive a diagnosis of GI morbidity (rate ratio 0.66; 95%CI 0.55-0.79) and undergo GI procedures (rate ratio 0.82; 95%CI 0.70-0.97) - no significant differences in urinary nonincontinence (diagnosis rate ratio 1.25; 95%CI 0.99-1.58) or incontinence diagnoses or procedures (diagnosis rate ratio 0.96; 95%CI 0.70-1.32), erectile dysfunction (diagnosis rate ratio 0.89; 95%CI 0.70-1.12),	Studientyp Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a./nein Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja  ITT-Analyse? - n.a./nein  Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja	2+



reference	population	intervention	study design	results	methodological validity (adapted from SIGN)	LoE
				or hip fractures  authors' conclusions: Among patients with nonmetastatic prostate cancer, IMRT compared with PRT was associated with less GI morbidity.		
Kim S. Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer. Eur Urol 2011;60(5):908-16.	pat.s diagnosed with T1-T2 clinically localized prostate cancer, n=28,088 treated with RT - PRT n=337 - IMRT n=4,645 - 3DCRT n=11,770  study duration / data from 1992-2005	PRT or IMRT (doses not reported)  (conservative tx vs. RT analyses not summarized here)	retrospective secondary data analysis (SEER -Surveillance Epidemiology, and End Results -Medicare linked database)  outcomes: cumulative incidence of any GI toxicity	GI toxicity (per 1000 person years): PRT 20.1, IMRT 8.9, 3DCRT 9.3 most common late GI toxicities: GI bleeding/ulceration  4y-GI toxicity rates: PRT 8.5%, IMRT 3.3%, 3DCRT 4.8%  GI toxicity hazard ratios: PRT vs. IMRT HR: 3.32; 95%CI 2.12-5.20 PRT vs. 3DCRT HR: 2.13; 95%CI 1.45-3.13  authors' conclusions: Patients treated with radiation therapy are more likely to have procedural interventions for GI toxicities than patients with conservative management, and the elevated risk persists beyond 5 yr.	Studientyp Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a./nein Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja  ITT-Analyse? - n.a./nein  Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja	2-

## 6.2.6. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Copperberg et al. 2010 [247], Prospektive Kohortenstudie, multizentrisch (CaPSURE)	n = 7538, 1987-2007, 26% mit Behandlung vor 1997, 10% vor 1995, Einschlusskriterium : <T3aN0M0, Angaben zu CCS und OS	RPE +/- HT  Follow-Up : mind. 6 Monate, 3,9 bis 4,5 Jahre in den Behandlungsgruppen	RT+/- HT  HT	prostatakrebspezifische Mortalität (primärer Endpunkt)  Gesamtüberleben	1a) für Vergleich RPE vs. RT adjustiert nach Alter und Risikoprofil (Kattan-Score) : Hazard Ratio 2,21 (95% KI 1,50-3,24), p<0,001 ;  1b) für Vergleich RPE vs. HT adjustiert nach Alter und Risikoprofil (Kattan-Score) : Hazard Ratio 3,22 (95% KI 2,16-4,81), p<0,001 ;  1c) für Vergleich RT vs. HT adjustiert nach Alter und Risikoprofil (Kattan-Score) : Hazard Ratio 1,45 (95% KI 1,02-2,07), p= k.A.;  2a) für Vergleich RPE vs. RT adjustiert nach Alter, Risikoprofil (Kattan-Score) und Komorbiditäten (Charlson-Index) : Hazard Ratio 1,59 (95% KI 1,33-1,90), p<0,001 ;  2b) für Vergleich RPE vs. HT adjustiert nach Alter, Risikoprofil (Kattan-Score) und Komorbiditäten (Charlson-Index) : Hazard	prostatakrebspezifische Mortalität in der gesamten Kohorte : 226 (3%), Gesamtsterblichkeit : 1293 (17,2%)  Risikostratifizierung anhand von Kattan- und CAPRA-Score und Alter.  Sensitivitätsanalysen bzgl. Risikoscore, modernere Therapiemöglichkeiten, adjuvante RT ohne Hinweise auf relevanten Effektunterschied.  Therapiegruppen zeigen signifikante Unterschiede in allen Vergleichen bzgl. soziodemografischer und klinischer Vergleiche.  Endpunkterhebung anhand des Totenscheins  Keine Angaben zur Anzahl der Personen, die nicht am Register	2-

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					Ratio 2,23 (95% KI 1,89-2,75), $p < 0,001$ ; 2c) für Vergleich RT vs. HT adjustiert nach Alter, Risikoprofil (Kattan-Score) und Komorbiditäten (Charlson-Index) : Hazard Ratio 1,43 (95% KI 1,21-1,69), $p = \text{k.A.}$ ;	teilgenommen haben (Repräsentativität) und loss to follow up  Daten aus US-amerikanischer ambulanter Versorgung  Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen  Datenbank enthält keine Angaben zu Art und Zeitpunkt der Salvage Therapie)  Keine Angaben zu Schadensendpunkten	
Abdollah et al. 2011 [248], Prospektive Kohortenanalyse (SEER-Datenbank),	n = 404604, Pat. mit lokal begrenztem PCa, Alter : 30-95 und histologischem Befund (Gleason Score), 81% weiße Amerikaner	RPE  Auswertung für 10 Jahres Follow-up	RT, Beobachtung	1.) prostatakrebspezifische Mortalität  2.) Sterblichkeit wegen anderer Ursache	1a) RPE gegenüber Beobachtung : signifikant geringer in 3 Altersgruppen ( $\leq 59$ Jahre 5,8 vs. 21,5 ; 60-69 Jahre 7,2 vs. 21,9 ; 70-79 Jahre 12,2 vs 19,8), nicht signifikant bei Altersgruppe 80  1b) RPE gegenüber RT : signifikant geringer in 2 Altersgruppen ( $\leq 59$ Jahre 5,8 vs. 9,9 ; 60-69 Jahre 7,2 vs. 11,3) signifikant höher in einer Altersgruppe (80 Jahre 21,1 vs 13,2), nicht signifikant bei Altersgruppe 70-79	Insgesamt hohes Verzerrungsrisiko  Stratifizierung nach Behandlung, Altersgruppen und zwei Risikogruppen (high risk = T2c oder Gleason 8-10, low to intermediate = alle anderen). Hohe PSA Werte werden nicht als	2-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
multizentrisch					<p>1c) RT gegenüber Beobachtung : signifikant geringer in allen Altersgruppen (<math>\leq</math> 59 Jahre 9,9 vs. 21,5 ; 60-69 Jahre 11,3 vs. 21,9 ; 70-79 Jahre 10,9 vs 19,8 ; 80 Jahre 13,2 vs. 18,5),</p> <p>2a) RPE gegenüber Beobachtung : signifikant geringer in allen Altersgruppen (<math>\leq</math> 59 Jahre 8,7 vs. 18,9; 60-69 Jahre 16,1 vs. 33,6 ; 70-79 Jahre 31,0 vs 50,6 ; 80 Jahre 57,1 vs. 68,9)</p> <p>2b) RPE gegenüber RT : signifikant geringer in allen Altersgruppen (<math>\leq</math> 59 Jahre 8,7 vs. 15,4 ; 60-69 Jahre 16,1 vs. 26,0 ; 70-79 Jahre 31,0 vs. 38,4 ; 80 Jahre 57,1 vs 55,5</p>	<p>Risikomarker berücksichtigt.</p> <p>Signifikante Differenzen bei den Behandlungsgruppen bzgl. Alter, Tumorgrad, Follow-up, Jahr der Diagnose, Tumorstadium, Risikogruppe und Ethnie</p> <p>Validität der Risikostatifizierung fragwürdig, da Risikostratifizierung (2 Gruppen) keine Unterschiede der Behandlungsoptionen bzgl. der Riskikogruppen zeigt</p> <p>Komorbiditäten und Salvage Therapien als Confounder nicht direkt berücksichtigt, keine Angaben zur Endpunkterhebung, Keine Unterscheidung zwischen AS und WW in Beobachtungsgruppe, Turmostadien in</p>	

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
						<p>Datenbank sind pathologische Befunde, In RPE Gruppe werden Pat. mit understaging in lokal begrenzte Gruppe verschoben und hier nicht ausgewertet, Nachteilig für EBRT Gruppe</p> <p>Keine Angaben zu Schadensendpunkten</p> <p>Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen</p>	
Arcangeli et al. 2009 [249], retrospektive Kohortenanalyse, monozentrisch (Italien)	n = 284 (162 mit EBRT, 122 RPE), konsekutiv rekrutiert, klinisch lokal begrenzte Tumore, NOM0, high risk nach NCCCN (Gleason $\geq$ 8, PSA $\geq$ 20ng/ml, T $\geq$ 3 oder zwei von drei Faktoren (Gleason 7, PSA 11-20, T2c),	EBRT mit 9 Monaten HT (neoadjuvant, adjuvant), 80 Gy normal fraktioniert der hypofraktioniert ; Follow up : 38,6	RPE mit Lymphadenektomie, bei 83 von 122 Patienten mit adjuvanter RT ; Follow up : 33,8	1. PSA-Rezidiv Bei RPE (PSA > 0,2 ng/ml ; bei EBRT PSA nadir+2 oder 3x konsekutiv über nadir oder 0,2 ng/ml 2. Nebenwirkungen	1.) PSA Rezidiv nach 3 Jahren : 86,8% (EBRT) vs. 69,8% (RPE) ; Hazard Ratio 2,45 (95% KI 1,4-4,1), p<0,001 Keine signifikanten Unterschiede zwischen EBRT und RPE, wenn Gruppe mit RPE+adjuvante EBRT ausgeschlossen wird. In Gruppe mit PSA >20 ng/ml oder Gleason $\geq$ 8 Vorteil für EBRT vs. RPE (64,2% vs. 82,7%) 2.)	Insgesamt hohes Verzerrungsrisiko Signifikante Differenzen bei den Behandlungsgruppen bzgl. Alter, Tumorstadium, Gleason und PSA Kurzes Follow-up (3 Jahre) Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen	2-

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	EBRT Kohorte waren Teilnehmer eines RCT zu Hypofraktionierung				Bei RPE : Inkontinenz = 23 Pat. (19%), Anastomotic stenosis = 1 (1%)  Bei EBRT : Grade 4 = 2 von 162	Keine Angaben zur Anzahl der Personen, die nicht teilgenommen haben (Repräsentativität) und zu loss to follow up	
Takizawa et al. 2009 [250], Retrospektive Kohortenanalyse, monozentrisch (Japan)	n = 162 (davon 86 mit RPE und 76 mit EBRT), konsekutiv rekrutiert (1998-2004), Risikostartifizierung nach NCCN (low risk = T1/T2b, PSA ≤ 10, Gleason ≤ 6 ; intermediate risk = T2c, PSA > 10 und ≤ 20, Gleason = 7 ; high risk = T3, PSA >20ng/ml oder Gleason 8-10,	EBRT (3D konformal, 70-71 Gy)  3,9 Jahre Follow up	RPE, bei 36 Pat. mit neoadjuvanter Kurzzeit-HT  5 Jahre Follow up	1.) 5 Jahre PSA-Rezidiv (primärer Endpunkt)  bei RP = 2x PSA ≥ 0,2 ng/ml  bei EBRT 3x PSA Anstieg (konsekutiv) nach Nadir  2.) HRQoL (SF37 und UCLA PCI)	1.)  keine signifikanten Unterschiede zwischen EBRT und RPE  Signifikanter Vorteil für RPE in high risk Gruppe (PSA freies Überleben 54% vs. 19%)  2.)  SF 36 : kein signifikanter Unterschied nach Risikostratifizierung  UCLA PCI : signifikant schlechtere Werte bzgl. Blasenfunktion, Blasenstörung und sexuellen Störungen unter RPE ohne Risikostratifizierung.  Nach Risikostratifizierung : bessere Werte bzgl. sexueller Funktion unter RPE bie High risk aber schlechtere Werte bei low und intermediate risk.	Insgesamt hohes Verzerrungsrisiko  Signifikante Differenzen bei den Behandlungsgruppen bzgl. Alter, Tumorgrad, PSA und Risikogruppe. In Low und intermediate risk-Gruppen auch bzgl. (neo)adjuvanter Therapien  Geringe Fallzahl, nur 61 Pat. (24 RP, 37 EBRT) in High-Risk Gruppe  Behandlungsgruppen mit unterschiedlichem Follow up  Komorbiditäten und Salvage Therapien als Confounder nicht direkt berücksichtigt, keine	2-

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
						Keine Angaben zu weiteren Schadensendpunkten Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen	
Zhou et al. 2009, [251], retrospektive Kohortenanalyse, multizentrisch (Ohio, USA)	Pat. mit Therapie innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose, n =10179 davon 8255 mit lokal begrenzt NOMO, (889 mit RPE, 783 mit EBRT, 595 mit BT, 2049 mit HT, 181 mit RPE+EBRT/HT, 756 mit BT+EBRT/HT, 1286 EBRT+HT, 1716 AS/WW), (1999-2001),	EBRT, RPE, BT, NT, HT	EBRT, RPE, BT, NT, HT	1.) prostatakrebspezifische Mortalität (für Pat mit lokal begrenztem PCa)  2.) Gesamtsterblichkeit	1.) Für Pat mit lokal begrenztem PCa) :  Mit Monotherapie : signifikante Unterschiede im Vergleich zu AS/WW bei Monotherapien mit RPE, BT und HT, jedoch nicht bei EBRT  Mit Kombinationstherapie: signifikante Unterschiede im Vergleich zu AS/WW bei Monotherapien mit RPE, BT und HT, jedoch nicht bei EBRT  2.) Für Pat mit metastasiertem PCa) :  Mit Monotherapie : signifikante Unterschiede im Vergleich zu AS/WW bei RPE, BT und HT und EBRT  Mit Kombinationstherapien : signifikante Unterschiede im Vergleich zu AS/WW bei RPE, BT und HT und EBRT	Insgesamt hohes Verzerrungsrisiko  Keine Angaben zu klinischen oder soziodemografischen Unterschieden bei den Therapiegruppen, keine Daten zu PSA berücksichtigt.  Stratifizierung nach Alter, Ethnie, Tumorstadium und Gleason. Strata des Tumorstadiums nicht T-Stadien, sondern nach lokal, regional oder distant.  Keine Angaben zu Schadensendpunkten	2-

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
						Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen	
Goldner et al. 2009 [263], retrospektive Registerauswertung, als Fallserie gewertet. Multizentrisch (Dt. Ö.)	N = 399 (82%) von 486 registrierten Pat., T1-T3Nx0Mx0, PSA < 50 ng/ml, Dosis 70-74 Gy (1999-2002 rekrutiert)  51 Pat. loss to follow up, 4 beenden nicht RT wegen anderer Erkrankung, 32 erfüllen nicht die Einschlusskriterien (Dosis, N1, M1, PSA > 50)	RT (3D konformal) + neoadjuvante Hormontherapie bei intermediate (PSA 10-20, T<cT2b, Gleason > 6 und >cT2a) und high risk (PSA > 20, cT3).  Bei intermediate und high risk Bestrahlung der Samenblase/Bläschendrüse  low und intermediate risk = 70 Gy (316 Pat.); high risk = 74 Gy (83 Pat.) (2 Gy per Fraktion)  Follow-up : Median 65 Monate	Keine (Vergleich der unterschiedlichen Dosierungen von low/intermediate risk und high risk)	1.) späte gastrointestinale und urogenitale Nebenwirkungen ≥ 2 (nach EORTC/RTOG-Score)  2.) bPFS (nach ASTRO und Phoenix, wenn HT nach EBRT)  3.) OS  4.) CSS	1.) 5-Jahresraten gastrointestinale Nebenwirkungen (70 Gy vs. 74 Gy) : 28% vs. 30%, n.s.  Absolute Zahlen : Grade 1 : 15% vs. 17% ; Grade 2 : 22% vs. 24% ; Grade 3 : 2% vs. 1%  5-Jahresraten urogenitale Nebenwirkungen (70 Gy vs. 74 Gy) : 19% vs. 34%, n.s. (aber p = 0,06)  Absolute Zahlen : Grade 1 : 32% vs. 28% ; Grade 2 : 15% vs. 20% ; Grade 3 : 2% vs. 4%  2.) 5 Jahres bPFS : für low risk 74% (ASTRO), 81% (Pheonix), für intermediate risk 66% (ASTRO), 80% (Pheonix), für high risk 50% (ASTRO), 60% Pheonix.  3.) für Gesamtpopulation : nach Median 42 Monaten = 88%  4.) für Gesamtpopulation : nach Median 42 Monaten = 99%	Auch in low risk Gruppe erhalten 74 % HT, 7-10% mit HT ≥ 12 Monate.  Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen	3



Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-niveau SIGN
Goldner et al. 2009 [264], retrospektive Registerauswertung, als Kohortenstudie mit historischem Vergleich gewertet Monozentrisch (Ö.)	N = 398, T1-T3Nx0Mx0, PSA < 50 ng/ml, Dosis 66, 70, 74 Gy (1994-2006 rekrutiert)  Risikogruppen : low risk : T1-2a+PSA ≤ 10 ng/ml + Gleason < 6 ; intermediate : PSA 10-20, T<cT2b, Gleason > 6 und >cT2a ; high risk (PSA > 20, cT3).	EBRT (3D konformal) + neoadjuvante Hormontherapie Bei intermediate und high risk Bestrahlung der Samenblase/Bläschendrüse  low und intermediate risk = 70 Gy (316 Pat.); high risk = 74 Gy (83 Pat.) (2 Gy per Fraktion)  Follow-up : Median 64 Monate  Dosen : 1994-1998 alle mit 66 Gy ; 1998-2003 low/intermediate 70 Gy und high risk mit 74 Gy, ab 2003 alle mit 74 Gy, Bei 66 Gy 15-20 mm Sicherheitsabstand, bei 70 und 74	Vergleich zwischen unterschiedlichen Dosierungen 66 Gy (n = 117), 70 Gy (n = 165), 74 Gy (n = 116)	1.) späte gastrointestinale und urogenitale Nebenwirkungen ≥ 2 (nach EORTC/ RTOG-Score  2.) bPFS (nach ASTRO und Phoenix, wenn HT nach EBRT)	1.) 5-Jahresraten gastrointestinale Nebenwirkungen (66 Gy vs. 70 Gy vs. 74 Gy) : 18% vs. 20% vs. 27%, n.s.  Absolute Zahlen : Grade 1 : 21% vs. 16% vs. 18% ; Grade 2 : 15% vs. 16% vs. 16% ; Grade 3 : 1% vs. 3% vs. 0%  5-Jahresraten urogenitale Nebenwirkungen (66 Gy vs. 70 Gy vs. 74 Gy) : 16% vs. 24% vs. 28%, n.s.  Absolute Zahlen : Grade 1 : 30% vs. 32% vs. 23 ; Grade 2 : 11% vs. 21% vs. 12% ; Grade 3 : 3% vs. 1% vs. 7%  2.) signifikante Verringerung bei low risk 70 Gy vs. 66 Gy und bei intermediate risk bei 70 Gy vs. 66 Gy und 70 Gy vs 74 Gy  5 Jahres bPFS (ASTRO) : für low risk mit 66 Gy 40%, 70 Gy 78%, 74 Gy 73% ; für intermediate risk 66 Gy 41%, 70 Gy 55%, 74 Gy 85%, für high risk 66 Gy 30%, 70 Gy 53%, 74 Gy 52%,	Historischer Vergleich lässt klare Rückschlüsse nicht zu. Teilweise inkonsistente Ergebnisse bei Toxizitäten (deutlich mehr urogenitale Grad 3 Ereignisse bei gleichzeitig deutlich weniger Grad 2 Ereignissen)  Keine Angaben zu loss to follow up, ausgeschlossenen Patienten, multiplen Testen  Keine klinischen und soziodemografischen Parameter dokumentiert und berücksichtigt.	3

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
		Gy 5-10 mm					
Arcangeli et al. 2009, [249] Arcangeli et al. 2011, [265] RCT, monozentrisch	N = 168, Alter ≤ 80, high risk (PSA > 20 ; Gleason 8-10 oder T2c+PSA 10-20, T2c+Gleason 7, PSA 10-20+Gleason 7) NOMO, PSA < 100 ng/ml, WHO performance status ≤ 2, keine Infrktionen oder psychische Erkrankungen	EBRT (3D-CRT) nach 9 Monaten HT  62 Gy/20 Fraktionen/5 Wochen  Follow-up : 32 Monate	EBRT (3D-CRT) nach 9 Monaten HT  80 Gy/40 Fraktionen/8 Wochen  Follow-up : 35 Monate	1.) Spättoxizität, Primärer Endpunkt (≥Grad 2 gastrointestinal, urogenital)  2.) bPFS (3-4 Jahre)  3.) Akuttoxizität (≥Grad 2 gastrointestinal, urogenital)	1. ) gastrointestinal : 17% (Hypo) vs. 14%, n.s. urogenital : 16% (Hypo) vs. 11%, n.s.  2.) 87% (Hypo) vs. 79%, p = 0,035 (3 Jahre) ; 82% (Hypo) vs. 60%, p = 0,004 (3 Jahre)  3.) 47% (Hypo) vs. 40 %, n.s.	Kein Pat. loss to follow-up  Kein Hinweis dass Effekt durch Unterschiede bei HT beeinflusst wurde  Hinweis auf ausgeprägteren Effekt bei Hochrisiko (PSA > 20 oder Gleason >7)  Keine Konfidenzintervalle für bPFS-Werte angeben  Anzahl der Pat. mit PSA-Rezidiv nicht signifikant höher.  Akuttoxizitäten treten unter Hypofraktion signifikant früher auf  Bzgl. Anzahl Grad 3 und 3 Spättoxizitäten bestehen Inkonsistenzen zwischen den zwei Publikation der Studie (keine Grad 4 vs. 1 Grad 4)	1+

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Al Mamgani et al. 2011, [266] Subgruppenanalyse aus RCT (als prospektive Kohorte gewertet)	N = 300 (von 404, die Fragebogen erhalten haben), 74 % Responder, Signifikant höherer Gleason-score bei Respondern vs. Nichtresponder	3D-CRT mit 78 Gy	3D-CRT mit 68 Gy	1.) Lebensqualität (SF 36) 2.) 3-Jahre Follow-up	1.) Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen. 2.) Signifikante Reduktion der Lebensqualität in beiden Therapiearmen im Zuge der Therapie. Klinisch relevante Reduktion (def. Als $\geq 10$ Punkte) im Vergleich zu QoL vor der Therapie in 78 Gy-Gruppe in zwei Dimensionen (role physical, physical functioning)	Subgruppe (monozentrisch) der CKTO 96-10 Studie  Reduktion des Signifikanzniveaus auf 0,01 wegen multiplen Testens (ohne Darlegung der Berechnung)	2+
Al Mamgani et al. 2010, [267] Subgruppenanalysen zu RCT (als RCT gewertet)	n=664 von 669 ges.  18 % low risk (T1-2 + Gleason $\leq 6$ + PSA $\leq 10$ ) 27% intermediate risk, 55% high risk (T3-4 oder Gleason 8-10 oder PSA > 20),	3DCRT 78 Gy  Follow-up = 70 Monate	3DCRT 68 Gy	Interaktion (Heterogenitätstest) zwischen Therapiearmen und:  1.) Risikogruppen (low/intermediate/high) bzgl. 6 Jahres FFF (PSA nadir+2)  2.) PSA-Werten  3.) Hormontherapie vs. keine Hormontherapie bei high risk	1.) keine signifikante Interaktion zwischen Risikogruppen und Therapiearmen 2.) signifikante Interaktion zwischen Ergebnissen der Therapiearme und PSA Werten <10 vs. > 10 und < 8 vs 8-18 vs.18 3.) keine signifikante Interaktion	Explorative Studie (hypothesengenerierend)  Längeres Follow-up (70 Monate) als in Publikation zum RCT (Peeters et al. 2006)  Komponenten des kombinierten Endpunkts nicht dargestellt.  Hinweis auf PSA als besseren Prognosefaktor  Keine Angaben zum Umgang mitmultiplen	1-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
						Testen	
Zeleftsky et al. 2010 [252],  Monozentrische retrospektive Kohortenstudie	N = 2380 (1318 mit RP, 1062 mit EBRT)  T1c-T3b	EBRT mit IMRT ( $\geq$ 81 Gy) +/- Salvage RP +/- HT neoadjuvant oder begleitend (56%), keine adjuvante HT bei high risk  Follow-up = 5 Jahre	RP +/- Salvage EBRT (6%) +/- HT (1%)  Mit Lymphadenektomie  Follow-up = 5,1 Jahre	1.) Überleben ohne Fernmetastasen (nach 8 Jahren)  2.) prostatakrebspezifische Mortalität	1.) 97% (RP) vs. 93% (EBRT), 21 Pat. vs. 48 Pat.  Low risk -1,9%, intermediate risk -3,3%, high risk 7,8 %  adjustiert nach Alter, Kattan Score und Behandlungsjahr : Hazard ratio 0,35 (95% KI 0,19-0,65), p<0,001 (auch bei Adjustierung nach NCCN Risikogruppen)  2.) Hazard ratio 0,32 (95% KI 0,13-0,80), p=0,015 ; Absolut 8 Pat. vs. 22	Insgesamt hohes Verzerrungsrisiko  Signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen bzgl soziodemographischer und klinischer Parameter (Alter, Gleason, PSA, Stadien, Behandlungszeit)  Männern $\geq$ 70 mit Komorbiditäten wurde EBRT empfohlen  Keine adjuvante HT bei high risk  Salvage-Therapie wesentlich früher in RP Gruppe (13 Monate nach Rezidiv vs. 69 Monate) ; keine wesentlich Änderung des Effektes nach Kontrolle der Salvagetherapien  Risikoadjustierung nach Kattan-Score und NCCN	2-

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse		Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
							Risikogruppen  Ergebnisse auch bei Verwendung von Competing-Risk-Regression-Analyse bestätigt  Keine Angaben zur Anzahl der Personen, die nicht am Register teilgenommen haben (Repräsentativität) und loss to follow up	
Kuban et al. , 2008, 2010 [268; 269]	n=301 (rekr. 1993-98) Med. Alter 69J. T1-3 (17% bzw. 23% T3) Low risk : 21% Inter. Risk : 46% High Risk :	70 Gy (n=150) Per 2 Gy Feldreduktion nach 46 Gy (4-Feld) Follow-up: 8,7 Jahre	78 Gy (n=158) Per 2Gy 3DCRT 6-Feld-Boost nach 46 Gy	FFF (BF nadir+2)+CF nach 8J.  CF, [OS]  [FDM]  CSS	78Gy  FFF Alle: 78%  Low Risk 88% Inter.Risk 86%  High Risk 63% PSA<10 78% PSA >10 78%	70Gy  59% p=0.004  70% p=0.042 (nicht mehr signifikant nach 10 Jahren follow-up) 76% p=0.36  n.s. 26% p=0.004	2 Updates von Pollack RCT v.2002 ,  Einteilung in Risikogruppen 2002 nicht berichtet.  Studie für 15% Unterschied in FFF gepowert, nicht für OS.  Insgesamt 10 Patienten nach 10 Jahren an Pca gestorben  Subgruppenanalysen	1+

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention	Outcomes	Ergebnisse		Bemerkungen	Evidenz-niveau SIGN
	34%  (jew.gleichverteilt)				CF	66% p=0.237 39% p<0.001	zeigen Effekt der höheren Dosis auf PSA Rezidiv nur bei high risk oder PSA > 10,  keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen und zu Schadensendpunkten	
				Alle	93%			
				FDM				
				Alle	99%	85% p=0.014		
				DM absolut: 2		95% p=0.059		
				OS n.s.		8 (alle HighRisk)		
				GITox >2: 26%	13%	p = 0.013		
				GUTox>2 13%	8%	n.s.		
				CCS (10 Jahre)				
				High risk 4%	16%	p = 0,05		
				PSA < 10 ng/ml	15%	p = 0,03		
				2%				

AHT = adjuvante Hormontherapie ; bPFS = biochemical progression free survival ; cPFS = clinical progression-free survival, CSS = cancer specific survival ; EBRT = externen Strahlentherapie ;; HT = Hormontherapie; IMRT = intensity-modulated radiation therap ; MFS = metastasis free survival, OS = overall survival ; PCSM = prostate cancer specific mortality ; PCa = Prostatakarzinom ; PSA = prostataspezifisches Antigen; RPE = Radikale Prostatektomie ; RT = radiotherapy, 3D-CRT = 3-dimensional conformal therapy, HRQoL = health related quality of life, EORTC/RTOG = European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Radiation Therapy Oncology Group ; ASTRO = American Society of Therapeutic Radiation Oncology ;

## 6.2.7. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Beckendorf 2004 [270]	RCT (Feasibilit y-Publikatio n.)	306	Klinisch lokalisierte PCa, cT1-3; 12-13% T3	RT 80 Gy	RT 70 Gy	?	Tolerabilität, Dosen für PTV2, Akut-Toxizität	Alle bis auf einen Patienten im 80 Gy-Arm schlossen Therapie ab  Mediane PTV2 im 70Gy -Arm 69,5 Gy, im 80Gy-Arm 78,5 Gy  Kein signifikanter Unterschied in Akuttox und 2-Monats-Tox zwischen beiden Armen, einzige unabhängige Variable für Tox war CTV1 >100 cm <sup>3</sup>	--	1+
Bolla 2005 [271]	RCT	1.005	cT1-3 (17,2% T3)NOMO, minestens einen der Risikofak-toren für Rezidiv: Kapsel-durchbruch, R1/2, Samen-blasen-infiltration.	Konven-tionelle (2-dim) EBRT 60 Gy direkt (innerhalb 16 Wo) nach RPE (502 Pat.).	RPE allein (503 Pat.)	5 J	brFS, clinical progression-free survival, 5-year-risk of biochemical and clinical failure, overall survival.	<u>Biochemische oder klinische Progression</u>  RPE+EBRT 26.,1%. RPE 43,7%. ->Hazard ratio 0,48 (98%CI 0,37-0,62).  klinische Progression oder Tod.  RPE+EBRT 14,9%. RPE 22,5%.  -> Hazard ratio 0,61 (98%CI 0,43-0,87).  <u>5-Jahres-brFS</u>  RPE+EBRT 74,0% (98%CI 68,7-79,3).	--	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<p>RPE 52,6% (98%CI 46,6-58,5).</p> <p><u>5-Jahres-Risiko biochem. failure</u></p> <p>RPE+EBRT 21,4% (98%CI 16,4-26,3)</p> <p>RPE 44,2% (98%CI 38,3-50,0).</p> <p><u>5-Jahres-Risiko klin. Rückfall</u></p> <p>RPE+EBRT 8,8% (98%CI 5,4-12,2).</p> <p>RPE 19,0% (98%CI 14,5-23,6).</p> <p>Overall survival in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.</p> <p>Grad 3-Toxizitäten in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.</p>		
Dearnaley 2007 [272]	RCT	843 rekr. 1/98-12/02	CT1b-cT3b, (17,5% T3), alle mit neoadjuvante r HT 3-6 Mo vor RT und bis zu Beendigung der RT, low risk und intermedi-ate	3DCRT 64 Gy in 32 fractions (n=421)	3DCRT 74 Gy in 37 fractions (n=422)	5 J	BF, Freedom from local progression, MFS, OS (alle primäre Endpunkte)	<p><u>BF free:</u></p> <p>Hazard Ratio 0,67(0,53-0,85)*.</p> <p>P&lt;0,007.</p> <p>64 Gy: 60%; 74 Gy 71%.</p> <p><u>clinical progression free:</u></p> <p>HR 0,69 (0,47-1,02)*</p> <p>p=0,064 - nicht significant.</p> <p><u>Local control:</u></p>	<p>Hazard Ratios beziehen sich alle auf die Gruppe mit 74 Gy!</p> <p>Fallzahl wurde aufgrund guter Rekrutierung von n=450 auf über 800 aufgestockt!</p>	1+



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			risk (cave: nicht nach der üblichen Einteilung!)	spread) +0,5-1,0 treat- ment- planning/ delivery			Tox	<p>HR 0,65 (0,36-1,18)+ p=0,12 – nicht significant.</p> <p><u>Metastasis-free survival:</u> HR 0,74 (0,47-1,18)* p=0,21 nicht significant OS = not done.</p> <p><u>Late bowel Tox (RTOG &gt;/=2):</u> HR 1,47 (1,12-1,92)* p=signifikant, nicht angegeben. 64Gy= 24% 74Gy= 33%.</p> <p>Differenz in kumulativer Gesamtinzidenz von Bowel Tox &gt;/=2 gesamt (90 bei 64Gy und 124 bei 74 Gy ) v.a. aufgrund von Proktitis.</p> <p><u>Rectal Tox (LENT/SOM):</u> HR 1,44 (1,16-1,80)* Signifikant, p=n.a. Tenesmes</p> <p>64 Gy : n=85</p> <p>74 Gy : n=123</p> <p>Objective Bleeding :</p> <p>64 Gy n=157</p> <p>74 Gy n=239</p>	Gute Power.	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Subjective mucosal loss : 64 Gy n=38 74 Gy n=62 n. <u>Late genitourinary Tox (RTOG):</u> HR 1,36 (0,90-2,06) p=0,14 n.s. 64 Gy 8% 74 Gy 11% v.a. Urethrastrikturen unterschiedlich (3 versus 20 !) Sexual dysfunction : Keine konsistente Diff. *95%-Confidence-Interval.		
Kuban, 2008 [268]	RCT	n=301 (rekr. 1993-98)	Med. Alter 69J. T1-3 (17% bzw. 23% T3) Low risk : 21% Inter. Risk :	70 Gy (n=150) Per 2 Gy Feldreduktion nach 46 Gy (4-Feld)	78 Gy (n=158) Per 2Gy 3DCRT 6-Feld-Boost nach	8,7 J	FFF (BF +CF) nach 8J. CF, [OS] [FDM]	78Gy 70Gy FFF Alle: 78% 59% p=0.004 Low Risk 88% 70% p=0.042 Inter.Risk 86% 76% p=0.36	Update von Pollack RCT v.2002 , Einteilung in Risikogruppen 2002 nicht berichtet. Studie für 15% Unterschied in FFF	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			46% High Risk : 34%  (jew.gleichverteilt)		46 Gy			<p>n.s.</p> <p>High Risk 63% 26% p=0.004 PSA&lt;10 78% 66% p=0.237 PSA &gt;10 78% 39% p&lt;0.001</p> <p><u>CF</u></p> <p>Alle 93% 85% p=0.014 <u>FDM</u> Alle 99% 95% p=0.059</p> <p><u>DM</u> absolut: 2 8 (alle HighRisk)</p> <p>OS n.s.</p> <p><u>GITox</u> &gt;2: 26% 13% p = 0.013 <u>GUTox</u>&gt;2 13% 8% n.s.</p>	gepowert, nicht für OS.	
Lukka 2005 [273]	RCT  (Inferioritätsstudie: Standard versus niedrigere hypofraktio-	936	cT1-2	Hypofraktionierte EBRT: 52,5 Gy in 20 2,625-Gy-Fraktionen über 28 Tage (466 Pat.).	EBRT: 66 Gy in 33 2-Gy-Fraktionen über 45 Tage.  (Standard).	Median 5,7 J	BCF,  Prostata-Biopsie 2 J nach Therapie  [OS]  Tox	<p>5-Jahres-BCF-Rate 59,95% (nicht hypofraktioniert) vs. 52,95% (hypofraktioniert) d.h. niedrigeres Regime ist 7% schlechter (CI).</p> <p>Hazard Ratio 1,18 (95%CI 0,99-1,41).</p> <p>overall survival und 2-Jahres-Biopsie ohne signifikante Differenzen.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren: „ ..we cannot</p>	Lt. Kupelian 2004 ist auch die nicht hypofraktionierte Dosis von 66 Gy bereits unterdosierte.	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
	nierte Dosis mit einer Toleranz von -7,5% BF.							exclude the possibility that the short arm may be worse than the long arm in terms of 5-year biochemical failure.“		
Peeters, 2006 [274]	RCT, multi-zentr-isch	n=664 von 669 ges.	cT1 b-2 (64%) cT3-4 (36%), 20,5% mit HT	3DCRT 78 Gy	3DCRT 68 Gy	Median 51 Mo	FFF. FFCF, OS, Toxicity	<p><u>1. FFF</u> 78Gy = 64% 68 Gy = 54% p=0.02 (sign.)</p> <p><u>2. FFCF</u> no sign. diff.</p> <p><u>3. OS</u> no sign diff.</p> <p><u>4. late genitourinary Tox.</u> (&gt; /= G2 nach RTOG/EORTC) no sign. diff.</p> <p><u>5. late gastrointestinal Tox.</u> (&gt; /= G2 nach RTOG/EORTC) with 78 Gy slightly higher no sign. diff.</p>	Signifikant bessere Gesamt-rezidivfreiheit resultiert aus Unterschied bei biochemischer Rezidivfreiheit.	1+
Peeters, 2006 [275]	RCT, multi-zentr-isch	n=641 von 669 ges.	<u>Weiter-gehende Toxizitäts-analyse aus 2006a</u> (Dosispa-	3DCRT 78 Gy	3DCRT 68 Gy	Median 51 Mo	a. Analincontinence.  b. Stool frequency.	Anale dosimetrische Variablen waren assoziiert mit Inkontinenz.  Und schwach mit Gebrauch von Steroiden.  Blutung und Stuhlfrequenz war mit	Autorenfolgerung: Um Risiko später GI-Komplikationen zu evalu-ieren, soll auch die Dosis der Analwand	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Parameter Anorektal, Anal- und Rektalwand und Korrelation zu Komplikation betreffend)  TROG/EORTC-Analyse siehe 2006a.				c.Proctitis requiring steroids.  d.pain, cramps or tenesmus.	anorektalen Dosisparametern assoziiert.  Schmerzen, Krämpfe oder Tenesmen zeigten keinen Volumeneffekt.	berücksichtigt werden.	
Zietman, 2005 [276]	RCT	393 (rekr. 1/96-12/99)	cT1b-cT2b, PSA < 15 ng/ml.	3DCRT  50,4Gy +  Protonen-boost  19,8 GyE  = 70,2 Gy	3DCRT  50,4Gy +  Protonen-boost  28,8 GyE  = 79,2 Gy	Med. 5.5 J	BF (bio-chemical failure)	Ohne BF-Failure (5 J)  70,2 Gy: 61,4% (54,6-68,3)  79,2 Gy: 80,4% (74,7-86,1)  risk reduction in low risk and higher risk groups (51% p < 0,001 und 44% p=0,03)  Keine wes. Unterschied in Akut - /Spättoxizität.  Frühe GU und GI  70,2 Gy: 1% 79 Gy: 2%  Späte GU und GI 70,2% 2%	Intervention mit Protonenboost!  Toxizitäten sind vermutlich aufgrund der hochpräzisen Protonen geringer als bei 3DCRT Dosisescalation?	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								79 Gy 1%		
D'Amico 2007 [277]	Kohorte (prospektiv?)	948	Klinisch lokalisierte PCa, 660 für RPE, 288 für RT; cT1-3; 4% T3 in RT-Gruppe, 0% T3 in RPE-Gruppe.	3DCRT (70,2 Gy) oder RPE.	Unterschiedliche prätherapeutische Risikofaktoren: PSA>10 ng/ml, Gleason >=7, cT>=2b, PSA-Anstieg > 2ng/ml/J	Median 5,4 J für RPE und 4,0 Jahre für RT.	PCSM	<p>Kontinuierlicher Anstieg des Risikos für PCSM mit der Zahl der prätherapeutischen Risikofaktoren.</p> <p>Prätherapeutischer PSA-Anstieg als einzelner Risikofaktor geht mit deutlich höherem PCSM-Risiko einher als jeder andere Risikofaktor. nach RPE HR 7,3 (95%CI 1,0-59).</p> <p>nach RT HR 12,1 (95%CI 1,4-105).</p> <p>Autoren schlagen daher PSA-Anstieg &gt;2mg/ml/J als separaten Hochrisikomarker vor.</p>	Unterschiedliche Risikoaufteilung in RPE- und RT-Gruppe, starke Schwankungen bei rel. Kleinen Patientenzahlen -> riesige 95%Cis.	
Kupelian 2004 [278]	Kohorte (prospektiv?)	2.991; EBRT<72 = 484 EBRT>72 = 301 PI = 950 COMB = 222	T1-2, z.T. unter neoadj. HT	EBRT >72 Gy	EBRT <72 Gy PI (1.251 o. 103Pd mit 144 o. 136 Gy) COMB (1.251 o. 103Pd mit 144 o. 136 Gy + EBRT 41,4	Median 56 Mo	5- und 7-Jahres-bRFS, MVA für Stadium, Gleason, PSA, Intervention	<p><u>5-Jahres-bRFS</u></p> <p>RP: 81%</p> <p>EBRT&lt;72: 51%</p> <p>EBRT &gt;=72: 81%</p> <p>PI: 83%</p> <p>COMB: 77%</p> <p><u>7-Jahres-bRFS</u></p>	Zusammensetzung der Gruppen unterschiedlich bzgl. Alter, Rasse, Prognose-Parameter.  Cox-Regressionanalyse wurde gemacht, da die Einflussfaktoren jedoch nicht konstant sind, müssen die Er-	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
		Rp=1034			o. 45 Gy) RPE			RP: 76% EBRT<72: 47% EBRT >=72: 82% PI: 76% COMB: 77% ->EBRT<72 sign. schlechter, kein sign. Unterschied zwischen übrigen Therapieformen längeres bRFS (univariat) bei: niedrigerem Alter (<65J) niedrigerem Stadium (<cT2b) niedrigerem Gleason (<=6) niedrigerem PSA niedrigere Strahlendosis HT Therapie nach 1994 Nach Ausschluss von EBRT<72 ergab sich längeres bRFS in MVA bei:	gebnisse als nicht wirklich verlässlich gewertet werden.	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<p>Niedrigerem PSA</p> <p>Niedrigerem Gleason</p> <p>Höherem Therapiejahr</p> <p>HT in MAV kein unabhängiger Prognosefaktor, Therapiemodalität nur wenn EBRT&lt;72 in Analyse eingeschlossen.</p>		
Liu 2004 [279]	retrospektive Kohorte	1.192	cT1-4 (32% T3/4), z.T. unter neoadjuvanter oder adjuvanter HT	EBRT (konventionell oder 3D), mediane Dosis 66 Gy (50-72)	Einfluss von Risikoparametern auf GI- und GU-Tox	Median 49 Mo	Spät-GI- und GU-Tox, MVA für sehr viele Ausgangsparameter.	<p>Signifikanter Risikoparameter für späte GU-Tox Grad 2-3/3 : vorbestehende GU-Erkrankung, Z.n.n TUR, akute GI-Tox, akute GU-Tox.</p> <p>Signifikanter Risikoparameter für späte GI-Tox Grad 2-3/ 3:</p> <p>Vorbestehende GI-Erkrankung, Bluthochdruck, „pelvic field“-RT, akute GI-Tox, neoadj. HT &lt;2 Monate.</p>	Risiko, dass signifikante Assoziationen durch Zufall entstanden sind, ist hoch, da sehr viele statistische Tests durchgeführt wurden.	2-
Nguyen, 2005 [280]	retrospektive Kohorte	460	cT1c-T2, bioptisch gesichert, keine systemische Therapie  stratifiziert in Low Risk n=220	3DCRT, mediane Dosis 70,4Gy (66,3-77,9)  Low Risk : vorwie-	Latenz als prognostischer Faktor generell (kont.) und stratifiziert nach < med.	Median 4,5 J	BF (Astro)	<p>Für alle: Delay nicht signifikant für BF (p=0.39), auch nicht stratifiziert nach &lt; 2,53 und &gt; 2,53 (p=0.15).</p> <p>Für Low Risk: Delay nicht signifikant für BF (p=0.31), auch nicht stratifiziert nach &lt;2,53 und &gt;2,53(p=0.62).</p> <p>Für High Risk (cT2b+c, PSA &gt; 10, Gleason &gt;6, &gt; 50% Biopsiescores+ oder &gt;34%</p>	<p>Multivariate Adjustierung für PSA, % pos. Biopsiescores, Gleason, T-Stadium.</p> <p>Vergleich med. Alter nur per Wilcoxon tRT-Dosis</p>	2-



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			(cT1c/T2a, PSA</=10, Gleason bis 6, bis 50% Biopsiecores pos. oder bis 34% pos. Und 2b und PSA bis 20 und Gleason von 7) und High Risk n=240.	gend nur Prostata, High Risk: 47,4 Gy auch seminal vesicles.	Delay(2,5 3 Mo) und >/= med. Delay bis primäre RT.			Biopsiescores und cT2c und PSA>20, Gleason >7):  Delay signifikant (p=0.029) auch bei Stratifizierung (p=0.014).	nicht adjustiert.  Ungebräuchliche Einteilung in Risikogruppen?	
Vargas 2005 [168]	prospektive Kohorte	331	cT1-3,N0M0, z.T. unter neoadj. oder adj. HT (22%).	3DCRT in aussteigenden Dosen (63-79,2 Gy).	Einfluss von Risiko-parametern Dosis, Alter, Rasse, HT, Stadium, Gleason, PSA, Diabetes, Rektum-Größe auf Out-come.	1,6 J	Chronische rektale Tox >=2.	<u>Signifikante Prädiktoren für chronische rektale Tox &gt;=2:</u>  Relative rektale Dosis-Volumen zwischen V50 und 72.  Auftreten akuter rektaler Tox.  Akute Tenesmen.  Akute Diarrhoe.  <u>Nicht prädiktiv für rektale Tox:</u>  HT, Alter, Rasse, Stadium, Gleason, PSA, Prostata-Volumen, Diabetes, Rektum-Größe.	Risiko, dass signifikante Assoziationen durch Zufall entstanden sind, ist hoch, da sehr viele statistische Tests durchgeführt wurden.	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Zapatero, 2005 [281]	prospektive Kohorte	416 v. 426	cT1 c-cT3b, M0  (75 T3a, 36 T3b = ca.25%)  <u>Low risk:</u> n=181  nur RT  <u>Inter. Risk:</u> n=75 neoadj. HT 4-6Mo + RT  <u>High Risk:</u> n=160  Neoadj. HT + RT + adj. HT	3DCRT < 72 Gy	3DCRT >/= 72Gy  Stratifizierung nach Risikogruppen.	36 Mo (18-63)	5-Jahres-Analyse BF (Toxizität).	74% ohne BF-Failure Low R: 80% Inter.R: 73% High R: 79%.  <u>a)Univariate Analyse Alle:</u> nur Dosis der Radiatio sign. Faktor für Rezidivfreiheit (p=0.004).  <u>b)Univariate Analyse nach Risikogruppen:</u> nur Dosis ist sign. Faktor für Rezidivfreiheit bei Low und High Low Risk: p=0.009 (96% versus 66%) Inter.Risk: p=0.119 n.s. High Risk: p=0.003 (84% versus 63%).  <u>c)Multivariate Analyse nach für Intermed. und High Risikogruppen:</u> Inter. Risk: p=0.141 n.s. High Risk: p=0.021.  <u>d) Multivariate Analyse in Bezug auf Toxizität GU und GI (nicht angegeben, ob früh oder spät)</u>  Nur RT LK signifikant für Toxizität, nicht RT Dosis.	In Analyse eingegangen:  a) Alter (<65 versus > 65), T-Stadium, PSA; Gleason, Risikogruppen.  c)+d) auch RT Lk berücksichtigt  Ein nicht unerhebliches Verzerrungsrisiko liegt in der kleinen Gruppen-größe und dem relativ kurzen medianen Follow-up.  BF: PSA-Messung nach HT??	2+
Zelevsky 2006 [282]	retrospektive Fallserie-Kohorte	561	Lokalisiertes PCa für IMRT, T1-3 (6% T3), z.T. unter HT	IMRT	Keine, Vergleich von verschiedenen	Median 7 J	8-Jahres A-bRFS bzw. H-bRFS nach Risiko, 8-	8-Jahres A-bRFS  favorable risk 85%	Eigentlich feasibility-Studie bzw. Fall-Serie, da kein Vergleich zu	2+-3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			(53%).		en Risiko-gruppen (fava-ble, intermedi-ate, un-fava-ble).		Jahres-Wahrschein-lichkeit rektaler und urologischer Spät-Tox >= Grad 2, ED, MVA auf Prognose-faktoren für bRFS.	<p>intermediate risk 76% unfavourable risk 72%.</p> <p>8-Jahres H-bRFS favorable risk 89%</p> <p>intermediate risk 78% unfavourable risk 67%.</p> <p>signifikante Prädiktoren: Stadium und PSA</p> <p>8-Jahres-Wahrscheinlichkeit rektaler Spät-Tox &gt;= Grad 2: 1,6%.</p> <p>8-Jahres-Wahrscheinlichkeit urologischer Spät-Tox &gt;= Grad 2: 15%</p> <p>ED in 49%, mit HT 57%, ohne HT 43%.</p>	ähnlichem Patienten-kollektiv.	

## 6.3. Thema LDR-Brachytherapie

### 6.3.1. Aggregierte Evidenz zum Thema LDR-Brachytherapie bei mittlerem und hohem Risiko: Leitlinien für Aktualisierung 2011

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NICE 2008 [32]	<p>Healthcare professionals should offer radical prostatectomy or radical radiotherapy (conformal) to men with intermediate-risk localised prostate cancer.</p> <p>Healthcare professionals should offer radical prostatectomy or radical radiotherapy (conformal) to men with high-risk localised prostate cancer where there is a realistic prospect of long-term disease control (see recommendations in Chapter 6).</p> <p>Brachytherapy is not recommended for men with high-risk localised prostate cancer.</p> <p><b>Qualifying statement:</b> There is no strong evidence for the benefit of one treatment over another. Relatively little health gain is required for these interventions to become demonstrably cost-effective..</p>	Kein Empfehlungsgrad angegeben	<p>Nilsson, S., Norlen, B. J. &amp; Widmark, A. (2004) A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. <i>Acta Oncol</i>, 43: 316–381.</p> <p>Hummel, S., Paisley, S., Morgan, A., Currie, E. &amp; Brewer, N. (2003) Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. [Review] [175 refs]. <i>Health Technology Assessment (Winchester, England)</i>, 7:iii-157.</p> <p>Doust, Miller, Duchesne, Kitchener and Weller (2004). A systematic review of brachytherapy: is it an effective and safe treatment for localised prostate cancer. <i>Australian Family Physician</i>, vol. 33, no. 7 pp. 525–529.</p> <p>Norderhaug, Dahl, Høisæter, Heikkilä, Klepp, Olsen, Kristiansen, Wæhre, Johansen. (2003) Brachytherapy for prostate cancer: A systematic Review of Clinical and Cost Effectiveness. <i>European Urology</i>, 44: 40–46</p>	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherche, transparente Aufarbeitung der Evidenz in Evidenztabelle
NICE 2008 [32]	Im Algorithmus aus Seite 29 (xxix) wird die Brachytherapie als Therapieoption bei niedrigem und mittlerem Risikoprofil aufgeführt. (perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie sind bei mittlerem Risikoprofil die ‚präferierten‘ Optionen.	Kein Empfehlungsgrad angegeben	n.a.	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
EAU 2011 [30]	Indikationen für LDR-Brachytherapie  Low-dose rate brachytherapy can be considered for low risk PCa patients with a prostate volume < 50 mL and an IPSS < 12.	GoR B	n.a.	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz
EAU 2011 [30]	Transperineal interstitial brachytherapy with permanent implants is an option for patients with cT1- T2a, Gleason score < 7 (or 3 + 4), PSA < 10 ng/mL, prostate volume < 50 mL, without a previous TURP and with a good IPSS	LoE 2	n.a.	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz
EAU 2011 [30]	Aus dem Hintergrundtext zur Frage LDR-Brachytherapie bei mittlerem und hohem Risiko:  In cases of intermediate- or high-risk localised PCa, brachytherapy in combination with supplemental external irradiation (45) or neoadjuvant hormonal treatment (46) may be considered. The optimum dose of supplemental EBRT is unclear. A randomised trial comparing 44 Gy with 20 Gy of EBRT + palladium-103 brachytherapy closed early, showing no difference in biochemical outcomes (47).	n.a.	Wallner K, Merrick G, True L, et al. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multicenter trial. Radiother Oncol 2005 Jun;75(3):307-10.	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz

### 6.3.2. Aggregierte Evidenz zum Thema LDR-Brachytherapie bei mittlerem und hohem Risiko: Systematische Reviews und HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
Systematischer Review	Nilsson et al. 2004 (zur Frage Kombination mit Strahlentherapie) [283]	Suche in Medline bis 2003	Unter anderem Frage LDR-Brachytherapie + perkutane RT	19 retrospektive Studien (N=8260)  - Die Rolle der Kombination von Brachtherapie mit perkutaner Strahlentherapie und neoadjuvanter Hormontherapie muss in prospektiven Studien untersucht werden	Blasko 2000 Radge 1998 Singh 2000 Dattoli 1996 Zeitlin 1998 Critz 1999 Gelbblum 2000 Gelbblum 1999 Kang 2002 Critz 1998 Critz 2000a Grado 1998 Lederman 2001 Merrick 2001a Merrick 2001b Das 2000 Cavanagh 2000 Critz 2000b Hanlon 2000 Merrick 2002	2+

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
Systematischer Review	Koukourakis et al. 2009 [284]	Medline + Cochrane bis Dezember 2008, englische Artikel zu	LDR- und HDR- Brachytherapie bei Prostatakarzinom	<p>Ergebnisse zur LDR-Brachytherapie:</p> <p>Studien jeglichen Designs (keine RCTs) zu low risk: n = 21</p> <p>Studien jeglichen Designs (keine RCTs) zu intermediate risk: n = 15</p> <p>Studien jeglichen Designs (keine RCTs) zu high risk: n = 16</p> <p>Zu den Risikogruppen werden nur die Angaben zu bPFS dargestellt und bei den Ergebnissen aktuelle Therapieverfahren präsentiert. Keine Aussage, welche Form der Kombination mit HT und RT bei intermediate und high risk belegte Vorteile bieten.</p> <p>Qualität der eingeschlossenen Studien nicht berücksichtigt.</p>	<p><b>Studie zu low risk</b></p> <p>Ellis et al. 2007, Zelefsky et al. 2007a 67:65-70, Zelefsky et al. 2007b 67: 327-333, Block et al. 2006, Khaksar et al. 2006 Gueda et al. 2006, Stock et al. 2006, Prada et al. 2005, Potters et al. 2005, Sharkey et al. 2005, Joseph et al. 2004, Critz and Levinson 2004, Bladou et al. 2004, Battermann et al. 2004, D'Amico et al. 2003, Sylvester et al. 2003, Kwok et al. 2001, Grimm et al. 2001, Wallner et al. 2003, Martin et al. 2007 Merrick et al. 2005</p> <p><b>Studie zu intermediate risk</b></p> <p>Ellis et al. 2007, Zelefsky et al. 2007a 67:65-70, Zelefsky et al. 2007b 67: 327-333, Khaksar et al. 2006 Gueda et al. 2006, Stock et al. 2006, Potters et al. 2005, Sharkey et al. 2005, Joseph et al. 2004, Critz and Levinson 2004, Battermann et al. 2004, Sylvester et al. 2003, Kwok et al. 2001, Koutrouvelis et al. 2003, Merrick et al. 2005</p> <p><b>Studie zu high risk</b></p> <p>Ellis et al. 2007, Dattoli et al.</p>	1-

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
					2007 Zelefsky et al. 2007a 67:65-70, Khaksar et al. 2006 Gueda et al. 2006, Stock et al. 2006, Copp et al. 2005, Potters et al. 2005, Sharkey et al. 2005, Joseph et al. 2004, Critz and Levinson 2004, Battermann et al. 2004, Sylvester et al. 2003, Kwok et al. 2001, Koutrouvelis et al. 2003, Merrick et al. 2007	

NWHT = Nebenwirkung/Harntrakt, NWImp = Nebenwirkung/Impotenz/erektile Dysfunktion, NWR = Nebenwirkung/Rektum, NWS = Nebenwirkung/Schmerzen, HIFU = Hochintensiver fokussierter Ultraschall, PSA = prostataspezifisches Antigen ; EBRT = externen Strahlentherapie; PCa = Prostatakarzinom; HTA = Health Technology Assessment; DFS = disease free survival ; OS = overall survival ; bDFS = biochemical disease free survival, TURP = transurethral resection of the prostate



### 6.3.3. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011 zum Thema LDR-Brachytherapie bei mittlerem und hohem Risiko

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Taira et al. 2011 (retrospektive monozentrische Fallserie)	N=1656, T1b-T3c, 575 low risk, 608 intermediate risk, 473 high risk  Intermediate risk = T2b, PSA 11,1-19,9 Gleason = 7 ; high risk = PSA $\geq$ 20 oder Gleason $\geq$ 8 oder $\geq$ 2 Risikofaktoren für intermediate risk.	J-125, Pd-103 (91,1% der Patienten), +/- EBRT (bei 64,8 %) +/- HT (bei 26,9 %) keine Angaben zu den Dosen bei Kombinationstherapie, bei Monotherapie minimal 125 Gy für Pd-103 und 145 Gy für J-125  Follow-up : 7 Jahre	Keine (Fallserie)	bPFS (< 0,4 ng/ml nach nadir)  CSS  OS	12-Jahresdaten :  1. 95,6 % (98,6 % low risk, 96,5 % intermediate risk, 90,5 % high risk)  2. 98,2 % (99,8 % low risk, 99,3 % intermediate risk, 95,2 % high risk)  3. 72,6 % (77,5 % low risk, 71,1 % intermediate risk, 69,2 % high risk)	Alle Patienten wurden von dem gleichen Arzt behandelt.  Rückschlüsse auf das effektivste Therapieschema für Risikogruppen schwierig, da perkutane Strahlentherapie und hormonablativ Therapie nicht nach festem Schema eingesetzt wurden.	3
Pickles et al. 2010 [285](Gruppe von Matched Pairs nach progn. Variablen aus prospektiver	N = 278, low risk+intermediate risk	N = 139, J-125 + 6 Monate Hormontherapie, 77,7 % low risk,  Follow up : ca. 5,6 Jahre	N = 139, 3D-CRT (max. 72 Gy), 77,7 % low risk, ca. 30 % mit HT	bPFS (Phoenix Kriterien)  Toxizität (RTOG-Klassifikation)	5-Jahreszahlen :  1. 95,2 % (BT) vs. 84,7 % (EBRT), low risk : 94 % vs. 88 %, intermediate : 100 % vs. 78 % (alle signifikant geringer)  2. häufiger akute Toxizitäten in BT (15% Katheter vs. 0%), sign. häufiger Akut Grad 3 urogenitale Toxizitäten in BT, sign. häufiger urogenitale Spätkomplikationen unter BT, sign. weniger gastrointestinale	Keine Daten einer prospektiven Kohorten sondern Stichprobe die durch Matched Pair Verfahren ermittelt wurde.  Kurze Nachbeobachtung	2

Artikel (Autor, Jahr)/Studien-typ	Anzahl der Patienten/Patienten-merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Kohorte)					Spätkomplikationen		
Prada 2010 [286] (retrospektive Fallserie)	N=734, 219 mit intermediate risk, 487 low risk);  Intermediate risk = T2b, PSA 11-20, Gleason ≤ 7), low risk = T1c-T2a + PSA ≤ 10 + Gleason ≤ 6	J-125 (145 Gy) + 43 % mit HT vor BRT (3-4 Monate zur Reduktion der Prostata)  Follow up : ca. 4, 5 Jahre	Keine (Fallserie)	bPFS	10-Jahreszahlen :  low risk : 92 %, intermediate risk : 84 %, high risk 65 %	keine Angaben zur Häufigkeit der HT in intermediate risk Gruppe.	3
Stone 2011 [287] (retrospektive Fallserie)	N = 2111, 45,9 % low risk (PSA < 10, Gleason ≤ 6, ≤ T2a, Volumen < 50 cm <sup>3</sup> ) 23,6 % intermediate risk (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b), high risk (PSA > 20, Gleason 8-10, T2c-T3) 67, 6 % Gleason 2-6, 22, % Gleason 7	Bei low risk : J-125 (160 Gy)  Intermediate : J-125 (124 Gy), Pd-103 (124 Gy) oder Pd-103 (100 Gy) + 3D-CRT (45 Gy), zusätzlich 6 Monate HT (3 Monate neoadjuvant)  High risk : 9 Monate HT + Kombination aus BT und EBRT	Keine (Fallserie)	bPFS (Phoenix Kriterien)  CSS  MFS	12-Jahresdaten :  1. 78,6 % (88,1 % low risk, 79,2 % intermediate risk, 67 % high risk)  2. 94,5 % (99,8 % low risk, 99,3 % intermediate risk, 95,2 % high risk)  3. 95,2 %	Rückschlüsse auf bestes Verfahren für Risikogruppen schwierig, da keine festen Therapieschemata getestet wurden. Anpassungen der Therapien sind im Zeitverlauf erfolgt.  Wahrscheinlich Überschneidung der Population in Stone 2010	3

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Stone 2010 [288] (retrospektive Fallserie)	N = 584, 44,5 % low risk (PSA < 10, Gleason ≤ 6, ≤ T2a, Volumen < 50 cm <sup>3</sup> ) 24,1 % intermediate risk (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b), 31,4 % high risk (PSA > 20, Gleason 8-10, T2c-T3)	Bei low risk : J-125 (160 Gy)  Intermediate : J-125 (124 Gy), Pd-103 (124 Gy) oder Pd-103 (100 Gy) + 3D-CRT (45 Gy), zusätzlich 6 Monate HT (3 Monate neoadjuvant)  High risk : 9 Monate HT + Kombination aus BT und EBRT  Follow-up : 7 Jahre	Keine (Fallserie)	bPFS (Phoenix Kriterien)	7-Jahresdaten :  82,7 % (91,6 % low risk, 83,9 % intermediate risk, 70,3 % high risk)	Rückschlüsse auf bestes Verfahren für Risikogruppen schwierig, da keine festen Therapieschemata getestet wurden. Anpassungen der Therapien sind im Zeitverlauf erfolgt.	3
Kao 2008 [289] (retrospektive Fallserie)	N = 435, T1-T2c, 31 % mit HT (bei Volumen > 50cm <sup>3</sup> oder intermediate risk, 85,2 % low risk (nach NCCN), 16,6 % intermediate risk	J-125 (≥ 180 Gy) + 6 Monate HT (3 Monate neoadjuvant)  Follow-up: Median 6,7 Jahre	Keine (Fallserie)	bPFS (ASCO)  bPFS (Phoenix)  OSS	7-Jahresdaten :  93,9 % 91,7 %  10-Jahreszahlen  3. 90,3 %	Überwiegend low risk Population, ca. 85 Pat. mit intermediate risk	3

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Hinnen et al. 2010 [290](retrospektive Fallserie)	N = 921, 232 low risk, 369 intermediate risk, 320 high risk (NCCN),	J-125 (144 Gy), bei 18,4% + 6 Monate HT wegen Prostataavolumen $\geq$ 50 ml  Follow up : Median 69 Monate	Keine (Fallserie)	bPFS (Phoenix)  CSS  OS	10-Jahresdaten :  1. 57 % (88 % low risk, 61 % intermediate risk, 30 % high risk)  2. 82 % (96 % low risk, 87 % intermediate risk, 69 % high risk)  3. 59 % (68 % low risk, 64 % intermediate risk, 49 % high risk)	Bei intermediate risk wurde Monotherapie angewendet (HT bei größerem Prostataavolumen)	3
Taira et al. 2010 [291] (retrospektive Fallserie)	N = 463, T1b-T2c, 319 low risk ( $\leq$ T2b + PSA $\leq$ 10 + Gleason $\leq$ 6, 144 intermediate risk (PSA 10,1-20, Gleason 7 oder cT2c), 1,4 % mit Turmorstadium T2c	J-125 (min. 145 Gy) oder Pd-103 (min. 125 Gy)  Follow-up : Median 5,8 Jahre	Keine (Fallserie)	bPFS ( $\leq$ 0,4 nach nadir):  CSS  OS	12-Jahresdaten :  1. 97,1 % (97,4 % low risk, 96,4 % intermediate risk)  2. 99,7 % (99,6 % low risk, 100 % intermediate risk)  3. 75,4 % (76,2 % low risk, 74 % intermediate risk)	Nur Monotherapie, Patienten mi HT oder EBRT wurden ausgeschlossen	3
Ho et al. 2009 [292] (retrospektive Fallserie)	N=558 (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b)	J-125 oder Pd-103 +/- RT (45 Gy) +/- HT (zur Reduktion des Prostatavolumens oder adjuvant, keine genauen Angaben zur	Keine (Fallserie)	bPFS (Phoenix):	10-Jahresdaten :  1. 86 %	Keine festes Therapieschema untersucht. Häufigkeit von Kombinationen mit Hormontherapie und Strahlentherapie unklar	3

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
		Häufigkeit)  Follow-up : Median 5 Jahre					
Pinkawa et al. 2010 [293] (retrospektive Kohortenanalyse)	N = 295, cT1-T3M0M0, 43 % low risk (PSA < 10, Gleason < 7, T < 2b), 29 % intermediate risk (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c), 29 % high risk (2 Risikofaktoren PSA > 20, Gleason > 7, T > 2b/c)	LDR-BRT (J-125, 145 Gy) + HT bei 44 % (Median 3 Monate)	HDR-BRT (IR 192) + HT bei 56 % (Median 5 Monate)  Oder RT (3D-CRT , 70,2 Gy) + HT bei 47 % (Median 5 Monate)	bPFS (Phoenix+Begegnung HT)	5-Jahresdaten :  1. keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieverfahren bzgl. der Gesamtgruppe oder den Risikogruppen berichtet. Sign. Unterschiede zwischen den Risikogruppen und in der multivariaten Analyse zwischen LDR und EBRT sowie HDR und EBRT	Vergleich der Therapiegruppen bzgl. bPFS nicht transparent dargelegt.  Aufgrund der vielen Tests, Problematik des multiplen Testens	3
Wong 2009 [294] (retrospektive monozentrische Kohortenanalyse)	N = 853, T1c-T3N0M0, 1993-2004  Low risk (PSA ≤ 10, T1-T2c, Gleason ≤ 6)  Intermediate risk (einer der drei	BRT (J-125 mit 144 Gy oder Pd-103 mit 120 Gy) + HT (median 3 Monate) bei hohem Prostatavolumen oder Intefferenz von Prostata und Schambein	3D-CRT (68,4 Gy), Follow-up : Median 62 Monate  IMRT (75,6 Gy) Follow-up : Median 56 Monate  EBRT+BRT (45 Gy + 110/90 Gy) + HT,	bPFS (Phoenix)  Toxizitäten	5-Jahresdaten :  1. signifikant geringere bPFS-Rate bei 3D-CRT gegenüber anderen Verfahren  2. Akute und späte gastrointestinale Komplikationen Grade 2 unter BRT deutlich seltener als gegenüber 3D-CRT oder IMRT  Akute und späte urogenitale Komplikationen	Gruppen mit unterschiedlichen Follow-up und Risikostruktur,  Problematik des häufiges Testens	2-

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	Risikofaktoren ist erhöht: PSA $\geq$ 10, T1-T2c, Gleason $\leq$ 6)  High risk (2-3 Risikofaktoren erhöht, siehe low risk)	Follow-up : Median 49 Monate	Follow-up : Median 63 Monate		Grade 2 unter BRT deutlich häufiger als gegenüber 3D-CRT oder IMRT		
Stock et al. 2009 [295] (retrospektive Fallserie)	N = 432, alle klassifiziert als intermediate risk (NCCN)	N = 350 LDR-BRT (Pd-103 mit 100 Gy, J-125 mit 125 Gy)+ 3D-CRT/IMRT (Median 45 Gy) + HT (9 Monate)  Follow-up : Median 56 Monate	N = 82, LDR-BRT (100 Gy, Pd-103, J-125)+ 3D-CRT (45 Gy) ohne HT	bPFS  Toxizität	8-Jahresdaten :  kein signifikanter Unterschied (92 % vs. 92%),  keine signifikanten Unterschiede	Gruppen sind heterogen bzgl. PSA, Gleason, T-Stadium.  Gruppenvergleich erlaubt keine zuverlässigen Aussagen	2-
Henry et al. 2010 [296] (retrospektive Fallserie)	N = 1298, 44 % low risk, 33 % intermediate, 13 % high risk  Risikoklassifikation nach MSKCC: intermediate: 1 Risikofaktor (PSA > 10 oder Gleason > 6 oder T3), high	J-125 (145 Gy) +/- HT (44% über alle Risikogruppen)	Keine (Fallserie)	bPFS  CSS  OS	10-Jahresdaten :  1. nach ASTRO : 79,9 % (86,4 % low risk, 76,7 % intermediate risk, 60,6 % high risk)  nach nadir+2 : 72,1 % (72,3 % low risk, 73,5 % intermediate risk, 57,6 % high risk)  Low risk : 86,4 %, 72,3	HT bei 44,2 % der Patienten, keine Monotherapie	3

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	risk (2-3 Risikofaktoren, siehe intermediate risk ;30,2 % mit unbekanntem Tumorstadium				2. 95 % 3. 85 %		
Munro et al. 2010 [297] (retrospektive Fallserie)	N=187, Gleason 7 oder T1-2c mit PSA ≤ 10 (mittleres Risiko aufgrund von Gleason-Score oder Tumorstadium, nicht PSA), 1,4 % mit Turmorstadium T2c	J-125 (145 Gy) +/- HT bei hohem Prostatavolumen, HT endet spätestens 1 Monat nach Therapie (insgesamt 49% mit HT)  Follow-up : Median 5 Jahre	Keine (Fallserie)	bPFS  OS	10-Jahresdaten :  1. nach ASTRO : 82,4 %, nach nadir+2 : 78 %  97,9 %	Nur Gleason Score als Kriterium für intermediate risk angewendet-Vergleichbarkeit mit anderen Studien eingeschränkt. 49 % mit Hormontherapie	3
							1-
Koontz et al. 2009 [298] (retrospektive Fallserie)	N = 199, Low risk: N=40 (T1c-2a, Gleason 6, PSA < 10)  Intermediate risk: N=94 (T2b, Gleason 7 oder	3D-CRT (45 Gy) + LDR-BRT (100 Gy, Pd-103, J-125), 45 % mit HT	Keine (Fallserie)	bPFS (Phoenix)  Toxizität	5-Jahresdaten :  87 % (95 % low risk, 87 % intermediate risk, 81 % high risk)  Urogenitale Komplikationen : 21% absolut, > Grad 2 : 9% ; gastrointestinale	Kombination von 3D-CRT und LDR-Brachytherapie wurde untersucht.	3

Artikel (Autor, Jahr)/Studientyp	Anzahl der Patienten/Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	PSA 10,1-20)  High risk: N=65 (>T2c, Gleason > 8 oder PSA > 20)				Komplikationen : 38 %, > Grad 2 : 13 %		
Jani et al. 2006 [299] (retrospektive, monozentrische Kohortenstudien)	N = 189	LDR-BRT+RT (vor LDR-BRT) (Pd-103, J-125 mit 108 bzw. 90 Gy + 45 Gy 3D-CRT)  N=54, 39% T1, 56 % T2, 24% Gleason 8-10	LDR-BRT ohne RT (Pd-103, J-125 mit 144 bzw. 115 Gy)  N=135, 81% T1, 19 % T2, 4% Gleason 8-10	bPFS (2x > 1 ng/ml): 80 %	5-Jahresdaten :  80 % (+RT) vs. 59 % (ohne RT), p < 0,01	Schadensendpunkte werden nicht ausgewertet  Gruppen unterscheiden sich deutlich.	2-
Valakh et al. 2010 [300] (retrospektive Fallserie)	N=67 (82% intermediate risk, 13 % high risk nach NCCN)	IG-IMRT (Pd-103, J-125 mit 100 bzw. 110 Gy)+ LDR BRT (45 Gy)  Follow-up : Median 2,35 Jahre	Keine (Fallserie)	Toxizität	Toxizitäten: akute und späte GI und GU: 3% bzw. 9%, 14,9 % mit gastrointestinalen Blutung. 33,5 % Impotenz (3 Jahren)	Kurzes Follow-up, keine Angaben zur Tumorkontrolle	3
Singh et al. 2005 [301] (retrospektive Kohorten-	N = 160, T1-T2, Alter Median: 68 bzw. 70 Jahre, 66 % bzw. 68 % mit HAT, ca. 45 % Gleason 5-6, 23 %	3D-CRT (50,4 Gy) + LDR-BRT (72-76 Gy, Pd-103)	3D-CRT (70,2 Gy)	bPFS (Nadir + 3x PSA Anstiege)  Toxizitäten	5-Jahresdaten :  86 % (3D-CRT + LDR) vs. 72 % (3D-CRT), p = 0,03  sign. häufiger gastrointestinale	Kohorten weisen trotz matchens, wesentlich Unterschiede auf (z. B. Tumorstadienverteilung).  Angaben zum	2-



Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
studie - Matched Pair Analyse)	Gleason 7, 11 % Gleason 8, 40 % bzw. 46 % T1, Patienten nach Alter, PSA, Gleason und HT gematcht.				Komplikationen Grad 1-2, keine Unterschiede bei urogenitalen Komplikationen.	Gesamtüberleben nur in einer nicht lesbaren Kaplan-Meier Kurve dargestellt.	
Vassil et al. 2010 [302](retrospektive Kohortenanalyse	N = 979, intermediate risk nach NCCN-Klassifikation: PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c, 60,2 % Gleason 7, 37,5 % PSA 10-20, 2,3 % T2b-T2c	N=265 BRT (J-125, 144 Gy) + neoadjuvante HT (keine Angaben zum Umfang in Therapiegruppen, insgesamt 88 %)  Follow-up : Median 5,41 Jahre	RT, N=305  RPE, N=354  Laparoskopische RPE, N=64	bPFS (Phoenix)  Mediane Zeit bis Salvagetherapie	5-Jahresdaten :  89,5 % (BRT) vs. 85,7 % (RT) vs. 60,2 % (Laparoskopische RPE) vs. 79,9 % (RPE), Laparoskopische RPE sign. schlechter als andere Verfahren.  47 Monate (BRT) vs. 47,8 Monate (RT) vs. 21 Monate (Laparoskopische RPE) vs. 26,1 Monate (RPE), bei Laparoskopischer RPE Zeit bis Salvagetherapie sign. Geringer als bei anderen Verfahren.	Therapiegruppen in Größe und Eigenschaften sign. heterogen (z. B. bzgl. HT, PSA, Gleason)	2-
Cosset et al. 2007 [303], retrospektive Kohorte	N = 809, T1-T2,	J-125 (179 Gy) +/- HT (68 %, Median 4 Monate)  N=533 (T1-2a und PSA < 10, Gleason 2-6)	Keine Vergleich unterschiedlicher Therapien sondern verschiedener Risikogruppen :  N=276 (T1-2a und PSA 10-15 und/oder Gleason 7)	Relapse Free Survival (bPFS+klinische Rezidive)  OS  CSS	5-Jahresdaten :  97 % (Gruppe ohne Risikofaktoren) vs. 94 % mit mehr Risikofaktoren), p = 0,001  98 %, keine sign. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen  100 % in beiden Gruppen	Studie vergleicht Kohorte die der empfohlenen Indikation entspricht mit Patienten die von der empfohlenen Indikation geringfügig abweicht.	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Sylvester et al. 2007 [304], prospektive Fallserie)	N = 223, T1-T3, Risikogruppen (nach D'Amico) : 26,5 % low risk, 22, 4 % intermediate risk, 51, 1 % high risk	J-125 (120 Gy) oder Pd-103 (90 Gy) + neoadjuvante perkutane RT (45 Gy)  Follow-up : 9,41 Jahre	Keine Vergleich unterschiedlicher Therapien (entspricht Fallserie).	bPFS (2x PSA Anstieg oder HT)	5-Jahresdaten :  74 % (nach D'Amico : 85,8 % low risk, 80,3 % intermediate risk, 67,8 % high risk)	Es werden die 15 Jahreszahlen einer Kohorte mit Kombination LDR + RT dargestellt.	3

AHT = adjuvante Hormontherapie ; bPFS = biochemical progression free survival ; cPFS = clinical progression-free survival, CSS = cancer specific survival ; EBRT = externen Strahlentherapie ; HT = Hormontherapie; IMRT = intensity-modulated radiation therap ; MFS = metastasis free survival, NCCN = National Comprehensive Cancer Network ; OS = overall survival ; PCSM = prostate cancer specific mortality ; PCa = Prostatakarzinom ; PSA = prostataspezifisches Antigen; RPE = Radikale Prostatektomie ; RT = radiotherapy, 3D-CRT = 3-dimensional conformal therapy, HRQoL = health related quality of life, EORTC/RTOG = European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Radiation Therapy Oncology Group ; ASTRO = American Society of Therapeutic Radiation Oncology ;

### 6.3.4. Übersichten zu den Fragestellungen der 1. Aktualisierung 2011 (mittleres Risiko, hohes Risiko, Kombination mit Strahlen- und hormonablativer Therapie).

Tabelle 2: Studien (n>50) zur LDR-Brachytherapie bei mittlerem Risikoprofil (es werden jeweils nur die Daten für die Subgruppe mit mittlerem Risiko angegeben)

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
<b>1.Studien aus Aktualisierungsrecherche 2011</b>						
Taira 2011 (retrospektive Fallserie)	J-125, Pd-103 (91,1% der Patienten), +/- EBRT (bei 64,8 %) +/- HT (bei 26,9 %) keine Angaben zu den Dosen bei Kombinationstherapie, bei Monotherapie minimal 125 Gy für Pd-103 und 145 Gy für J-125	N=608, Ein Risikofaktor (T2b, PSA 11,1-19,9 Gleason = 7)	6,9	71,1 % (12)	99,3 % (12)	≤ 0,4 ng/ml nach nadir: 96,5 % (12)
Pickles 2010 [285](prospektive Kohorte)	J-125 + 6 Monate Hormontherapie vs. 3D-CRT (max. 72 Gy)	J-125 + 6 Monate Hormontherapie : N=31 (nur Pat. mit mittlerem Risikoprofil) Keine Angaben zu Definition des mittleren Risikos	ca. 5,6	n.a.	n.a.	Phoenix: 100 % (5)
		3D-CRT : N=31 (nur Pat. mit mittlerem Risikoprofil)		n.a.	Phoenix: 78% (5)	

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
Prada 2010 [286] (retrospektive Fallserie)	J-125 (145 Gy) + 43 % mit HT vor BRT (3-4 Monate zur Reduktion der Prostata)	N=219 (mittleres Risikoprofil); T2b, PSA 11-20, Gleason $\leq$ 7), keine Angaben zur Häufigkeit der HT bei dieser Gruppe.	4,5	n.a.	n.a.	Phoenix: 84 % (10)
Stone 2011 [287] (retrospektive Fallserie)	J-125 (124 Gy), Pd-103 (124 Gy) oder Pd-103 (100 Gy) + 3D-CRT (45 Gy), zusätzlich 6 Monate HT (3 Monate neoadjuvant)	N=499 (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b)	6	n.a.	n.a.	Phoenix: 79,2 % (12)
Stone 2010 [288] (retrospektive Fallserie)	J-125 (160 Gy) oder Pd-103 (124 Gy) + 6 Monate HT (3 Monate neoadjuvant)	N=141,  (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b + negative Samenblaseninfiltration)	7,1	n.a.	n.a.	Phoenix: 83,9 % (7)
Kao 2008 [289] (retrospektive Fallserie)	J-125 ( $\geq$ 180 Gy) + 6 Monate HT (3 Monate neoadjuvant)	N= ca. 84 (nur %-Angaben)  (NCCN-Klassifikation: PSA 10,1-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c)	6,7	n.a.	n.a.	ASTROalt: 91,3 % (5)  Phoenix: 92,8 % (5)
Hinnen et al. 2010 [290] (retrospektive Fallserie)	J-125 (144 Gy), bei 18,4% + 6 Monate HT wegen Prostatavolumen $\geq$ 50 ml	N=369 mittleres Risiko (NCCN-Klassifikation: PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c), 7,6 % mit Turmorstadium >T2b	5,6	64 % (10)	87 % (10)	Phoenix: 61 % (10)

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
Taira et al. 2010 [291] (retrospektive Fallserie)	J-125 (min. 145 Gy) oder Pd-103 (min. 125 Gy)	N=144 (PSA 10,1-20, Gleason 7 oder cT2c), 1,4 % mit Turmorstadium T2c	5,8	74 % (12)	100 % (12)	( $\leq$ 0,4 nach nadir): 96,4 % (12)
Ho et al. 2009 [292] (retrospektive Fallserie)	J-125 oder Pd-103 +/- RT (45 Gy) +/- HT (zur Reduktion des Prostatavolumens oder adjuvant, keine genauen Angaben zur Häufigkeit)	N=558 (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b)	5	n.a.	n.a.	Phoenix: 86 % (10)
Sylvester et al. 2007 [304], prospektive Fallserie)	J-125 (120 Gy) oder Pd-103 (90 Gy) + neoadjuvante perkutane RT (45 Gy)	N=50 nach D'Amico, modifiziert: intermediate: (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b)	9,43	n.a.	n.a.	Mittleres Risiko nach D'Amico: 2x PSA Anstieg oder HT: 80,3 % (15)
		N=91 nach MSKCC-Klassifikation: intermediate: PSA > 10 oder Gleason > 6 oder >T2b (ein Risikofaktor)				Mittleres Risiko nach MSKCC:  2x PSA Anstieg oder HT: 80 % (15)

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
Henry et al. 2010 [296] (retrospektive Fallserie)	J-125 (145 Gy) +/- HT (44% über alle Risikogruppen)	N=430, MSKCC: 1 Risikofaktor (PSA > 10 oder Gleason > 6 oder T3), 30,2 % mit unbekanntem Tumorstadium	4,9	n.a.	n.a.	ASTROalt: 76,7 % (10)  Phoenix: 73,5 % (10)
Munro et al. 2010 [297] (retrospektive Fallserie)	J-125 (145 Gy) +/- HT bei hohem Prostatavolumen, HT endet spätestens 1 Monat nach Therapie (insgesamt 49% mit HT)	N=187, Gleason 7 oder T1-2c mit PSA ≤ 10 (mittleres Risiko aufgrund von Gleason-Score oder Tumorstadium, nicht PSA), 1,4 % mit Turmorstadium T2c	5	97,9 % (10), 1 Patient	n.a.	ASTROalt: 82,4 % (10)  Phoenix: 78 % (10)
Cosset et al. 2007 [303], retrospektive Kohorte	J-125 (179 Gy) +/- HT (68 %, Median 4 Monate)	N=276 (T1-2a und PSA 10-15 und/oder Gleason 7)	3,59	ca. 98 % (5)	100 % (5)	Relapse Free Survival (bPFS+klinische Rezidive (Metastasen): 94 % (5)
Wong 2009 [294] (retrospektive Kohortenanalyse)	3D-CRT (68,4 Gy)	N=111 (einer der drei Riskofaktoren ist erhöht: PSA ≥ 10, T1-T2c, Gleason ≤ 6)	4,8	n.a.	n.a.	Phoenix: 74 % (5)
	IMRT (75,6 Gy)	N=151 (einer der drei Riskofaktoren ist erhöht: PSA ≥ 10, T1-T2c, Gleason ≤ 6)		n.a.	n.a.	Phoenix: 88 % (5)
	BRT (J-125 mit 144 Gy oder Pd-103 mit 120 Gy) + HT (median 3 Monate) bei hohem Prostatavolumen oder Intefferenz von Prostata und Schambein	N=58 (einer der drei Riskofaktoren ist erhöht: PSA ≥ 10, T1-T2c, Gleason ≤ 6)		n.a.	n.a.	Phoenix: 94 % (5), sign. besser als 3D-CRT

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
	EBRT+BRT (45 Gy + 110/90 Gy) + HT	N=23 (einer der drei Risikofaktoren ist erhöht: PSA $\geq$ 10, T1-T2, Gleason $\leq$ 6)		n.a.	n.a.	Phoenix: 95 % (5)
Vassil et al. 2010 [302](retrospektive Kohortenanalyse)	BRT (J-125, 144 Gy) + neoadjuvante HT (keine Angaben zum Umfang in Therapiegruppen, insgesamt 88 %)	N=265 (NCCN-Klassifikation: PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c), 60,2 % Gleason 7, 37,5 % PSA 10-20, 2,3 % T2b-T2c	5,41	n.a.	n.a.	Phoenix: 89,5 % (5), sign. besser als laparoskopische RPE
	RT	N=305 (NCCN-Klassifikation: PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c)		n.a.	n.a.	Phoenix: 85,7 % (5)
	RPE	N=354 (NCCN-Klassifikation: PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c)		n.a.	n.a.	PSA > 0,4 : 79,9 % (5)
	Laparoskopische RPE	N=64 (NCCN-Klassifikation: PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c)		n.a.	n.a.	PSA > 0,4 : 60,2 % (5)
Pinkawa et al. 2010 [293] (retrospektive Kohortenanalyse)	LDR-BRT (J-125, 145 Gy) + HT bei 35 % (Median 3 Monate)	N=32,9 (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c)	6,3	n.a.	n.a.	Phoenix+Beginn HT: 81 % (5)
	HDR-BRT (IR 192) + HT bei 56 % (Median 5 Monate)	N=16 (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c)	6,25			Phoenix+Beginn HT: 80 % (5)
	RT (3D-CRT, 70,2 Gy) + HT bei 47 % (Median 5 Monate)	N=35 (PSA 10-20, Gleason 7 oder cT2b-cT2c)	5,9			Phoenix+Beginn HT: 69 % (5)
<b>2. Studien zu LDR-Brachytherapie bei mittlerem Risiko aus systematischer Übersichtsarbeit (Koukourakis et al. 2009) [284]</b>						
Ellis et al. 2007	n.a.	N=239	3,9	n.a.	n.a.	Phoenix:

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
						87 % (7)
Zelevsky et al. 2007	n.a.	N=960	5,25	n.a.	n.a.	Phoenix: 70 % (8)
Khaksar et al. 2006	n.a.	N=111	3,75	n.a.	n.a.	Phoenix: 89 % (5)
Guedea et al. 2006	n.a.	N=119	2,5	n.a.	n.a.	Phoenix: 88 % (3)
Stock et al. 2006	n.a.	N=318	4,2	n.a.	n.a.	Phoenix: 89,5 (10)
Potters et al. 2005	n.a.	N=554, 7 % T2b-T2c	8	n.a.	n.a.	Phoenix: 78 % (12)
Sharkey et al. 2005	n.a.	N=1707	n.a.	n.a.	n.a.	Phoenix: 89 % (12)
Joseph et al. 2004	n.a.	N=667	2,6	n.a.	n.a.	Phoenix: 73,9 (8)
Critz and Levinson 2004	n.a.	N=1469	6	n.a.	n.a.	>0,2 ng/ml: 80 % (10)
Battermann et al. 2004	n.a.	N=114	4	n.a.	n.a.	Phoenix: 75 (5)



Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
Sylvester et al. 2003	n.a.	N=92	5,25	n.a.	n.a.	2x PSA Anstiege: 77 % (10)
Koutrouvelis et al. 2003	n.a.	N= 68	4	n.a.	n.a.	Phoenix: 95 % (5)
Merrick et al. 2005	n.a.	N=273	4,7	n.a.	n.a.	Phoenix: 94,8 % (8)

Abkürzungen: NCCN = National Comprehensive Cancer Network, ASTROalt = alte Definition eines PSA-Rezidivs der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (drei konsekutiv ansteigende PSA-Werte), Phoenix = neuere Definition eines PSA-Rezidivs der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Nadir + 2 ng/ml), HT = Hormontherapie, RT = Radiotherapie, LDR-BRT = Low Dose Rate - Brachytherapy, PSA =prostataspezifisches Antigen, 3D-CRT = 3D konformale Strahlentherapie, HDR-BRT = High Dose Rate - Brachytherapy, MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

**Tabelle 3: Studien (n>50) zur LDR-Brachytherapie bei hohem Risikoprofil (es werden jeweils nur die Daten für die Subgruppe mit hohem Risiko angegeben)**

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
Hinnen et al. 2010 [290](retrospektive Fallserie)	J-125 (144 Gy)	N=320 (hohes Risiko: T3, Gleason $\geq$ 8, PSA >20, oder $\geq$ 2 Risikofaktoren des mittleres Risikos)	5,75	49 % (10)	69 % (10)	Phoenix: 30 % (10)
Sylvester et al. 2007 [304], prospektive Fallserie)	J-125 (120 Gy) oder Pd-103 (90 Gy) + neoadjuvante perkutane RT (45 Gy)	N=114 nach D'Amico, modifiziert: high risk: (hohes Risiko: T2c oder Gleason 8-10 oder PSA >20, oder $\geq$ 2 Risikofaktoren des mittleres Risikos)  N=71 nach MSKCC-Klassifikation: intermediate: PSA > 10 oder Gleason > 6 oder >T2b (ein Risikofaktor, high risk: oder $\geq$ 2 Risikofaktoren des mittleres Risikos	9,43	n.a.	n.a.	High risk nach D'Amico:  2x PSA Anstieg oder HT: 67,8% (15)  High risk nach MSKCC:  2x PSA Anstieg oder HT: 53 % (15)
Henry et al. 2010 [296] (retrospektive Fallserie)	J-125 (145 Gy) +/- HT (44% über alle Risikogruppen)	N=179, MSKCC: 2-3 Risikofaktoren des mittleres Risikos (PSA > 10 oder Gleason > 6 oder T3)	4,9	n.a.	n.a.	ASTROalt:  60,6 (10)  Phoenix: 57,6 (10)
<b>Studien zu LDR-Brachytherapie bei hohem Risikoprofil aus systematischer Übersichtsarbeit (Koukourakis et al. 2009)[284]</b>						
Ellis et al. 2007	BRT +/- RT +/- HT	N=239	3,9	n.a.	n.a.	Phoenix:

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
						72,5 % (7)
Zelevsky et al. 2007	BRT +/- RT +/- HT	N=192	5,25	n.a.	n.a.	Phoenix: 48 % (8)
Dattoli et al. 2007	BRT +/- RT +/- HT	N=243	8,5	n.a.	n.a.	>0,2ng/ml: 81 % (13)
Merrick et al. 2007	BRT +/- RT +/- HT	N=204	7	n.a.	n.a.	>0,4ng/ml: 86,6 % (10)
Stock et al. 2006	BRT +/- RT +/- HT	N=360	4,2	n.a.	n.a.	Phoenix: 83 (7)
Copp et al. 2005	BRT +/- RT +/- HT	N=93	4,5	n.a.	n.a.	Phoenix: 77 % (4)
Potters et al. 2005	BRT +/- RT +/- HT	N=418	6,8	n.a.	n.a.	Phoenix: 63 % (12)
Sharkey et al. 2005	BRT +/- RT +/- HT	N=1707	n.a.	n.a.	n.a.	Phoenix: 88 % (12)
Joseph et al. 2004	BRT +/- RT +/- HT	N=667	2,6	n.a.	n.a.	Phoenix: 52,6 (8)
Critz and Levinson 2004	BRT +/- RT +/- HT	N=1469	6	n.a.	n.a.	>0,2 ng/ml: 61 % (10)
Battermann et al.	BRT +/- RT +/- HT	N=114	4	n.a.	n.a.	Phoenix: 54 (5)

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
2004						
Sylvester et al. 2003	BRT +/- RT +/- HT	N=77	5,25	n.a.	n.a.	2x PSA Anstiege: 47 % (10)
Koutrouvelis et al. 2003	BRT +/- RT +/- HT	N=280	4,5	n.a.	n.a.	Phoenix: 81 % (5)

Abkürzungen: NCCN = National Comprehensive Cancer Network, ASTROalt = alte Definition eines PSA-Rezidivs der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (drei konsekutiv ansteigende PSA-Werte), Phoenix = neuere Definition eines PSA-Rezidivs der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Nadir + 2 ng/ml), HT = Hormontherapie, RT = Radiotherapie, LDR-BRT = Low Dose Rate - Brachytherapy, PSA =prostataspezifisches Antigen, 3D-CRT = 3D konformale Strahlentherapie, HDR-BRT = High Dose Rate - Brachytherapy, MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, IMRT = intensity modulated radiation therapy

**Tabelle 4: Studien zur Kombination LDR-Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie**

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
Sylvester et al. 2007 [304], prospektive Fallserie)	J-125 (120 Gy) oder Pd-103 (90 Gy) + neoadjuvante perkutane RT (45 Gy)	N=114 nach D'Amico, modifiziert: high risk: (hohes Risiko: T2c oder Gleason 8-10 oder PSA >20, oder $\geq$ 2 Risikofaktoren des mittleres Risikos)  N=71 nach MSKCC-Klassifikation: intermediate: PSA > 10 oder Gleason > 6 oder >T2b (ein Risikofaktor, high risk: oder $\geq$ 2 Risikofaktoren des mittleres Risikos	9,43	n.a.	n.a.	High risk nach D'Amico:  2x PSA Anstieg oder HT: 67,8% (15)  High risk nach MSKCC:  2x PSA Anstieg

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
						oder HT: 53 % (15)
Koontz et al. 2009 [298] (retrospektive Fallserie)	3D-CRT (45 Gy) + LDR-BRT (100 Gy, Pd-103, J-125)	Low risk: N=40 (T1c-2a, Gleason 6, PSA ≤ 10)	5,3	n.a.	n.a.	Phoenix: 100 % (5)
		Intermediate risk: N=94 (T2b, Gleason 7 oder PSA 10,1-20)	3,0	n.a.	n.a.	Phoenix: 93 % (5)
		High risk: N=65 (≥T2c, Gleason ≥ 8 oder PSA > 20)	4,8	n.a.	n.a.	Phoenix: 86 % (5)
Jani et al. 2006 [299] (retrospektive Fallserie)	LDR-BRT+RT (vor LDR-BRT) (Pd-103, J-125 mit 108 bzw. 90 Gy + 45 Gy 3D-CRT)	N=54, 39% T1, 56 % T2, 24% Gleason 8-10	4	n.a.	n.a.	2x > 1 ng/ml: 80 % (5)
	LDR-BRT ohne RT (Pd-103, J-125 mit 144 bzw. 115 Gy)	N=135, 81% T1, 19 % T2, 4% Gleason 8-10	3,9	n.a.	n.a.	2x > 1 ng/ml: 59 % (5)
Valakh et al. 2010 [300] (retrospektive Fallserie)	IG-IMRT (Pd-103, J-125 mit 100 bzw. 110 Gy)+ LDR BRT (45 Gy)	N=67 (82% intermediate risk, 13 % high risk nach NCCN)	2,35	Toxizitäten: akute und späte GI und GU: 3% bzw. 9%, 14,9 % mit gastrointestinalen Blutung. 33,5 % Impotenz (3 Jahren)		
Singh et al. 2005 [301] (retrospektive Kohortenstudie - Matched Pair Analyse)	3D-CRT (50,4 Gy) + LDR-BRT (72-76 Gy, Pd-103)	N=80, 46 Pat. T1, 34 Pat T2	3,3	Nur in Grafik, keine Daten	n.a.	Nadir + 3x PSA Anstiege: 86 % (5)
	3D-CRT (70,2 Gy)	N=80, 40 Pat. T1, 40 Pat T2	3,2	Nur in Grafik, keine Daten	n.a.	Nadir+ 3x PSA Anstiege: 72 % (5)

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
Wong 2009 [294] (retrospektive Kohortenstudie)	3D-CRT (68,4 Gy)	N=270	5,2	n.a.	n.a.	Phoenix: 74% (5)
	IMRT (75,6 Gy)	N=314	4,7	n.a.	n.a.	Phoenix: 87% (5)
	BRT (J-125 mit 144 Gy oder Pd-103 mit 120 Gy) + HT (median 3 Monate) bei hohem Prostatavolumen oder Interferenz von Prostata und Schambein	N=225	4,1	n.a.	n.a.	Phoenix: 94 % (5)
	EBRT+BRT (45 Gy + 110/90 Gy) + HT	N=44	5,25	n.a.	n.a.	Phoenix: 94 % (5)
<b>Zusätzliche Publikation aus S3-Leitlinie (Version 2009)</b>						
Blasko et al. 2000 [305], retrospektive Kohortenstudie	J-125 oder Pd-103 +/- HT	N=403	4,8	n.a.	n.a.	Phoenix: 84 % (10)
	J-125 oder Pd-103 + RT +/- HT	N=231		n.a.	n.a.	Phoenix: 85 % (10)
Abkürzungen: NCCN = National Comprehensive Cancer Network, ASTROalt = alte Definition eines PSA-Rezidivs der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (drei konsekutiv ansteigende PSA-Werte), Phoenix = neuere Definition eines PSA-Rezidivs der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Nadir + 2 ng/ml), HT = Hormontherapie, RT = Radiotherapie, LDR-BRT = Low Dose Rate - Brachytherapy, PSA =prostataspezifisches Antigen, 3D-CRT = 3D konformale Strahlentherapie, HDR-BRT = High Dose Rate - Brachytherapy, MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, IMRT = intensity modulated radiation therapy						

Tabelle 5: Studien zur Kombination LDR-Brachytherapie und Hormontherapie

Publikation	Intervention	Population und Risikoklassifikation	Mediane Nachbeobachtung in Jahren	OS	CSS	bPFS, Kriterium (Jahre)
Stock et al. 2009 [295] (retrospektive Fallserie)	LDR-BRT (Pd-103 mit 100 Gy, J-125 mit 125 Gy)+ 3D-CRT/IMRT (Median 45 Gy) + HT (9 Monate)	N=350 Intermediate risk (NCCN-Klassifikation: PSA 10-20 oder Gleason 7 oder cT2b-cT2c), 16 Pat. erhielten HT wegen positiver Samenblasen	4,75	n.a.	n.a.	Phoenix: 92% (8)
	LDR-BRT (100 Gy, Pd-103, J-125)+ 3D-CRT (45 Gy) ohne HT	N=82 Intermediate risk (NCCN-Klassifikation: PSA 10-20 oder Gleason 7 oder cT2b-cT2c)	4,8	n.a.	n.a.	Phoenix: 92 % (5)

Abkürzungen: NCCN = National Comprehensive Cancer Network, Phoenix = neuere Definition eines PSA-Rezidivs der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Nadir + 2 ng/ml), LDR-BRT = Low Dose Rate - Brachytherapy, PSA =prostataspezifisches Antigen, 3D-CRT = 3D konformale Strahlentherapie, MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, IMRT = intensity modulated radiation therapy, OS = overall survival, CSS = cancer specific survival, bPFS = biochemical progression free survival

### 6.3.5. Aggregierte Evidenz: Leitlinien, systematische Übersichten und HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Evidenz-graduierung	Literaturbelege
IQWiG 2007 [306]	Für Patienten mit einem lokal begrenzten PCa gibt es im Vergleich zur Prostatektomie aus (nicht randomisierten) Beobachtungsstudien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harninkontinenz. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie finden sich in diesen Studien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie bezüglich der Endarmfunktion. Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden liegen keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie vor.	Keine	s. 2.B.: 11 Publikationen: Beyer et al., 2000 bis Zelefsky et al., 1999
Ash 2000 [307]	Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium T1c-T2b und einem Ausgangs-PSA < 10ng/ml, einem Gleason score < 6 haben ein geringes Rezidivrisiko. Mit steigendem PSA und steigendem Gleason score steigt das Rezidivrisiko. Ein PSA > 20ng/ml ist ungünstig. Ein GS 7 ist günstiger als ein GS von 8-10.  Eine Prostatagröße von maximal 35ml verringert das Risiko des Harnverhalts und anderer Morbidität im Bereich des Harntrakts. Ein geringer IPSS (0-8) ist günstig.	--	1. Blasko, 1995 (8) 2. Critz, 1995 (12) 3. Stock, 1996 (51) 4. Wallner, 1996 (57) 5. Gelblum, 1999 (25) 6. Terk, 1998 (55)
Salembier 2007 [308]	Ergänzend zu der Arbeit von Ash et al 2000 (ESTRO/EAU/EORTC recommendations) wird mitgeteilt:  Die Standarddosis ist 145Gy (Jod-125) bzw. 125Gy (Pd-103) (1, 2, 3).  Risikoorgane sind prostatistische Urethra, Rektum, Schwellkörper (bulbär) und neurovaskuläre Bündel (4, 5, 6, 7)  Eine CT (oder MRT) basierte post-Implantationskontrolle sollte nach 4-6 Wochen erfolgen.	--	1. Nath, 1995 (51) 2. Rivard, 2004 (67) 3. Williamson, 2000 (84) 4. Ash, 2000 (4) 5. Crook, 2005 (15) 6. Wallner, 1885 (82)



Quelle	Fazit/Empfehlung	Evidenz-graduierung	Literaturbelege
			7. Zelefsky, 2003 (87)
Nag 1999 [309]	<p>Die Seed-Implantation als Monotherapie eignet sich für Patienten im klinischen Stadium T1 bis T2a, einem Gleason score von 2-6, sowie einem PSA &lt;10ng/ml (8). Bei einem höheren Tumorstadium T2b-2c, oder einem Gleason score 8-10 oder einem PSA &gt;20ng/ml sollte die Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Aufsättigung erfolgen. Bei Patienten zwischen diesen zwei Gruppen sollte von anderen Faktoren abhängig gemacht (z.B. perineurale Invasion in der Biopsie, Anzahl und Lokalisation positiver Biopsien) werden, ob eine Monotherapie oder eine kombinierte Form der Bestrahlung erfolgt.</p> <p>Gewisse Faktoren (z.B. AUA symptom score, Prostatagröße &gt;60ml, Mittellappen, großer TUR-Defekt, positive Samenblasen in der Biopsie) sind aus unterschiedlichen Gründen als relative Kontraindikationen zur Brachytherapie anzusehen - unabhängig von obig genannten Parametern.</p> <p>Beim Therapieentscheid wird das Risiko eines ungünstigen onkologischen Verlaufs wird auf Basis der Partin Tables und anderer Arbeiten (Roach et al., 1993-4) geschätzt.</p>	--	1. Grimm, 1997 (8) 2. Partin, 1997 (44) 3. Linzer, 1996, (27) 4. Arterbery, 1993 (29) 5. Bastacky, 1993 (32) 6. Roach, 1993 (59) 7. Roach, 1994 (60)
AUA 2007 [161]	<p>Patienten mit lokalem Prostatakarzinom sind Kandidaten für die ultraschallgestützte transperineal applizierte Brachytherapie mit Jod-125 (140 Gy) oder Pd-103 (120 Gy).</p> <p>Es gibt unterschiedliche Meinungen darüber, ob nur Patienten mit einem „low risk tumour“ oder auch solche mit einem „intermediate risk tumour“ behandelt werden sollten (62).</p> <p>Alternativen zur Monotherapie ist die Kombination der Brachytherapie mit der perkutanen Bestrahlung.</p> <p>Sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationstherapie kann in Kombination mit der antiandrogenen Therapie erfolgen.</p> <p>Sehr wichtig für die onkologische Effektivität der Behandlung ist die Qualität der Implantation. Diese wird am Volumen der Prostata, welches mit mindestens der Verschreibungsdosis behandelt wird, gemessen. Mindestens 90% der Prostata sollten die Erhaltungsdosis erhalten.</p>	--	1. Sylvester, 2003 (62) 2. Stock, 2006 (63) 3. D´Souza, 2004 (64)
Brüggemann 2005 [310]	<p>Zusammenfassung: Ein Wirksamkeitsnachweis der Brachytherapie (bzgl. des Gesamt- als auch des progressionsfreien Überlebens) durch eine prospektiv randomisierte Studie liegt nicht vor. Evidenzbasiert gebührt der radikalen Prostatektomie der Vorrang vor allen anderen Therapiealternativen. Die Brachytherapie weist gegenüber der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie keine ungünstigere</p>	--	--

Quelle	Fazit/Empfehlung	Evidenz-graduierung	Literaturbelege
	<p>Wirksamkeit-Verträglichkeitsrelation auf. Mögliche Vorteile der Brachytherapie betreffen den Erhalt von Potenz und Kontinenz, mgl. Nachteile rektale Komplikationen und passagere Miktionserschweris.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Brachytherapie kann dann erwogen werden, wenn die radikale Prostatektomie nicht vorgenommen werden kann oder soll. Auch das „watchful waiting“ als Option ausscheidet und eine aktive Therapie gewählt werden soll.</p> <p>Bei Wahl zwischen der Brachytherapie und der perkutanen Bestrahlung sind neben Patientenpräferenzen potenzielle Vor- und Nachteile der beiden Therapien zu berücksichtigen.</p> <p>Die Brachytherapie eignet sich besonders für Patienten mit einem T1-T2a Tumor, einem PSA &lt;10ng/ml und einem Gleason score &lt;6.</p>		
NHMRC, 2002 [311]	<p>Information on the effectiveness of brachytherapy is limited with a maximum of 10-year Follow-up in few studies (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).</p> <p>The ideal patient for ‘seed’ brachytherapy has localised prostate cancer of low volume with Gleason score &lt;7 and greater than a 10 year life expectancy.</p> <p>Late side effects including sexual and rectal morbidities are significantly less with brachytherapy than after external beam radiotherapy and radical prostatectomy.</p> <p>Acute urinary toxicity varies from minimal to considerable.</p> <p>PSA-progression free survival compares favourably with other modalities though data are limited.</p>	--	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Datolli, 1996</li> <li>2. Grado, 1998</li> <li>3. d´Amico, 1996</li> <li>4. Stock, 1996</li> <li>5. Beyer, 1997</li> <li>6. Ragde 1997</li> <li>7. Kaye, 1995</li> </ol>

### 6.3.6. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Beyer, 2000 [312]	retros-pektive Kohorte	2.222	T1-T2 Nx-N0, Mo Überwiegend GS ≤ 6 (BMT 84%, PST 74%) PSA < 10ng/ml (69%) Keine Hormon-therapie.	Brachymono-therapie (J-125, Pd-103) (695).	Perkutane Strahlen-therapie (1.527)	In Mo: median*: 45 BT: 51 PST: 41 * alle	Überleben, rezidivfrei.	Sig. Unterschiede: GS 8-10, 5 yrs 28% - 52% iPSA, 5 yrs PSA 10-20: 53% - 70% Sonstige Unterschiede bzgl. GS, iPSA, TNM: insignifikant.	2+
Borchers, 2004 [313]	prospektive Kohorten-studie	132	T1c-T2a, GS ≤ 6, PSA ≤ 10ng/ml	Brachymonotherapie (J-125) (52)	Radikale Prostatek-tomie (perineal) (42)	In Mo: 26 (12-60)	Lebensqualität, Morbidität.	Nach 1 Jahr: Gesamt-score gleich, kpl. Funktionen gleich; QoL bzgl. sex. Störung besser nach BT.	2+
Bradley, 2004 [314]	retros-pektive Kohorten-studie	269	T1c-T2 (T3: n jeweils 1) GS ≤ 6: 83 bzw. 65%) PSA ≤ 10ng/ml	Brachymonotherapie (n=102) Brachytherapie + PST (n=50) Antiandrogene Therapie über 8 Monate, Beginn 2-3	Radikale Prostatektomie (n=60) Antiandrogene Therapie: nein	In Mo: BT 18.8 RP 25.5	Lebensqualität, Morbidität.	BT besser: Sexualfkt., Inkontinenz. Weniger Harntraktsymptome nach RP. Gesamtscore, andere Unterscores: gleich.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
				Monate vor Therapie					
D´Amico 1998 [315]	retros-pektive Kohorten-studie	1.872	T1-T2 GS $\leq$ 6: 63-80% GS $\geq$ 7: 20-37%	Brachy-Monotherapie (66) Brachytherapie + Neoadjuvante Antiandrogene Therapie (NAT) (152).	Perkutane Strahlen-therapie (766) Radikale Prostatak-tomie (888).	In Mo: BT 41.0 PST 38.0 RP 38.0.	(PSA-) rezidivfreies Überleben.	Kein Unterschied: low risk Tumor nach .3 bzw. 5 Jahren. medium risk nach BT sig. erhöht (zu PST und RP).	2+
D´Amico2003 [316]	prospektive Kohorten-studie	1.267	T1 GS $\leq$ 6: BT 89% RP 85% GS $\geq$ 7: BT 11% RP 15% PSA $\leq$ 10ng/ml	Brachy-Monotherapie (Pd-103) (227).	Radikale Prostatak-tomie (406).	Beide Gruppen 4 J.	(PSA-) rezidivfreies Überleben.	Kein Unterscheid im medianen PSA-freien Überleben (5 yrs estimates).	2+
Davis, 2001 [317]	retros-pektive Kohorten-studie	770	T1-T2 68% T3 32% Mittlerer GS: 5.8-6.5 PSA: BT 7.4ng/ml,	Brachymono-therapie (Pd-103) (142) (NAT: 50%).	Perkutane Strahlen-therapie (188) NAT: 47% Radikale Prostatak-tomie	In Mo: BT 22.0 PST 30.0 RP 38.0.	Lebensqualität, Morbidität.	Gesamtscore: BT besser RP Sexualfkt: BT besser RP Inkontinenz: BT besser RP.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
			RP 9.3ng/ml, PST 16.7ng/ml.		(220) (NAT 1.0%).				
Kupelian, 2004 [278]	retros-pektive Kohorten-studie	2.991	T1-T2 GS $\leq$ 6 BT: 76% RP: 74% PST $\leq$ 72Gy: 66% PST $\geq$ 72Gy: 57% Rest: GS $\geq$ 7 PSA $\leq$ 10ng/ml: 52-71% Rest PSA > 10.	Brachy-Monotherapie (J-125, Pd-103) (950).	Perkutane Strahlen-therapie (2 Dosier-ungen: < 72Gy und > 72Gy) < 72Gy: 484 > 72Gy: 30! Radikale Prostatak-tomie (1.034).	In Mo: Alle 56.0 BT 47.0 PST <72Gy 75.0 PST >72Gy 49.0 RP 66.0	(PSA-) rezidivfreies Überleben.	BT, RP + PST $\geq$ 72Gy: Kein Unterschied nach 5 und 7 Jahren.  PST < 72Gy sig. schlechter als BT und RP.	2+
Sharkey 2005 [318]	retros-pektive Kohorten-studie	1.077	T1-T2 GS $\leq$ 6 (in %): BT 71, RP 65, Rest GS $\geq$ 7.	Brachymono-therapie (Pd-103) (869).	Radikale Prostataek-tomie (208)	3 J	(PSA-) rezidivfreies Überleben.	Monozentrische retrospektive Kohortenstudie Vergleich Brachytherapie (Pd103) und Prostataek-tomie hinsichtlich PSA-rezidivfreiem-Überleben. Aus den Daten lassen sich keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der Brachytherapie hinsichtlich Verlängerung des	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Gesamt-überlebens ableiten.	
Talcott, 2003 [319]	pros-pektive Kohorten-studie	613	T1-T2 GS $\leq 6$ (in %): BT 76, RP 50, PST 48, Rest GS $\geq 7$ . Medianes PSA (in ng/ml) BT 6.3 RP 8.3 PST 11.2.	Brachymono-therapie (80).	PST (182) RP (129) Watchful Waiting (19)	2 J	Harn- und Enddarm-funktion, Sexualität.	Überlegenheit der BT gegenüber RP und PST bzgl. Potenz und Kontinenz, Darmfunktion in allen Gruppen ähnlich.	2+
Zelevsky, 1999 [320]	retros-pektive Kohorten-studie	282	T1-T2 Medianes PSA (in ng/ml) BT 6.1 PST 6.6.	Brachymono-therapie (J-125) (145).	Perkutane Strahlentherapi e (137).	In Mo: BT 24.0 PST 36.0.	(PSA-) rezidivfreies Überleben, Morbidität.	Rezidivfrei nach BT 82, nach PSST89% (p=0.09) (5 yrs estimates).	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
--------------------------------	-------------	-----------------------	--------------------	--------------	-------------------------	-----------------	----------	---------	-----------	-----------------------

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Effekte	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Blasko, 2000 [305]	Kohorten-studie (vermut-lich retro-spektiv)	634	T1-2a (68%) T2b (21%) T2c (9%) GS <6 (80%) GS 7-10 (9%) medianes. PSA 7,7.	BT (J-125, Pd-103) + EBRT (231 Pat.).	BT (J-125, Pd-103) allein (403 Pat.).	Median 58 Mo	PSA-rezidiv-freies Überleben	10-Jahres PSA-rezidivfreies Überleben BT +EBRT 79% BT allein 88% (signifikant?)  Subgruppenanalysen nach risk: BT      BT+EBRT  Low      94%      75%  Intermed.      84% 85%  High      54%      62%  n.s.	ca. 20-30% interme-diate risk, Signifikanz für Unterschied BT vs BT+EBRT nicht in Zahlen angegeben, Subgruppenanalyse mit sehr niedrigen Zahlen unterpowert.  LDR wird nicht mit einem anderen Verfahren verglichen.	2-
Merrick, 2005 [321]	Kohorten-studie (vermut-lich retro-spektiv)	668	T1-2a (75%) T2b-3c (25%) GS median 7 PSA median 7,3.	BT (J-125, Pd-103) + EBRT (370 Pat.), 227 Pat. von 668 erhielten HAT.	BT (J-125, Pd-103) allein (298 Pat.)  227 Pat. von 668 erhielten HAT.	Median 58,6 Mo	PSA-rezidiv-freies Überleben	8-Jahres PSA-rezidivfreies Überleben „low risk“ 98,2% „intermediate risk“ 98,4% „high risk“ 88,2%  MVA in den Gruppen: kein Einfluss von Alter, PSA, GS, % positiver Biopsien, HT, Prostata-Volumen, EBRT auf Outcome in „low risk“ und „intermediate risk“-Gruppen  In „high risk“ Gruppe hat GS, % positiver Biopsien und HT	Ca. 20-30% interme-diate risk (nach D'Amico). Die verwendete Risiko-klassifizierung im Ergebnisteil erfolgte nicht nach der D'Amico-Klassifikation, sondern nach Abwesenheit oder Abwesenheit „favorable“ und „adverse“ factors. Die Subgruppen sind grenzwertig klein, um verlässliche statisti-	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Einfluss auf Outcome.	sche Aussagen zu treffen.  LDR wird nicht mit einem anderen Verfahren verglichen.	
Potters, 2005 [322]	retrospektive Kohortenstudie	1.449	T1-T2a (93%) T2b-T2c (7%) GS 2-6 (67%) GS 7 (28%) GS 8-9 (5%) durchschnittl. PSA 10,1 40% mit HT u./o. EBRT	Brachytherapie (J-125, Pd-103)  40% mit HT u./o. EBRT, annehmbar mehr adjuvante in intermediate+ high-risk Gruppen.	Keine, Analyse von Einflussfaktoren auf Outcome	In Mo: Median (oder Mean ? – unterschiedliche Angaben) : 82,3	PSA-rezidivfreies Überleben	PSA-rezidivfreies Überleben nach 12 Jahren (ASTRO-Kattan-Definition): Alle Patienten: 78% „low risk“: 89% „intermediate risk“ 78% „high risk“ 63%.  signifikante Einflussfaktoren auf Outcome laut MVA: %D90, PSA, GS, % positiver Biopsien.  nicht signifikant: HT, Stadium, EBRT.	Die verwendete Risikoklassifizierung im Ergebnisteil erfolgte nicht nach der D’Amico-Klassifikation, sondern nach Anwesenheit oder Abwesenheit „favorable“ und „adverse“ factors, die nicht explizit genannt werden.  Die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten ist low risk gemäß D’Amico.  LDR wird nicht mit einem anderen Verfahren verglichen.	2+
Stock, 2006 [323]	retrospektive Kohorten-	1.561	T1c (44%)	BT (J-125, Pd-103) (634 Pat)	Keine, Analyse verschiedener Risikofaktoren	Median 3,8 J	DSS, OS	10-Jahres-DSS: 96%.	Nur ca. 20% intermediate risk.	2+



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Effekte	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
	studie		T2a (21%) T2b (22,4%) GS 2-6 (69%) GS 7 (21%) PSA </=10 (71%) PSA 10-20 (20%).	BT+HT (420 Pat) BT+HT+EBRT (507 Pat)	auf Outcome			10-Jahres-OS: 74%.  PSA-failure nach Therapie und GS signifikant mit DSS assoziiert; kein signifikanter Einfluss in MVA: Stadium, HT, iPSA, Risikogruppe.	LDR wird nicht mit einem anderen Verfahren verglichen.  Vergleichbarkeit des outcomes mit den üblichen PSA-rezidiv-freien Werten möglich?	
Zelevsky, 2007 [324]	Kohorten-studie (pros-pektiv?)	367	T1c (80%) T2a-c (20%) GS </=6 (93%) GS 7(7%) PSA <10 (95%) 87% low risk 13 % intermediate risk.	Brachy-therapie (J-125).	Keine, Analyse der risk-Kategorie auf Outcome	Median 53 Mo	PSA-rezidiv-freies Überleben	PSA-Rezdivfreies Überleben nach 5 Jahren (ASTRO-Definition): low risk: 96% intermediate risk: 90%.	Die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten ist low risk gemäß D'Amico.  LDR wird nicht mit einem anderen Verfahren verglichen.	2+

## 6.4. Thema HDR-Brachytherapie

### 6.4.1. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Brenner, 2002 [325]	Beobachtungsstudie	192	Interm. + High Risk, keine HT, cT nicht erkennbar, geschätzter Anteil cT3 gering.	EBRT 46 Gy + HDR (2x) = 8,25-10,5 Gy	EBRT 46 Gy + HDR (3x) = 5,5-6,5 Gy	Median 6,6 J	3J-bNED	3-J bNED für 3 x HDR 64% - 75% (70%) 3-J bNED für 2 x HDR 87% - 95% (94%) p=0,001.	Uneinheitliche Dosen, retrospektive Analyse.	2-
Deger, 2005 [326]	Fallserie/ Kohortenstudie	442	94-low risk 53-inter-mediate risk 295-high risk keine Hormontherapie; 247 (56%) cT3.	EBRT 40-50,4 Gy 2 x HDR 9-10 Gy keine Vergleichsintervention.		Median 5 J	bPFS, OS, DSS; MVA bezüglich Einflussfaktoren für Outcome.	bPFS 81% DSS 94% OS 87% Low risk 81% Interm. Risk 65% High risk 59%.	--	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																				
Deger, 2002 [327]	Fallserie/ Kohorten-studie	230	134 (58%) cT3 80-T2  16-T1  keine Hormon-therapie.	EBRT 40-50,4 Gy  2 x HDR 9-10 Gy		40 Mo (3,3 J)	OS, DSS, bPFS; MVA bezüglich Einflussfaktoren für Outcome.	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>bPFS</td> <td>DSS</td> <td>OS</td> </tr> <tr> <td>5-Jahres-</td> <td>95%</td> <td>93%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>cT1</td> <td>100%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>cT2</td> <td>70%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>cT3</td> <td>65%</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>Signifikante Einflussfaktoren auf bPFS in MVA:</p> <p>PSA (&gt;10), Alter (&gt;70), Risiko-Gruppe (low vs. intermediate/high)</p> <p>PSA-Nadir (&lt;0,5) und initiales PSA „most important parameters on PFS“.</p>		bPFS	DSS	OS	5-Jahres-	95%	93%		cT1	100%			cT2	70%			cT3	65%			Kurzes Follow-up, Ergebnisse der MVA nicht transparent dargestellt.	2 bis 3
	bPFS	DSS	OS																											
5-Jahres-	95%	93%																												
cT1	100%																													
cT2	70%																													
cT3	65%																													
Demanes, 2005 [328]	Fallserie/ Kohorten-studie	209	70-low risk  92-inter-mediate risk  47-high risk  keine Hormon-therapie; 13 (6%) cT3.	HDR-22-24 Gy (4x 5.5- 6.0 Gy)  EBRT 1,8 Gy bis 36 Gy.		7,25 J	GCF	<p>General Clinical Failure (PSA&gt;25, Hormontherapie, DRE oder Biopsie positive, Fernmeta)</p> <table border="0"> <tr> <td>Risk group :</td> <td>5y</td> <td>8y</td> <td>10 y</td> </tr> <tr> <td>Low (4)</td> <td>0.93 (59)</td> <td>0.93 (16)</td> <td>0.93</td> </tr> <tr> <td>Inter-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Risk group :	5y	8y	10 y	Low (4)	0.93 (59)	0.93 (16)	0.93	Inter-				Nur beschreibend.  Best Korrelation mit klinischem Versagen erbrachte Nadir + 2 ng/ml +.	2 bis 3								
Risk group :	5y	8y	10 y																											
Low (4)	0.93 (59)	0.93 (16)	0.93																											
Inter-																														

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								mediate 0.96 (73) 0.94 (32) 0.94 (9) High (10) 0.85 (37) 0.79 (22) 0.79 5 y 8 y 10 y Low (4) 93 (58) 93 (16) 93 Inter-mediate (8) 93 (71) 92 (31) 82 high (8). 83 (35) 66 (18) 62		
Galalae, 2002 [329]	Fallserie/ Kohorten-studie	144	46 (32%) cT3	EBRT Arc Technik 2 Gy bis 40 Gy  HDR: 8-9 Gy Prostata umschließend (15 Gy periphere Dosis).		Minimum 5 J  Median 8,2 J	bNED	bNED (%) bNED (%) year 5-year 8- <10 ng/mL, G1-2 94.7 93 10-20 ng/mL, G1-2 83.3 81 >20 ng/mL, G1-2 67.7 63.6 <10 ng/mL, G3 72.2 64.3 10-20 ng/mL, G3 76.9 75 >20 ng/mL, G3 38 32  Tox GI GU	--	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Grade 1 9.72% 12.5% Grade 2 6.94% 4.16% Grade 3 4. 10% 2.08% erhöhte Tox, wenn TURP innerhalb von 6 Monaten (median 16 Monate).		
Galalae, 2004 [330]	Fallserie/ Kohorten-studie	611 3 Instit.	46-low risk (Gr1) 188-intermediate risk (Gr2) 359-high risk (Gr3); 112 (18%) cT3.	EBRT: 45.6-50 Gy mit 1.8 to 2 Gy Einzeldosis HDR: 3-11.5 Gy, 2-4 x 177 Hormonther. 434 nicht.		mittl. FU: 5 J	OSS, CSS, BC, DFS, LR, MVA auf prognostische Faktoren.	Endpoint AllGr1 Gr2 Gr3 (n=593) (n=46) (n=188) (n=359) OS 85% 88% 86% 85% CSS 96% 100% 99% 95% BC 77% 96% 88% 69% DFS 67% 83% 75% 61% LR 7.4% 0% 3.5% 10% Gleason, PSA, Risikogruppe und Stadium waren signifikante multivariate prognostische Faktoren. Zusätzliche Hormontherapie	Retrospektive Analyse, ungleiche Gruppen.	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach- verfol- gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)
								ohne Vorteil für alle Endpunkte (Außer CSS in der Hochrisikogr.		
Galalae, 2006 [331]	Fallserie/ Kohorten- studie	579  2 Instit.	122-low risk  122-inter- mediate risk  80-high risk; cT- Kategorie nicht erkenn-bar	EBRT: 45.6-50 Gy mit 1.8 to 2 Gy Einzeldosis  HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4 x  222 Kurzzeit Hormonther.  324 keine HAT.		mittl. FU: 5,3 J	BED	Berechnung der Äquivalenzdosis mit $\alpha/\beta = 1.2$ ( $<94$ Gy vs. $>94$ Gy)  BED $> 94$ Gy signifikante Verbesserung der bNED, der Lokalrez. und der Metastasenrate (nur für intermediate risk und high risk Patienten).	Retrospektive Analyse.	2 bis 3
Grills, 2004 [169]	Kohorten- studie	149	T1 c-T2a  PSA $<10$ ng/ml  Gleason $\leq 6$ keine cT3/4	HDR 38 Gy (n=65)	LDR 120 Gy (n=84)	35 Mon (2,9J)	bNED, Toxizität	Akuttox LDR vs HDR  bNED 97% 98% p=n.s.  Dysurie 67% 36% p < 0,001  Harnfrequ. 92% 54% p < 0,001  Darmschmerz 20% 6% p=0,004  Spättox LDR vs HDR  Harnfrequ 56% 32% p=0,062  Impotenz nach 3 Jahren	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach- verfol- gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)
								LDR vs HDR Impotenz 45% 16% p=0,017.		
Hoskin, 2007 [332]	RCT	220	T1-T3 PSA < 50; 57 (26%) cT3.	109 – HDR+EBRT = 2,75 Gy bis 35,75 + 2x8.5 Gy.	109 – EBRT alleine = 2,75 Gy bis 55 Gy.	30 Mo (2,5 J)	bRFS	HDR+RT EBRT bRFS 5,1 J. 4,3 J p= 0,03.	Verwendete Risikostratifizierung nicht gebräuchlich, unterdosierte EBRT.	1+
Kälkner 2007, [333]	Fallserie	154	81 (52%) cT3, 100% neoadj. HT	HDR: 20 Gy in 2 Frakt EBRT: 50 Gy in 25 Frakt, keine Vergleichs-intervention.		6,1 J	bNED, stratifiziert nach Risikofaktoren: PSA>10, T3, WHO Grad III.	5-J-bNED nach Zahl der Risikofaktoren: 0: 97% 1: 83% 2: 83% 3: 51% 5-J-bNED für T3: 84%.	--	3
Martinez, 2005 [334]	Fallserie/ Kohorten studie	934	PSA>10 Gleason≥7 ≥T2b; 137 (15%) ≥cT3a.	EBRT: 36-50 Gy HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4 x + ≤6Mon neoadj. HT (n=406 =	EBRT: 36-50 Gy HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4 x ohne HT (n=528).	4,5 J	bNED, Einfluss von Hormonen und GS auf Outcome (MVA).	5-J-bNED 85% 8-J-bNED 82% Rate Fernmetastasen HDR+Hormone 8,1% HDR allein 5,2% p=0,045	Retrospektive Analyse.	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				44%).				Krankheitspez Überleben Hormone ja/nein p=0,02 Gleason ≤6vs7vs≥8 p=0,02.		
Martinez,2002 [335]	Kohorten-studie	207	19 (9%) cT3.	EBRT: 46Gy + HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4 x  BED >93 Gy (high dose).	EBRT: 46Gy + HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4 x  BED <93 Gy (low dose).	4,4 J	CSS, DFS, bNED.	Potenzrate nach 5 J. 51%  High vs low dose  CSS: 100% 95% p<0,001  DFS: 77% 50% p=0,014  bNED: 87% 52% p=0,001.	--	2+
Sathya, 2005 [336]	RCT	104  51komb  53EBRT	T2-T3 pN0M0 Pat  Lymphadenektomie; 42 (40%) cT3.	EBRT: 40 Gy in 20 Frakt.  HDR:35 Gy.	EBRT alleine: 66 Gy á 2Gy.	8,2 J	bF, cF, positive Biopsie nach 24 Mo	HDR+EBRT vs. EBRT  biochem/clinical Failure  33,3% vs 62,3% p=0,0024  positive Biopsie 24 Mon  24%	--	1+



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								51% p=0,015		
Vargas, 2005 [168]	Kohorten-studie	253	cT1/2, kein cT3/4	HDR-Mono-therapie 4x9,5 Gy alle 6h (n=92)	LDR-Mono-therapie 120 Gy (n=161)	2,9 J	Toxizität	<p>Toxizität: HDR LDR</p> <p>≥Grad 1GU HDR 43,2% LDR 64,6% p=0,001</p> <p>erektil Dysf. HDR 18,3% LDR 41,3% p=0,002</p> <p>Freiheit von ≥Grad 2 GU Tox</p> <p>Nadeln &lt;14 versus &gt;14</p> <p>HDR 8,2% LDR 32,7% p&lt;0,001</p> <p>Grad 3 GU Tox</p> <p>HDR 1,7% LDR 8,8% p=0,05.</p>	--	2+
Vargas, 2006 [337]	Kohorten-studie	755	LN+ Risiko >15% (Roach-Formel); 15 (8%) cT3.	HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4x + EBRT 46 Gy Becken+Prostata.	HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4x + EBRT 46 Gy Prosta.	4,0 J	bF, DSM, OS	<p>Pro-RT Pelv-RT</p> <p>6 J.ahres biochem Versagen</p> <p>Pro-RT 23% Pelv-RT 32% p=0,12</p> <p>6 Jahre Fernmeta</p>	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																												
								8,3%    11% p=0,6 6 Jahres PCa Mortalität 6,8%    4,8% p=0,9 6 Jahres Gesamt-ÜL 78,8%    82,6% p=0,7.																														
Yoshioka, 2000 [338]	Fallserie	22	T1-T4 N0 M0; 12 (55%) cT3-4	8 x 6 Gy = 7 Pat 9 x 6 Gy = 15 Pat.		31 Mo (2,6J)	cNED, bNED, GI- und GU-Tox.	cNED 100% 2J-bNED 65% 3J-bNED 55% 4J-bNED 55% Akuttoxizität (n=22): <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Overall</th> <th>GI-Tox</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GU-Tox</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Grade 5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grade 2</td> <td>3 (14%)</td> <td>5 (23%)</td> <td>8 (36%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1</td> <td>1 (5%)</td> <td>6 (27%)</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>		Overall	GI-Tox		GU-Tox				Grade 5	0	0	0	Grade 4	0	0	0	Grade 3	0	0	0	Grade 2	3 (14%)	5 (23%)	8 (36%)	Grade 1	1 (5%)	6 (27%)	6	Sehr kleine Fallzahl, progredienter Patient aus NED-Evaluation ausgeschlossen!	3
	Overall	GI-Tox																																				
GU-Tox																																						
Grade 5	0	0	0																																			
Grade 4	0	0	0																																			
Grade 3	0	0	0																																			
Grade 2	3 (14%)	5 (23%)	8 (36%)																																			
Grade 1	1 (5%)	6 (27%)	6																																			

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Intervention	Vergleichs- Intervention	Nach- verfol- gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)
								(27%)		
								Total 4 (18%) 11 (50%) 11 (50%).		

## 6.5. Thema Lymphadenektomie

### 6.5.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
NICE 2008 [32]	<p>The role of radical surgery and extended lymphadenectomy as primary therapy for locally advanced prostate cancer should be studied in clinical trials.</p> <p>Clinical or radiological evidence of T3 disease is usually a contraindication to radical surgery; however, men with T3 cancers are sometimes treated with radical prostatectomy. The appropriate extent of lymphadenectomy and its influence on survival is uncertain.</p>	Keine Empfehlung	--	--
EAU 2007 [1]	<p>The gold standard for N-staging is operative lymphadenectomy, by either open or laparoscopic techniques. It is worth pointing out that recent studies with more extensive lymphadenectomy have shown that the obturator fossa is not always the primary site for metastatic deposits in the lymph nodes.</p> <p>Lymph node status (N-staging) is only important when potentially curative treatment is planned for. Patients with stage T2 or less, PSA &lt; 20 ng/mL and a Gleason score &lt; 6 have less than a 10% likelihood of having node metastases and may be spared nodal evaluation. Accurate lymph node staging can only be determined by operative lymphadenectomy.</p>	grade B	--	--
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p>Lymph node dissection is indicated if the results may affect treatment decisions. Risk estimation for the presence of positive lymph nodes is made using nomograms, such as the Kattan nomograms.</p> <p>Extended lymphadenectomy frequently identifies positive lymph nodes (19-35%) beyond the traditional resection region. The influence of extended lymphadenectomy on final treatment outcomes for prostate cancer is unclear.</p> <p>Prior to radiotherapy, lymph node dissection should be considered only if the results may influence the final treatment. In practice, lymph node dissection is often performed in conjunction with radical prostatectomy for patients with an intermediate or high risk of lymph node metastases (10-15 %), based on established nomograms. Limited lymph node dissection remains the standard approach at this time.</p>	Empfehlung	--	--
AUA 2007 [161]	<p>Pelvic lymphadenectomy can be performed concurrently with RP and is generally reserved for patients with higher risk of nodal involvement.</p>	keine Empfehlung	--	--

### 6.5.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bader, 2002 [339]	Prospek-tive Kohorten-studie	365	Alle Pat mit klinisch organ- begrenztem Prostatakarzinom (cT1/2), ohne vorherige HT, mit ProstatektomieMed. PSA 11,9ng/ml (0.4-172), keine cT3/4-Patienten.	eLND mit LK-Entfernung entlang der Iliaca interna.	verglichen mit einer (hypothetischen) limitierten LND.	Median 3,4 J	1. Anzahl positiver LK in Bezug auf die Lokalisation.  Korrelation Anzahl befallener Lk mit progressions-freiem Über-leben.	Med. Anzahl entfernter LK: 21 (6-50) Anteil pos. LK: 24% (88)  1. Anteil positiver LK entlang der Iliaca interna: 58% (51/88) Ausschließlich pos. LK entlang der Iliaca interna: 19%(17/88)  2. 1 Lk+ = 52% (17/33) tumorfrei 2 LK + = 29% (6/21) tumorfrei >2 LK 8% (2/26) tumorfrei  Cave : nur 58% tatsächlich der klinisch organbegrenzten waren pT1-2c.	Autoren plädieren für eLND.	2+
Briganti, 2006 [340]	Prospek-tive Kohorten-studie	602 v. 944 ausgewerte t, (162 inkomplett, 180 < 10 LK)	Pat. mit lokal begrenztem Prostatakarzinom pT1c-pT3 (3% der Pat. cT3) und radikaler Prostatektomie 2002-2005	Entfernung von mehr als 10 LK, keine anatom-ische eLND.	Keine Vergleichs-intervention sondern Erstellung und Validierung eines Nomogramms für LK-Befall-Risiko.	--	1. Anzahl befallener LK.  2. Prädiktive diagnostische Wertigkeit von Berechnung aus PSA-Wert, Gleason Score und klinischem Tumorstadium und Anzahl entnommener LK (Nomo-gramm)	1. bei Entf. von mehr als 10 LK beträgt die LK+-Rate bis zu 11% (pT1c-pT3).  2. die prädiktive diagnostische Wertigkeit für das Nomogramm betrug 78,6%.	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							für LK-Befall.			
DiMarco 2005 [341]	Kohorten-studie  retros-pektiv	7.036	Pat. mit radikaler Prostatektomie 1987 - 2000, cT1 (35,6%), cT2 (59,3%), cT3 (5,1%)  keine adjuvante Therapie, pN0.	Anzahl entnommener LK stratifiziert nach 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, >=20 J.		Med. 5,8 J	1. Tumorspezifi-sches Über-leben.  2. Systemische Progression der Erkrankung.  3. PSA-Progres-sion Cox-Regres-sionsanalyse kontrolliert für PSA-Wert, Tumorstadium, Tumorgrad, positive Schnittränder, Datum der Operation.  Angabe des Relativen Risikos (RR).	1. RR 1,01, für die Entfernung jedes Lymphknotens in Bezug auf tumorspezifisches Überleben,  2./3.RR 0,99 für systemische Progression und PSA-Progression - d.h. insgesamt kein Effekt der LND bei pN0 unabhängig von der Anzahl der LK.	--	2+
Joslyn, 2006 [342]	Kohorten-studie  retro-spektiv	1. n=9.179 2. n=7.463  von n=13.020	Pat. mit radikaler Prostatektomie 1988 - 1991; T1-2 („localized“) in 68% der Pat., T3-4* („regional by direct extension only“) in 21% der Pat.	Anzahl entnommener LK stratifiziert nach 0,1-3,4-6,7-9,>=10		mind. 10 J	1. tumor-spezif-isches und b)Gesamtüber-leben in Abhängigkeit der Anzahl entnommener LK	1. tumorspezifisches Überleben für LK+ und LK-Pat. signifikant besser bei Entnahme >= 4 Lk (Hazard Ratio 0,77 ; KI 0,64-0,93).  tumorspezifisches Überleben bei LK-Pat. statistisch signifikant	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		gesamt (missing data)	mögliche adjuvante Hormontherapie nicht erfasst  <i>*es wird nicht klar, ob damit cT- oder pT-Kategorien gemeint sind.</i>				(n=9.179).  Cox-Regressions-analyse, kontrolliert für Alter, Tumor-stadium, Tumorgrad, Radiotherapie und Rasse (Hazard Ratio:  kein entnommener LK = 1.0)  2. Abhängigkeit von LK+ in Bezug auf die der Zahl entnommener LK (n=7.463).	besser bei $\geq 10$ entfernte LKs.  (Hazard Ratio 0,85 ;KI 0,72-0,99).  kein stat. signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.  2. Bei LK+ signifikant mehr entfernte LK: 13 versus 9 LK bei LK.		
Wecker-mann, 2006 [343]	Prospek-tive Ko-horten-studie	n=474  (n=357 mit Follow-up, "25% lost)	PSA < 10ng/ml  G1.Score < 6  (präoperativ niedrig-Risiko-Prostata-Carcinom)  <math>\leq cT2c</math>	Sentinel-LND, radiomarkiert  keine direkte Vergleichsintervention aber Vergleich mit Limited+Standard LK-Region		1.5 Jahre (median)	1. Anteil positiver LK bei präop <math>\leq cT2c</math>  2. Lokalisation der Sentinel Lymphknoten  3. PSA-	1. Positive SLN in 7,4% (35 Pat)). - ein Prostata. betroffen: 5,4% - 2 Pl betr. (n=159): 11,3% (nach korrekter histopatho-logischer Aufarbeitung: noch 3,2% ( 11/345) positiv, da andere vom T-Stadium hochgestuft)  2. In 54,3% (19/35) Sentinel außerhalb der LK-		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			keine cT3/4-Patienten	nach Sentinel-Lokalisation			progressionsfreies Überleben bei LK+ versus LK-	Regionen der Standard LND 3.PSA-Anstieg bei LK+ signifikant häufiger p<0,001 Korrelation mit Tumorgrad		
Weckermann, 2007 [344]	Prospektive Kohortenstudie	n=1.055 konsekutiv	46,5-79,1 J. (med. 66,1) mit bioptisch gesichertem und klinisch lokal begrenztam Prostatakarzinom  7/1998-3/2005  keine cT3/4-Patienten	1. Bei PSA <20ng/ml oder GS ≤7 nur pelvine Sentinel Node Dissektion  2. bei PSA>20 oder GS >7 SND + eLND		-	Anteil positiver LK startifiziert nach low-intermediate und high risk unter Verwendung des pathologischen Tumorstadiums	Anteil pos. LK: Insgesamt n= 207  Low Risk : (0/51) 0% Inter. Risk: (6/86) 7% High Risk:(201/918) 21,9% Stat. signifikant  Weitere Ergebnisse: 1% falsch negative SND (2/207) 42/205 pos. Sentinel und pos. Nicht-Sentinel LK 82/207 nur Mikrometastasen LK-Lokalisation Iliaca-interna: 23,7% (49) LK-Lokalisation Interna+andere Regionen (66)		2+
Allaf 2004, [345]	retrospektive Kohorte	3.998	cT1/2 mit RPE, Alter durchn. 57 J, keine cT3/4-Patienten	extended PLND n=2.135	limited PLND (n=1.863)	?	bRFS, Zahl entfernter LK, Zahl LK+, RR für LK+	durchschn. Zahl entf. LK ePLND vs IPLND: 11,6 vs 8,9 (p<0,0001)  durchschn. %-Zahl LK+ ePLND vs IPLND:	keine multivariate Analyse, retrospektives Design, Gruppe mit signifikantem	2(+)



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																		
								<p>3,2% vs 1,1% (p&lt;0,0001)</p> <p>RR für LK+ ePLND vs IPLND nach univariater Adjustierung für GS, pT, R-Status: zwischen 2,8 und 3,0</p> <p>5-J-bRFS ePLND vs IPLND: 34,4% vs 16,5% (n.s.)</p> <p>signifikanter Unterschied durch PLND-Verfahren nur bei Pat. mit LK+ und &lt;15% positiver LK, hier</p> <p>5-J-bRFS ePLND vs IPLND: 42,9% vs 10,0% (p=0,01)</p>	bRFS-Unterschied scheint konstruiert, um Signifikanzniveau zu erreichen.																			
Heidenreich 2002, [346]	Prospektive Kohortenstudie	203	cT1/2, cT3 in 29%	extended PLND	standard PLND	durchschnittlich 10,5 M (0,9J)	Zahl entnommener LK, %Zahl LK+, OP-Zeit, Lokalisation von LK+, Blutverlust, Komplikationen	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ePLND</th> <th>sPLND</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zahl LK</td> <td>28</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>LK+</td> <td>26,2%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>OP-Zeit</td> <td>179'</td> <td>125'</td> </tr> <tr> <td>Blutverl.</td> <td>650 ml</td> <td>590 ml</td> </tr> <tr> <td>Kompl.</td> <td>8,7%</td> <td>9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>42% aller LK+ außerhalb des Standard-Areals lokalisiert</p>		ePLND	sPLND	Zahl LK	28	11	LK+	26,2%	12%	OP-Zeit	179'	125'	Blutverl.	650 ml	590 ml	Kompl.	8,7%	9%	keine MVA für Risikofaktoren des LK-Befalls	2+
	ePLND	sPLND																										
Zahl LK	28	11																										
LK+	26,2%	12%																										
OP-Zeit	179'	125'																										
Blutverl.	650 ml	590 ml																										
Kompl.	8,7%	9%																										

## 6.6. Thema Andere interventionelle Verfahren

### 6.6.1. Hyperthermie

#### 6.6.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
NICE 2008 [32]	Hyperthermie wird nicht thematisiert	Keine Empfehlung
EAU 2007 [1]	Hyperthermie wird nicht thematisiert	-
Dutch Urological Association 2007 [71]	Hyperthermie wird nicht thematisiert	-

#### 6.6.1.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Algan 2000, [347]	Fallserie	26	Stadium C2-D1, Alter median 69 J	ein- oder zweimalig Hyperthermie (42,5°C/30 min per Sono-Sonde) plus EBRT 68 Gy		median 71 M (5,9 J)	bNED, OS, PSA-Nadir	medianer PSA-Nadir 1,0, mediane Zeit bis Nadir 15 M (1,25 J) medianes OS 88 M (7,3 J), 5-J-OS 73% medianes bNED 36 M (3 J), 5-J-OS 35% in MVA PSA signifikant für bNED und Trend für Dauer der Therapie und OS	Feasibility, geringe Patientenzahl	3
Deger 2004,	Fallserie	57	cT1/2 (68,3%), cT3 (31,6%), Alter	sechsmal Hyperthermie (42-46°C/60 min per Thermoseeds) plus EBRT		median 36 M (3 J)	PSA	initial medians PSA 11,6, Rückgang nach 12, 24 und 36 M auf median 1,1, 0,9, 0,6	Feasibility, geringe Patientenzahl,	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[348]			durchschn. 67 J	68,4 Gy				44% erreichten PSA-Nadir von 0,5 innerhalb von median 12 M 9 Patienten (15,8%) progredient	Outcomes von geringer klinischer Aussagekraft	
Maluta 2007 [349]	Fallserie	144	cT2 (14,6%), cT3/4 (85,4%), Alter 42-86 J, 60% mit (neo-) adj. HT	median viermal Hyperthermie (max 42,7°C/30 min per Radioschall) plus EBRT 74 Gy		median 51,7 M (4,3 J)	bDFS, OS	5-J-bDFS 49% 5-J-OS 87%	Feasibility, keine Vergleichsintervention, inhomogene Intervention (Anzahl, HT etc.)	3
Tilly 2005, [350]	Fallserie	22	primär cT3pN0 (n=15) oder rTxcN0 (Rezidiv nach RPE, n=7), Alter durchschn. 69 J, 27% neoadj. HT	vier- bis sechsmal Hyperthermie (max 41°C/30 min per Katheter mit Bowman Thermistoren) plus EBRT 68,4 Gy		median 6 J	bDFS, OS	6-J-bDFS Primärtumoren 50% Rezidive alle nach 1,5 J progredient 6-J-OS Primärtumoren 95% 6-J-OS Rezidive 60%	Feasibility, sehr geringe Patientenzahl, inhomogene Intervention (Anzahl, HT etc.), inhomogene Patientengruppe	3
Van Vulpen 2004 [351]	2 Fallserien/retrospektive Kohorte	26	cT3/4NxM0, Alter durchschn. 65 J, 8% HT	fünfmal regionale Hyperthermie (koaxial elektromagnetisch)	einmal interstitielle Hyperthermie (27MHz multi-electrode current sources)	durchschn. 36 M (3 J)	bRFS	3-J-bRFS alle 70%, regional 70%, interstitiell 57%	inhomogene Gruppen und Therapien, Feasibility, sehr geringe Patientenzahl	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				plus EBRT 66-70 Gy	interstitial hyperthermia technique MECS-IHT/60 min) plus EBRT 66-70 Gy					

## 6.6.2. Hochfokussierter Ultraschall (HIFU)

### 6.6.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
Cancer Care Ontario (CCO) [352]	HIFU cannot currently be recommended as an alternative to accepted curative treatment approaches for localized prostate cancer.	n.a.	[353]	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherche, transparente Aufarbeitung der Evidenz.
European Association of Urology (EAU) 2010 [30]	All other minimally invasive treatment options – such as HIFU microwave and electrosurgery – are still experimental or investigational. For all of these procedures, a longer follow-up is mandatory to assess their true role in the management of PCa	n.a.	Aus 2006, Poissonnier 2007, Thüroff 2003, Gelet 1999, Blana 2004, Uchida 2006, Blana 2008, Uchida 2009	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz
	Recommendation for the management of PSA relapse after radiation therapy  High-intensity focused ultrasound might be an alternative option, however, patients have to be informed about the experimental nature of this treatment modality due to the short follow-up periods reported.	n.a.	n.a.	
NICE 2008 [32]}	High intensity focused ultrasound (HIFU) and cryotherapy are not recommended for men with localised prostate cancer other than in the context of controlled clinical trials comparing their use with established interventions.  HIFU and cryotherapy are not recommended for men with locally advanced prostate cancer other than in the context of controlled clinical trials comparing their use with established interventions.	n.a.	NICE HTA 2008	

## 6.6.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Validität	LoE
<b>HIFU as primary therapy</b>							
Ramsay CR. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2015	pat. with localized PCa (T1 or T2)  3997 analysed patients undergoing HIFU from 21 studies included in the review. The studies were predominantly case series, but with one NRCS on HIFU versus cryotherapy versus brachytherapy versus PDT. [non-randomized]		MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Science Citation Index, CENTRAL, CDSR, DARE and the HTA databases; reference lists and additional reports  up to March 2013	"all studies considered to be at high risk of bias. Results should, therefore, be interpreted cautiously to reflect the very poor quality of the evidence base and the variation in definition of many of the outcomes. There were limited published data on the long-term efficacy of HIFU in achieving lower rates of morbidity and mortality compared with the standard options of RP and EBRT."  <i>mixed-treatment comparison model --&gt; predicted rates [non-randomized samples --&gt; data shown for HIFU only]</i>	biochemical failure (4 studies) - comparison with RT: increased risk for HIFU at 1y-follow-up (21% vs. 1.3% EBRT); n.s. after 5y - comparison to RP: HIFU increased but non-significant risk at 1y and 5y (34% HIFU, 13% EBRT, 11% RP after 5y)  overall survival (2 studies) 4y data: 99% for HIFU vs. 21% for EBRT; n.s.  disease-free survival (5 studies) 3y data: 88% for HIFU vs. 95% for EBRT vs. 90% for RP (significant difference to RT after 1y but not later)  adverse effects urinary incontinence (4 studies) 1y data: 1% for HIFU vs. 5% for EBRT vs. 66% for RP (HIFU vs. EBRT n.s.)  erectile dysfunction (2 studies) 1y-data: 23% for HIFU vs. 33% for RP, n.s.  further PCa treatment (3 studies) rate of reintervention within 2y: 3%,	1. a priori Design - ja 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja 9. Heterogenität erhoben? - (nein) 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein  AMSTAR-Score 6/11	3

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Validität	LoE
					12%, 31% (individual study data)		
Cordeiro ER. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. BJU Int 2012	pat.s with T1-T2 mostly, HIFU tx because either unsuitable for or unwilling to undergo RP  body of evidence: 31 uncontrolled studies on HIFU as primary treatment 2 studies on HIFU as salvage treatment	HIFU as primary or salvage treatment for PCa	Medline and Embase searches, reference lists up to Dec.2011	prospective or retrospective case series studies with > 50 pat.s  mean follow-up from 6.4 to 76.8 mo  main outcomes: negative biopsy rates, PSA levels (nadir, percentage of patients with PSA level of 0.5 ng/mL), disease-free survival rates	primary treatment - efficacy negative biopsy rates (follow-up biopsies 3 and 6mo after HIFU): range 35 to 95% percentage of patients reaching a PSA nadir of 0.5 ng/mL (8 series): range 61 to 91% PSA nadirs: range 0.04 to 1.8 ng/mL Disease-free survival (20 studies, heterog.def.s): 5-y disease free survival rates: range 61.2 to 95% 7- an 8y survival rates: range 69 to 84% (3 series)  primary treatment - adverse events reported rates of urinary retention: range <1 to 20% urinary tract infection: range 1.8 to 47.9% urinary incontinence of any degree: <1 to 34.3% erectile dysfunction: range 20 to 81.6% recto-urethral fistula (RUF) reported in <2% of pat.s  salvage - efficacy (71 and 167 pat.s, HIFU after recurrence after EBRT) negative biopsy rate: 73 - 80% salvage - side effects and toxicity:	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - unklar 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - nein 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - nein 9. Heterogenität erhoben? - nein 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein  AMSTAR-Score 2-3/11	3

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Validität	LoE
					urinary retention (7.8%); UTIs (3.5%); urinary incontinence (31.5%); BOO (20%); stenosis (17%)		
<b>HIFU as salvage therapy</b>							
Parekh A. Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. Semin Radiat Oncol 2013	pat.s with PCa recurrence  body of evidence: 7 studies on HIFU (n=4; 19; 22; 31; 46; 71; 167 pat.s)	HIFU as salvage treatment post-RT for PCa	Pubmed search, reference lists up to Sept.2011	studies reporting either cancer control and/or toxicity outcomes	survival outcomes (individual studies): [n=167 pat.s; mean follow-up 18mo] 3y progression-free survival rate 53% [n=22 pat.s] 2y biochemical disease-free survival by risk group: low 100%, intermediate 84%, high 14% bDFS rate in other studies: range 39-73% (follow-up in studies: 6mo-5y)  adverse events: incontinence 37% rectal injury 2% bladder neck stricture 15% fistula 4% urinary retention 7.8%	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - nein 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - nein 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - nein 9. Heterogenität erhoben? - nein 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein  AMSTAR-Score 2/11	3



## 6.6.2.3. Primärliteratur für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
<b>HIFU as primary therapy (sorted by cohort size)</b>						
Crouzet S. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. Eur Urol 2014	n = 1002 pat.s with localized PCa, T1M0-T2M0, (equal distribution) PSA <30	whole-gland HIFU as primary therapy (Ablatherm) (mostly concomittant TURP)  tx 1997-2009	prospective cohort no comparator  Median follow-up 6.4y (range 0.2-13.9)  primary outcomes: survival rates (biochemical-free, cancer-specific, metastasis-free, and overall survival); secondary outcomes: morbidity rates	oncological outcomes post-HIFU biopsies (available for 774 patients (77%): negative in 485 patients (63%); positive in 289 patients (37%) biochemical-free survival rates overall 10y: 60%; 5- and 8-yr bFSRs by risk group: low 86 and 76%, intermediate 78 and 63%, high-risk 68 and 57% (p<0.001) 10y overall survival: 80% 10y PCa-specific survival: 97% (by risk group: 99%, 98%, 92%) 10y metastasis-free survival: 94% (by risk group: 99%, 95%, 86%) 5- and 8-y additional treatment-free survival: low 81% and 68%, intermediate 66% and 53%, high-risk 47% and 38%  morbidity: stress urinary incontinence in 18.7% (level 1) and 5% (level 2 or 3); UTI in 3.9%; acute urinary retention in 7.6%; BOO in 16.6%; hematuria/sloughing in 5.5%; stenosis in 9%; fistula in 0.4%	Studientyp - prospective cohort Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja/n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja	3
Uchida T. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer.	n = 918 pat.s with stage T1c-T3N0M0 (mostly T1c; 3.6% T3) PCa, PSA <30, any GSC; neoadjuv. ADT <24mo	HIFU as primary therapy (Sonablate) tx 1999-2012	retrospective cohort analysis no comparator  median follow-up 78mo (6-163)  primary outcomes: overall,	oncological outcomes 10y overall survival: 88.6% 10y cancer specific survival: 97.4% 5y and 10y biochemical disease-free survival: 57.1% and 48.8% - risk group analyses (10y): 63.2% (low), 51.5% (intermediate), 32.1% (high-risk) (p<0.01)	Studientyp - retrospective case series Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein/n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja	3

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
J Urol 2015	before HIFU		cancer specific and biochemical disease-free survival rates secondary outcomes: predictors of biochemical disease-free survival  subgroup analyses for HIFU devices / years	control biopsies (6mo post HIFU, performed in 82.6%): negative in 87.3% salvage treatment (ADT, RT, RP) in 27.7% during follow-up  complications urethral stricture in 19.7%; acute epididymitis in 6.2%; stress urinary incontinence in 2.3%	angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskaala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja/n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - unklar	
Thuroff S. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. J Urol 2013	n = 704 pat.s with T1-T2N0M0 (78.5% intermediate or high-risk), PSA>50	whole-gland HIFU as primary therapy (Ablatherm) (prior or conc. TURP) tx 1996-2009	retrospective cohort analysis no comparator  Mean followup was 5.3 years (range 1.3 to 14)	oncological outcomes 10y cancer-specific survival: 99% 10y metastasis-free survival: 95% 5y bDFS rate by risk group: intermediate 92%, high 84%; 10y bDFS rate by risk group: intermediate 68%, high 60% 10y salvage treatment-free rate by risk group: low 98%, intermediate 72%, high 68%  morbidity (short to intermediate-term) incontinence (4%), obstruction (4.6%), infection (2.1%), rectourethral fistula formation (0.23%), perineal pain (0.7%), other morbidity (4.4%)	Studientyp - retrospective case series Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein/n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskaala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - nein Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja	3
Dickinson L. Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Nonmetastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry	n = 569 pat.s with PCa (mostly low- or intermediate-risk; 14% high)	whole-gland HIFU as primary therapy (Sonablate) tx 2004-2012	retrospective cohort analysis no comparator  median follow-up 46mo (IQR 23-61 mo)  primary outcome: failure-	oncological outcomes 5-y failure-free survival: 70% (95%CI 64-74) - by risk group: low 87% (95%CI 78-93), intermediate 63% (56-70), high-risk 58% (32-77) 5-y overall survival: 95% (95%CI 92-97) 5-y BDFS: Stuttgart criteria 68% (95%CI 62-74); Phoenix criteria 79% (95%CI 73-83)	Studientyp - retrospective case series Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nein Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein/n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja	3

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
Cohort. Eur Urol 2016			free survival; secondary outcomes: adverse events, GU function	adverse events: one urinary tract infection in 7.7%, recurrent urinary tract infection in 2.9%, epididymo-orchitis in 3%, endoscopic interventions in 30%, recto-urethral fistula in 0.13%, osteitis pubis in 0.13%. 88% remained pad free (of initially 36%) 39% maintained good erectile function (of 41% at baseline)	angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	
Ganzer R. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. BJU Int 2013	n = 538 pat.s with clinically localized Pca (mostly T1c, T2)	HIFU as primary therapy (Ablatherm) tx 1997-2009	retrospective cohort analysis no comparator  mean follow-up 8.1y (+/- 2.9y)	oncological outcomes cancer in follow-up biopsy: bx in 55.2% of pat.s (297), of these 25.6% (76) with histological evidence of cancer - by risk group: low 16%, intermediate 28.7%, high-risk 40% biochemical disease-free survival: 5y overall bDFS 81% - by risk group: 88%, 83%, 48% 5y overall bDFS 61% - by risk group: 71%, 63%, 32% salvage treatment during follow-up: 18% of pat.s (97) - by risk group: 10.9%, 19.4%, 34.0% (p<0.01) PCa-specific death: in 3.3% (18) of pat.s - by risk group: 0, 8, 10 (p<0.001)  adverse events: recto-urethral fistula in four (0.7% of pat.s - all repeat HIFU); UTIs in 55 (10.2%); BOO in 152 (28.3%); stress urinary incontinence 6mo after tx: grade 1 in 93 (17.3%), grade 2 in 15 (2.8%); 83.1% of patients were pad-free at last	Studientyp - retrospective case series Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein / n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja / n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (Beratertätigkeit)	3

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
				evaluation; grades 1 and 2 SUI reported by 74 (13.8%) and 13 (2.4%); 4 (0.7%) with grade 3 SUI that required intervention. erectile dysfunction: unimpaired pre-treatment potency in 202 (outcome data provided by 169 (83.7%) pat.s) - 12mo after HIFU, 43 (25.4%) potent, 67 (39.6%) able to perform intercourse with medical assistance and 59 (35%) patients were impotent.		
Berge V. Morbidity associated with primary high intensity focused ultrasound and redo high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. J Urol 2014	n = 359 pat.s with localized Pca (T1-T3a; 50% T2, 18.7% T3a)	whole-gland HIFU (Sonablate) (optional pharmacol. pretreatment for size reduction)  tx 2004-2012	retrospective cohort analysis no comparator  median follow-up 45mo (3-93) [single HIFU tx] / 27mo (3-81) [redo-HIFU tx]	oncological outcomes post-HIFU control biopsy: in 48.7% of pat.s (175), positive in 30.1% (108) salvage treatment (after HIFU) rates: 26.4% (single HIFU); 44.8% (redo HIFU)  side effects urinary drip free: significant decrease after treatment (86 -> 55.7% single HIFU; 89.2 -> 55.1% redo-HIFU) pad free: significant decrease after treatment (98.3 -> 90.1% single HIFU; 98.8 -> 91.0% redo-HIFU) sexual function: no significant difference in erectile function but significant increase in use of PDE-5 inhibitors (16.4 -> 62.0% single HIFU; 12.2 -> 50.0% redo-HIFU)	Studientyp - retrospective case series Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nein (GSC höher bei redo-HIFU) Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (vorhanden)	3
<b>HIFU as salvage therapy</b>						
Crouzet S. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate	n = 418 pat.s with recurrent PCa after EBRT	total-gland salvage HIFU (Ablatherm)	retrospective cohort analysis no comparator  median follow-up 3.3y	oncological outcomes 7-y overall survival: 72% 7-y cancer-specific survival: 82% 7-y metastasis-free survival: 81%	Studientyp - retrospective case series Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a.	3

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. BJU Int 2017.		tx 1995.2009	(1.5-5.2y)  outcomes: biochemical failure-free survival; progression to metastasis, cancer-specific death	5-y biochemical failure-free survival: 49% - by risk group - 58% for low, 51% for intermediate, 36% for high (similar for PSA and GSC categories)  salvage treatment-free survival: 37% - by risk group - 54% for low, 37% for intermediate, 23% for high (similar for PSA and GSC categories)	Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein/n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (vorhanden)	
Kanthabalan A. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radiorecurrent prostate cancer. BJU Int 2017	n = 150 pat.s with recurrent PCa after EBRT	focal salvage HIFU (Sonablate) tx 2006-2015	retrospective cohort analysis no comparator  mean follow-up  primary outcome: composite failure = biochemical failure and/or positive imaging results and/or bx and/or syst.tx and/or metastases and/or PCa-specific death secondary outcome: biochemical failure by Phoenix-Astro definition (PSA nadir +2 ng/ml)	oncological outcomes 3-y composite endpoint-free survival: 40% (95%CI 31-50) - by risk group before salvage tx: 100% for low, 49% for intermediate, 24% for high - in PSA responders (nadir ≤0.5ng/ml): 67% (95%CI 53-82%)  3-y biochemical disease-free survival: 48% (95%CI 39-59) - by risk group before salvage tx: 100% for low, 61% for intermediate, 32% for high - in PSA responders (nadir ≤0.5ng/ml): 78% (95%CI 67-92%)  complications: UTI in 11.3%; epididymitis in 1.3%, bladder neck strictures in 8%, rectourethral fistula after first HIFU in 2%, osteitis pubis in 0.7%	Studientyp - retrospective case series Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein/n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - nein	3

#### 6.6.2.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
HTA-Bericht	Warmuth et al. 2010 [354]	Systematische Recherche am 29.01.2010 in Medline, Embase, Cochrane, CRD, York databases, websites, Herstelleranfrage, Handsuche in Scopus ;  Einschlusskriterien : Prospektive Studien mit n > 50 ; deutsch oder englisch, 2000-2010	HIFU bei lokal begrenztem PCa  HIFU bei lokal fortgeschrittenem PCa (T3-4, N0,M0)  HIFU bei Lokalrezidiv (Salvage)	Nur prospektive Fallserien identifiziert  <b>Zu 1</b>  <b>11 Fallserien</b> (n = 58-402) zur Primärtherapie mit <b>Ablatherm</b> (Ø präoperatives PSA : 7-12 ; Ø Alter : 66-72 ; Gleason meist ≤ 7 ml, 4 Studien mit konsekutiver Rekrutierung, 0-43% mit ADT, 65-100% mit TURP, 57-96% mit einmaliger Behandlung, Ø follow-up : 6-77 Monate)  Ergebnisse : OS : 90% (5J), 83 (8J) (1 Fallserie), DFS : 100% (5J), 98 (8J) (1 Fallserie), 5-Jahres bDFS = 66%-77% (2 Fallserien) ; 7-Jahres bDFS = 69% (2 Fallserien), neg.Biopsierate = 65-94% (10 Fallserien) meist ohne Angabe von Zeitpunkt, 1x 86% nach 3 Monaten ; QoL = unterschiedliche und geringe Unterschiede, NWHT : 2-85%, NWR : 0-15%, NWImp : 18-70%, NWS : 1-6%  <b>7 Fallserien</b> (n = 63-517) zur Primärtherapie mit <b>Sonablate</b> (Median präoperatives PSA : 5-10; Ø Alter : 68-72, einmal Alter 64 ; Gleason meist ≤ 7, Ø Prostatavolumen : 22-33 ml, 4 Studien mit konsekutiver Rekrutierung 29-66% mit ADT, Häufigkeit von TURP nicht angegeben oder 0 , 79-86% mit einmaliger Behandlung, medianes follow-up : 14-34, Ø 12 Monate)  Ergebnisse : 1-Jahres bDFS = 78%-84% (6 Fallserien) ; 2-Jahres bDFS = 0-91% (2 Fallserien), 3-Jahres bDFS = 20-86% (3 Fallserien) ; 5-Jahres bDFS = 45-84% (2 Fallserien) ; neg.Biopsierate = 19-89% nach 6 Monaten und 77-84% nach 12 Monaten ; QoL = IEFF minus 6 Punkte 12 Monate gegenüber präoperativ, IPSS +/- 1 Punkt ; NWHT : 1-30%, NWR : 0-2%, NWImp : 1-39%	<b>Zu 1 :</b>  <u>Ablatherm</u>  Blana 2008 Poissonnier 2007 Colombel 2006 Lee 2006 Blana 2004 Walter2004 Chaussy 2003 Thürhoff 2003 Chaussy 2001 Gelet 2001 Chaussy 2000  <u>Sonablate</u>  Ahmed 2009 Mearini 2009 Uchida 2009 Muto 2008 Uchida 2006 Uchida 2006 Uchida 2005  <b>Zu 2 :</b>  Ahmed 2009 Mearini 2009 Uchida 2009  <b>Zu 3 :</b>	3

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				<p><b>Zu 2 : 3 Fallserien, die auch T3-Stadien berücksichtigen</b> sind aufgeführt aber nicht separat ausgewertet</p> <p><b>Zu 3 : 3 Fallserien</b> (n = 71-82) <b>nach externer Bestrahlung</b>, alle mit Ablatherm, Ø Alter 67-71, Ø präoperatives PSA : 8, Gleason &lt; 10, Ø Prostatavolumen : 21-35, Ø follow-up : 15-18 Monate</p> <p>Ergebnisse : neg.Biopsierate = 78-80 (in einer Studie Angaben zum Zeitpunkt :15 Monate) ; NWHT : 1-35%, NWR : 1-6%, NWImp : 77%, NWS : 1%</p> <p><b>Schlussfolgerung der Autoren:</b> Qualität der Evidenz zu HIFU sehr gering, vor allem wegen fehlenden Kontrollen. Netto-Nutzen-Bewertung nicht möglich. Aufnahme in österreichischen Leistungskatalog wird nicht empfohlen</p>	<p><u>Ablatherm</u></p> <p>Colombel 2006 Gelet 2004 Gelet 2000</p>	
Systematischer Review (ohne Metaanalyse)	Lukka 2011 [353]	Suche bis 05/2009 in Medline, Embase, Cochrane, Kongressbänden, Referenzlisten, Leitlinien  Einschluss RCTs, Syst. Reviews,	HIFU vs. etablierte Verfahren zur Therapie des PCa	<p><b>29 Fallserien zur Primärtherapie</b> (Ablatherm : 22 Studien, Sonablate : 7 Studien)</p> <p>n = 58-1234, Ø Alter 65-74 J. Gleason meist &lt; 7, Ø PSA : 2,1 bis &lt; 27,7, Ø follow up 6 Monate bis 6,4 J.</p> <p>Ergebnisse : neg.Biopsierate = 35-95,1% (21 Fallserien), 5 Jahres-DFS (uneinheitlich definiert) 55-95% (5 Fallserien) ; adjuvante oder zusätzliche Therapie : 2,3-21% (6 Fallserien), Wiederholungstherapie 7,7-43 % (11 Fallserien), Fallserie mit längstem follow-up (6,4 J., Blana et al. 2008) : 8 Jahre-OS : 83%, 8 Jahre CSS : 98%, NWHT : Median 7,5 ; NWR : 1%, NWImp : 44%</p> <p><b>5 Fallserien zur Sekundärtherapie (salvage) nach EBRT</b> mit</p>	<p><u>Primärtherapie</u></p> <p><u>Ablatherm</u></p> <p>Chaussy 2000/Thürhoff 2000, Chaussy 2001/chaussy 2000b, Thürhoff 2003, Chaussy 2003, Thürhoff 2005, Thürhoff 2006+abstract, Chaussy 2006, Gelet 2000, Gelet 2001, Poissonnier 2007+abstract, Gelet 2006,</p>	3

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		Leitlinien, nichtrandomisierte Studien Sprache englisch, n > 50, auch Abstracts berücksichtigt		<b>Ablatherm</b>  Ergebnisse : größte (n = 167) und längste (n = 18,1 Monate) Fallserie (Murat 2006-2009) : neg.Biopsierate = 73%, 5 Jahres-DFS : 17%, NWHT : 50%; NWR : 3%, NWImp : 44%  Schlussfolgerung der Autoren : Evidenz zu HIFU ist von geringer Qualität. Wirksamkeit unklar, Bestätigung der Ergebnisse in prospektiven Studien notwendig, breite Anwendung wird nicht unterstützt	Blana 2004/Blana 2008, Blana 2006b, Blana 2007/, Blana 2008, Beerlage 1999, Lee 2006 abstract , Mallick 200, Zizzi 2006 abstract, Ganzer 2008, Conort 2008, Murat 2008 abstract, Misrai 2008  <u>Primär Sonablate</u>  Uchida 2005, Uchida 2006, Uchida 2006, Uchida 2006, Mearini 2008/Merarini 2009 (Mit 14 Patienten mit T3), Muto 2008  <b>Sekundärtherapie</b>  Gelet 2004, Poissonier 2005 abstract, Mallick 2006 abstract, Murat 2006 abstract/ Murat 2007 abstract, Murat 2008abstract/ Murat 2009	
<p>NWHT = Nebenwirkung/Harntrakt, NWImp = Nebenwirkung/Impotenz/erektile Dysfunktion, NWR = Nebenwirkung/Rektum, NWS = Nebenwirkung/Schmerzen, HIFU = Hochintensiver fokussierter Ultraschall, PSA = prostataspezifisches Antigen ; EBRT = externen Strahlentherapie; PCa = Prostatakarzinom; HTA = Health Technology Assessment; DFS = disease free survival ; OS = overall survival ; bDFS = biochemical disease free survival, TURP = transurethral resection of the prostate</p>						



### 6.6.2.5. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
Aus 2006 [355]	Systematischer Review	Literatursuche bis Februar 2005, 6 Fallserien ausgewählt und ausgewertet	HIFU, z.T. in Kombination mit TURP bei Patienten mit lokal begrenztem („localised“, T1/2) PCa	Bewertung: auf Grund schwacher Daten ist Wert dieser Methode sehr schwer einzuschätzen und kann nicht als Alternative zu radikaler Prostatektomie oder Radiatio angesehen werden	Unterschiedlich langes Follow-up der Studien, unterschiedliche Diagnosedefinitionen	3	11-14 18-19
Rebillard 2008 [356]	Systematischer Review	Literatursuche bis Juli 2007, 30 Artikel/Abstracts ausgewählt und ausgewertet	HIFU in Primärtherapie bei Patienten mit lokal begrenztem („localised“, T1/2) PCa	<p>25 Publikationen zu Ablatherm, 5 Publikationen zu Sonablate</p> <p>Patienten überwiegend ca. 70J, zur Hälfte cT1 und cT2 NOM0, GS &lt;7</p> <p>überwiegend Kurzzeit-Outcomes: Rate negativer Biopsien, Zeit bis PSA-Nadir, bDFS</p> <p>negative Biopsie 51-96% (Ablatherm) bzw. 64-87% (Sonablate)</p> <p>PSA-Nadir meist nach 3-4 Monaten erreicht</p> <p>DFS unterschiedlicher Definitionen nicht vergleichbar</p> <p>actuarial 5-J-DFS 65-66%, 7-J-DFS 61% (Ablatherm)</p> <p>5-J-bDFS 78% (Sonablate)</p> <p>Ablatherm-Tox: Inkontinenz, Stenosen, ED</p> <p>Sonablate-Tox: Stenosen, ED</p> <p>wiederholte HIFU erhöht Risiko für Tox</p>	<p>mehrere Publikationen berichten über gleiche Patienten</p> <p>verschiedene Definitionen von DFS</p> <p>unterschiedliche Biopsiezeiten</p> <p>kurze Follow-ups</p> <p>keine Vergleichsstudien, nur Fallserien</p> <p>v.a. monozentrisch</p> <p>kleine Patientenzahlen</p> <p>spezielles Patientenkollektiv: lokal begrenztes PCa, ca. 70 J, für etablierte Lokaltherapien nicht geeignet, eigentlich klassische WW-Patienten</p>	3	Ablatherm: 5-22, 35-41 Poissonnier 2007, Blana 2007, Lee 2006, Mallick 2006, Gelet 2006, Zizzi 2006, Chaussy 2006, Gelet 2005, Poissonnier 2005, Thueroff 2005, Blana 2004, Thüroff 2003, Gelet 2001, Chaussy 2001, Chaussy 2000 (Mol Urol), Gelet 2000, Chaussy 2000 (J Endourol), Beerlage 1999, Blana 2006, Chaussy 2003, Thüroff 2000, Thüroff 2006 (Eur Urol), Thüroff 2006 (J Urol), Thüroff 2005,

Autoren Jahr	Literatur- typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
							Chaussy 2005  Sonablate: 23-27  Uchida 2006 (BJU), Uchida 2006 (Int J Urol), Uchida 2005

## 6.6.2.6. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs-intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-niveau SIGN
Shoji 2010 [357]	n = 326/ Ø Alter 68 (45-88),  T1c : 173, T2a :106, T2b :47  214 Pat. mit NADT behandelt, Ø präoperatives PSA : 12,7, Gleason bei 259 Pat. 5-7, 18 Pat mit TURP	HIFU mit Sonablate/ 24 Monate	Keine (Fallserie)	IPSS  Uroflowmetrie  FACT-G  FACT-P  IIEF-5  Nebenwirkungen	keine sign. Veränderungen  sign Veränderung nach 6 Monaten (15,8 vs. 13,0 ml/s, nicht mehr nach 24 Monaten  sign. Verbesserung gegenüber präoperativ (88,1 vs. 93,5) nach 24 Mon.  keine sign. Veränderungen  keine sign. Veränderungen  Potenzraten der Pat. ohne NADT : 52 % (nach 6 Mon.), 63% (nach 12 Monaten), 78% (nach 24 Mon)	Interne Validität eingeschränkt da : Patienten nicht konsekutiv ermittelt, keine Powerkalkulation, keine Festlegung primärer Endpunkt, multiples Testen ohne Adjustierung,	3
Li 2010 [358]	n=102 (davon 55 mit HIFU, alle asiatisch)  für HIFU : Ø Alter 57,5, PSA 7,5 ng/ml, T1c 43,6%, T2a 47,3%, T2b 9,1%  Gleason ≤ 7,	HIFU (Sonablate)/ 36 Monate	Kryotherapie	1. IIEF-EF (Index zur erektilen Funktion )  2. PSA-Wert (Mittelwerte)  3 Penislänge  4. Penisumfang	HIFU : 27,3 (präoperativ), 17,6 (12 Monate), 22,3 (24 Monate), 26,2 (36 Monate), sign. Reduktion nach 36 Monaten  HIFU : 6,15 (präoperativ), 0,39 (12 Monate), 0,44 (24 Monate), 0,42 (36 Monate), sign. Reduktion nach 36 Monaten  keine sign. Veränderungen innerhalb und zw. den Gruppen  keine sign. Veränderungen innerhalb und zw. den Gruppen	interne Validität eingeschränkt da :  keine Powerkalkulation, keine Festlegung primärer Endpunkt, multiples Testen ohne Adjustierung,	2-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Netsch 2010 [359]	n = 226 konsekutiv, T1a-T3b, 93 Pat. mit antihormoneller Therapie, Ø Alter : 70	Einmalige HIFU (Ablatherm) Behandlung/ Ø follow up 50 Monate	Keine (Fallserie)	erhöhter Blasenauslasswiderstand (BOO), der invasiv therapiert wurde oder ab 2005 mit Laserverfahren behandelt	Kumulative Inzidenz : 20,8% (1J.), 23,89% (2J.), 24,34% (3J.). bei 58 Pat. einmalige BOO (25,66%). Mehrfache BOO bei 11,94%.  Ø Zeit zwischen HIFU und BOO : 6 Monate  Kein sign. höheres Risiko bzgl. Alter, hormonelle Therapie, Risikogruppe (T1-T3)	Studie enthält Hinweise, dass größerer Abstand zwischen TURP und HIFU (> 1 Monat) zu weniger BOO führt  Interne Validität eingeschränkt : keine Powerkalkulation, keine Festlegung primärer Endpunkt(e), multiples Testen ohne Adjustierung,  Positiv : Pat. konsekutiv eingeschlossen	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Crouzet 2010 [360]	n = 803 konsekutiv, T1-T2, N0 M0, Ø Alter : 70,8, Ø PSA 9,1 ng/ml, Ø Volumen : 24,5 ; keine neoadjuvante Hormontherapie	Primäre Therapie mit HIFU (Ablatherm), TURP unmittelbar vor HIFU bei Drüsen ≤ 35 ml, 4-6 Wochen vor HIFU bei Drüsen > 35 ml /  Ø follow up : 42 +/- 33 Monate		1. bDSF (Phoenix criteria)  2. Adjuvant treatment- free survival  3. DFS (combinierte Kriterien)  4. Krebspezifisches Überleben  5. Gesamtüberleben  6. Metastasenfreies Überleben	1.aufgeschlüsselt nach Risikogruppen (d'Amico) nach 5 und 7J. : 83-75% (low), 72- 63% (medium), 68-62% (high)  2. aufgeschlüsselt nach Risikogruppen (d'Amico) nach 5 und 7J. : 84-79% (low), 68- 61% (medium), 52-54% (high)  3. aufgeschlüsselt nach Risikogruppen (d'Amico) nach 5 und 7J. : 72-62% (low), 56- 46% (medium), 47-39% (high)  4. CSS = 99% (8 J.)  5. OS = 89 % (8 J.)  6 MFS = 97%	84 Pat. mit Lokalrezidiv mit EBRT behandelt.  interne Validität eingeschränkt : keine Powerkalkulation, keine Festlegung primärer Endpunkt, multiples Testen ohne Adjustierung,  keine Schadensendpunkte/Nebe nwirkungen/QoL berichtet  Ein Autor (Gelet) ist Berater des Herstellers EDAP	3
Poissonnier, 2007 [361]	n = 227,  T1 und T2, Präop PSA <15 ng/ml.  Gleason score <7., Prostatavolumen < 40cc	HIFU,  27 Monate im Durchschnitt (12- 121 Monate)	Keine (Fallserie)	PSA Nadir. Komplikationen. Nebenwirkungen. Biopsiestatus. 5-Jahres-disease-free survival rate (DFSR)	DFSR 66%, Abhängigkeit von PSA bei Diagnose: <4 ng/ml: 90% DFSR 4-10 ng/ml: 57% DFSR 10,1-15 ng/ml: 61% DFSR häufigste Nebenwirkungen: Inkontinenz (13%), Ureterstenose (12,1%)		3
Beerlage, 1999 [362]	n = 111  T1-T3	HIFU,  12 Monate (6-27)	Keine (Fallserie)	Postoperative Komplikationen. Biopsiestatus.	„Local control“ = complete remission + partial remission R: 65% für selektive Intervention (lokal) und 94% für globale		3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	Präoperatives PSA : <25ng/ml Prostatektomie nicht möglich oder nicht erwünscht			Progressionsfreies Überleben. PSA < 4 ng/ml	Intervention (gesamtes Organ)		
Blana, 2004 [363]}	n = 146 Durchschnittsalter 66,9 T1-T2 Präoperatives PSA : <15ng/ml Gleason score <6 Prostatektomie nicht möglich oder nicht erwünscht	HIFU, 22,5 Monate	Keine (Fallserie)	Biopsiestatus. PSA Nadir. Komplikationen			3
Chaussy 2003 [364]}	n = 271 Durchschnittsalter HIFU: 65,8 TURP und HIFU: 68,4 Präoperatives PSA	HIFU allein (n = 96) 18,7 Monate	HIFU+TURP (n = 175) 10,9 Monate	Biopsiestatus	Negative Biopsie beim letzten Follow-up HIFU allein: 87,7% der Patienten; HIFU+TURP: 81,6% der Patienten Retreatment rate 25% bei HIFU allein, 4% bei HIFU+TURP		3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	: <15ng/ml						
Chaussy 2000 [365]	n = 315 Durchschnittsalter 72. Prostatavolumen <30ml Präoperatives PSA: <20ng/ml Lebenserwartung > 5 Jahre Normale rektale Anatomie	HIFU, 193 Tage im Durchschnitt. (0-903 Tage)	Keine (Fallserie)	Biopsiestatus. PSA Nadir	Negative Biopsie nach 2,25 MHz in 40% der Patienten, nach 3,0 MHz in 80% der Patienten		3
Gelet 2001 [366]	Durchschnittsalter 71 (55-86) T1b, T1c, T2 Präop PSA <20 ng/ml Prostatektomie nicht möglich oder nicht erwünscht Zuwarten abgelehnt	HIFU, 19 Monate im Durchschnitt. (3-76 Monate)	Keine (Fallserie)	PSA Nadir. Komplikationen. Biopsiestatus Progressionsfreies Überleben	Negative Biopsie beim letzten Follow-up=75% der Patienten Progressionsfreies Überleben 66%		3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Blana 2008 [367]}	n = 163 cT1/2N0M0, PSA $\leq$ 20, GS $\leq$ 7, Alter durchschn. 66 J, ohne vorangegangene Therapie	HIFU (Ablatherm) allein 29% HIFU +TURP 71% durchschn. 4,8J	Keine (Fallserie)	5-J-bNED, 5-J-DFS, Rate negativer Biopsien nach Therapie, Tox	5-J-bNED 75% 5-J-DFS 66% negative Biopsie in 92,7% Grad 2 Inkontinenz 1,8% ED 44,7% keine signifikanten Outcome-Unterschiede bezüglich low bzw. intermediate risk 12% (n=20) mit Salvage-Therapie nach Primärbehandlung – keine PSA-Werte/klein. Angaben bezogen auf die Gesamtgruppe: 4,9% mit HT, 6,1% mit EBRT, 1,2% mit Salvage RPE	kein OS, keine Vergleichsintervention	3
Blana 2008 [368]}	n = 140 cT1/2NxM0, PSA<15, GS $\leq$ 7, Alter durchschn. 69 J, 16,4% mit HT	HIFU (Ablatherm) durchschn. 6,4 J	Keine (Fallserie)	bNED, DFS, OS, CSS, Rate negativer Biopsien nach Therapie	5-J-OS 90%, 8-J-OS 83% 5-J-CSS 100%, 8-J-CSS 98% 5-J-bNED 77%, 7-J-bNED 69% 5-J-DFS 66%. 7-J-DFS 59%	keine Vergleichsintervention, eher Feasibility	3



Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					negative Biopsie in 86,4%  DFS signifikant schlechter in intermediate risk-Gruppe, keine Unterschiede bzgl. übriger Outcomes  Grad 2 Inkontinenz 0,7%  ED 25,9%		
Blana 2006 [369]}	n = 223  cT1-3N0M0, Alter durchschnittlich 68 J, 46% mit neoadj. HT  (keine Angabe über Anteil T3)	zwei HIFU-Therapien nach pos. Biopsie (n=49)  median 13 M	eine HIFU-Therapie (n=174)	Toxizität	signifikant höhere Inkontinenz und Impotenz	Rate nach 2maliger HIFU  Patientengruppen ungleich	3
Lee 2006 [370]}	n = 58  Fallserie/ retrospektive Kohorte  cT1/2, Alter durchschnittlich 70J, 29% mit neoadj. HT	HIFU (Ablatherm)  durchschnittlich 14 M (1,2J)	Keine (Fallserie)	HIFU-Erfolg (d.h. neg. Biopsie oder PSA dreimal <1)	HIFU-Erfolg in 85% low risk, 77% intermediate risk, 47% high risk Patienten	keine klinisch sinnvollen Langzeit-Outcomes, keine Vergleichsintervention, Bestandteil des Rebillard-Reviews (s.o.)	2 bis 3
Muto 2008	n = 70	HIFU (Sonablate) fokal (bei	HIFU (Sonablate) Gesamtprostata	bDFS, Rate negativer	2-J-bDFS low risk 85,9%	retrospektive Analyse, bias durch	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
[371]}	cT1/2 N0M0, Alter median 72 J, z.T. neoadj. HT	unilobulärer Läsion, n=29  median 34 M (2,8 J)	(bei bilobulärer Läsion, n=41)	Biopsien nach Therapie	intermediate risk 50,9%  high risk 0%  keine signifikanten Unterschiede bezüglich bDFS bei fokal vs whole HIFU	unterschiedliche Stadien in den beiden Therapiegruppen	
Sumitomo 2008 [372]}	n = 530  cT1/2 (95%), cT3 (5%), Alter median 68-69 J	HIFU (Sonablate) + neoadj. HT (n=270)  median 21-22 M (1,8 J)	HIFU (Sonablate) ohne neoadj. HT (n=260)	HIFU-Erfolg (bNED nach Phoenix + neg. Biopsie+ keine distant metastases ), DFS	3-J-DFS alle: 64,7%  signifikante Einflussgrößen auf DFS (HIFU-Erfolg) in Multivarianzanalyse: initiales PSA, cT, neoadj. HT	ungleich verteilte Risikogruppen, kurzes Follow-up, retrospektive Analyse	2-
Uchida 2006 [373]}	n = 63  cT1/2N0M0, Alter median 71 J	HIFU (Sonablate),  median 22 M (1,8 J)	Keine (Fallserie)	bDFS, Rate negativer Biopsien nach Therapie	3-J-bDFS  PSA <10: 82%  PSA 10,01-20: 62%  PSA>20: 20%  PSA-Nadir <0,2: 100%  PSA-Nadir 0,21-1: 74%  PSA-Nadir >1: 21%  negative Biopsie: 87%	retrospektive Analyse, kleine Patientenzahl, kurzes Follow-up, Bestandteil des Rebillard-Reviews (s.o.)	2 bis 3
Uchida	n = 181	HIFU (Sonablate),	Keine (Fallserie)	bDFS	1-J-bDFS 84%, 3-J-bDFS 80%, 5-J-bDFS 78%	retrospektive Analyse,	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
2006 [374]}	cT1/2N0M0, Alter median 70 J  median 18 M (1,5 J)				3-J-bDFS  PSA <10: 94%  PSA 10,01-20: 75%  PSA >20: 35%	kurzes Follow-up, Bestandteil des Rebillard-Reviews (s.o.)	

bDFS = biochemical disease free survival, bNED = biochemical no evidence of disease; BOO = bladder outlet obstruction; CSS = cancer specific survival ; DFS = disease free survival ; DFSR = disease free survival rate, EBRT = externen Strahlentherapie ; ED = erektile Dysfunktion ; FACT-G = functional assessment of cancer therapy - general; FACT-P = functional assessment of cancer therapy -prostate ; HIFU = Hochintensiver fokussierter Ultraschall; HT = Hormontherapie; IIEF = international index of erectile function, IIEF-EF = international index of erectile function- erectile function domain ; IPSS = International Prostate Symptom Score , MFS = metastasis free survival, NADT = neoadjuvant androgen deprivation therapy; OS = overall survival ; PCa = Prostatakarzinom ; PSA = prostataspezifisches Antigen; QoL = quality of life ; RPE = Radikale Prostatektomie ; Tox = Toxizität, TURP = transurethral resection of the prostate

## 6.6.2.7. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Poissonnier, 2007 [361]	Fallserie	227	T1 und T2  Präop PSA <15 ng/ml.  Gleason score <7.  Prostatavolumen < 40cc	HIFU.	keine	27 Monate im Durchschnitt (12-121 Monate)	PSA Nadir. Komplikationen. Nebenwirkungen. Biopsiestatus. 5-Jahres-disease-free survival rate (DFSR)	DFSR 66%, Abhängigkeit von PSA bei Diagnose: <4 ng/ml: 90% DFSR 4-10 ng/ml: 57% DFSR 10,1-15 ng/ml: 61% DFSR häufigste Nebenwirkungen: Inkontinenz (13%), Ureterstenose (12,1%)	3
Beerlage, 1999 [362]	Fallserie	111	T1-T3  Präoperatives PSA : <25ng/ml  Prostatektomie nicht möglich oder nicht erwünscht	HIFU	keine	12 Monate (6-27)	Postoperative Komplikationen. Biopsiestatus.  Progressionsfreies Überleben. PSA < 4 ng/ml	„Local control“ = CR+PR: 65% für selektive Intervention (lokal) und 94% für globale Intervention (gesamtes Organ)	3
Blana, 2004 [363]	Fallserie	146	Durchschnittsalter 66,9  T1-T2  Präoperatives PSA : <15ng/ml  Gleason score <6  Prostatektomie nicht möglich oder nicht	HIFU	keine	22,5 Monate	Biopsiestatus. PSA Nadir. Komplikationen		3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
			erwünscht						
Chaussy 2003 [364]	Fallserie	271	Durchschnittsalter HIFU: 65,8 TURP und HIFU: 68,4 Präoperatives PSA : <15ng/ml	HIFU allein (96)	HIFU+TURP (175)	HIFU : 18,7 Monate TURP und HIFU : 10,9 Monate	Biopsiestatus	Negative Biopsie beim letzten Follow-up HIFU allein: 87,7% der Patienten; HIFU+TURP: 81,6% der Patienten Retreatment rate 25% bei HIFU allein, 4% bei HIFU+TURP	3
Chaussy 2000 [365]	Fallserie	315	Durchschnittsalter 72. Prostatavolumen <30ml Präoperatives PSA: <20ng/ml Lebenserwartung>5 Jahre Normale rektale Anatomie	HIFU	keine	193 Tage im Durchschnitt. (0-903 Tage)	Biopsiestatus. PSA Nadir	Negative Biopsie nach 2,25 MHz in 40% der Patienten, nach 3,0 MHz in 80% der Patienten	3
Gelet 2001 [366]	Fallserie	102	Durchschnittsalter 71 (55-86) T1b, T1c, T2 Präop PSA <20 ng/ml Prostatektomie nicht möglich oder nicht erwünscht Zuwarten abgelehnt	HIFU.	keine	19 Monate im Durchschnitt. (3-76 Monate)	PSA Nadir. Komplikationen. Biopsiestatus Progressionsfreies Überleben	Negative Biopsie beim letzten Follow-up=75% der Patienten Progressionsfreies Überleben 66%	3

### 6.6.3. Kryotherapie

#### 6.6.3.1. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews und HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	Level of Evidence	Literaturbelege
NICE 2005 [375]	HTA Bericht	Basierend auf systematischer Literatursuche vom September 2004, 7 Studien ausgewählt und ausgewertet: 1 nicht-randomisierte Vergleichsstudie, 6 Fallserien, HTA von 2003	Cryotherapie allein oder im Rahmen der nichtrandomisierten Studie gegenüber radikaler Prostatektomie	Krankheitsfreies Überleben zwischen 52% und 96% je nach Studie, Follow-up variiert stark. Hauptnebenwirkungen sind Inkontinenz und Impotenz. Bewertung: Kryotherapie ist nur eine von zahlreichen Optionen zur Therapie des PCa	Unterschiedliche Follow-up-Zeiträume, Definition von Krankheitsfreiheit biochemisch und/oder bioptisch	3	2-8
Shelley, 2007 [376]	Systematischer Review	Literatursuche vom Dezember 2006, 9 Studien ausgewählt und ausgewertet: 1 nicht-randomisierte Vergleichsstudie, 8 Fallserien	Cryotherapie allein oder im Rahmen der nichtrandomisierten Studie gegenüber radikaler Prostatektomie	Krankheitsfreies Überleben zwischen 39% und 87%, Hauptnebenwirkungen sind Inkontinenz und Impotenz. Bewertung: Kryotherapie als potenzielle Alternative zu anderen lokalen Interventionen, Datenlage aber eher schwach, RCTs wären nötig	Ingesamt eher schlechte Qualität der Studien	3	Aus 2002, Bahn 2002, Cohen 1996, Cogan 1995, Donnelly 2002, Gould 1999, Long 1998, Prepelica 2005, Wong 1997
Aus, 2006 [355]	Systematischer	Systematischer Review Februar 2005, 7 Fallserien ausgewählt	Cryotherapie mit Geräten der zweiten oder dritten	Krankheitsfreies Überleben zwischen 35% und 87% je nach Definition, häufigste Nebenwirkungen: Impotenz,	Unterschiedliche Follow-up-Zeiträume, Definition von Krankheitsfreiheit	3	20-26

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	Level of Evidence	Literaturbelege
	Review	und ausgewertet	Generation	Stressinkontinenz. Bewertung: auf Grund schwacher Daten ist Wert dieser Methode sehr schwer einzuschätzen und kann nicht als Alternative zu radikaler Prostatektomie oder Radiatio angesehen werden	biochemisch und/oder bioptisch und nach unterschiedlichen Klassifikationen		

## 7. Evidenztabelle zum Kapitel ‚Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms‘

### 7.1. Thema Radikale Prostatektomie

#### 7.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NICE 2008 [32]	The progression-free and overall survival for men with pT3 disease is worse than those with pT2. Clinical or radiological evidence of T3 disease is usually a contraindication to radical surgery; however, men with T3 cancers are sometimes treated with radical prostatectomy. The appropriate extent of lymphadenectomy and its influence on survival is uncertain.	Keine Empfehlung	-	Leitlinie basiert auf systematischen Literatur-recherche, transparente Aufarbeitung der Evidenz in Evidenztabelle
EAU 2011 [30]	Empfehlungen zu T3-T4 (S.102):  1. Optional for selected patients with T3a, PSA < 20 ng/mL, biopsy Gleason score < 8 and a life expectancy > 10 years.  Patients have to be informed that RP is associated with an increased risk of positive surgical margins, unfavourable histology and positive lymph nodes and that, therefore, adjuvant or salvage therapy such as radiation therapy or androgen deprivation might be	GoR C	n.a.	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz



Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<p>indicated.</p> <p>Empfehlungen bzgl. Indikation (S. 51):</p> <p>Optional</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Selected patients with low-volume high-risk localised PCa (cT3a or Gleason score 8-10 or PSA &gt; 20)</li> <li>· Highly selected patients with very high-risk localised PCa (cT3b-T4 N0 or any T N1) in the context of multimodality treatment</li> </ul> <p>Zusammenfassung zu high-risk PCa:</p> <p>RP is a reasonable treatment option in selected patients with cT3a PCa, Gleason score 8-10 or PSA &gt; 20.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· If RP is performed, an extended pelvic lymphadenectomy must be performed, as lymph node involvement is common.</li> <li>· The patient must be informed about the likelihood of a multimodal approach. In case of adverse tumour characteristics (positive section margin, extracapsular extension, seminal vesicle invasion), adjuvant RT may be reasonably used after recuperation from surgery.</li> </ul> <p>o Recently, Thompson and colleagues reported the results of a trial enrolling 431 men with pT3N0M0 PCa treated with RP. Patients were randomised to receive 60-64 Gy adjuvant RT or observation. Metastasis-free survival and OS were significantly better with</p>	n.a.	<p>73) Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. <i>Lancet Oncol</i> 2006 Jun;7(6):472-9.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1675049777">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1675049777</a></p> <p>77) 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. <i>J Urol</i> 2009 Mar;181(3):956-62  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731</a></p>	

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<p>radiotherapy (77). In cases of positive lymph nodes at final histopathology, adjuvant ADT may be considered.</p> <p>o Messing et al. examined the role of immediate ADT versus observation in patients with positive lymph nodes at initial surgery. At a median follow-up of 11.9 years, those receiving immediate ADT had a significant improvement in OS over those managed with observation (73).</p>	LoE 3		

## 7.1.2. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Hsu et al. 2010, Fallserie, monozentrisch, retrospektiv [377]	n = 164, Alter : Ø 62,6, Gleason unvollständig, 43 Pat mit 7, 28 mit ≤ 6, 4 mit ≥ 8 ; Einschlusskriterium T3N0M0 (cT3a : 47%, cT3b : 6%, cT3x : 47%) ; Diagnose: DRU ggf.Zystoskopie ; pT3a : 36%, pT3b : 23,8%, pT4 : 11%  Overstaging : 29,2%  Understaging : 11%  PSM : 48,2% (62,2% 1977-1994, 31,1% 1995-2004)  Positive pelvic node : 9,2%	RPE + bilateral pelvic Lymphadenektomie, keine neoadjuvante Therapie / Follow-Up : Ø 100 Mon. (1-291)  40,2% mit endokriner Therapie im weiteren Verlauf	Keine (Fallserie)	1.) bPFS (2x PSA-Anstieg > 0,2 ng/ml) 2.) cPFS 3.) CSS 4.) OS 5.) MVA bzgl Prädiktoren	1.) 50,4% (5 J.), 43% (10 J.), 38,3% (15 J.) 2.) 79,7% (5 J.), 68,7% (10 J.), 63,5% (15 J.) 3.) 93,4% (5 J.), 80,3% (10 J.), 66,3% (15 J.) 4.) 87,1% (5 J.), 67,2% (10 J.), 37,4% (15 J.) 5.) Prädiktor für OSS : surgical tumor grade, Prädiktoren für CSS : surgical tumor grade, node status, margin status (PSM)	Keine Hinweis auf konsekutive Rekrutierung, keine Angaben zu Nebenwirkungen/Schäden, unklar ob gleiche Patienten wie in früheren Publikationen der Arbeitsgruppe, keine spezifische Auswertung für pT2, pT3a, pT3b, pT4	3
Walz et al. 2010	293 Pat. mit cT3	RPE (1987-2005)	Keine (Fallserie)	1.) bPFS (nur für	1.) nach 2 Jahren = 66,5%,	Keine Angaben zu Schadensendpunkten und	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
[378], Fallserie, retrospektiv, multizentrisch		Follow up 5,8 Jahre	Es werden die Ergebnisse mit anderen high risk Parametern verglichen (Gleason $\geq$ 8, PSA $\geq$ 20 ; D'Amico high risk)	Gruppe cT3 extrahiert) 2.) PSM (nur für Gruppe cT3 extrahiert)	nach 5 Jahren = 51,6 % nach 10 Jahren = 43,8 % 2.) PSM : 37,3 %	CCS oder OS.  Studie vergleicht Ergebnisse bei Anwendung verschiedener Risiko/Prognoseparameter	
Ham et al. 2009 [379], als Fallserie gewertet, da nur Vergleich mit cT1-T2 Population  retrospektiv monozentrisch, konsekutive Rekrutierung	n = 321 (121 mit cT3), Diagnose mit DRU, CT/MRI  Für cT3 Population Alter : Ø 64,2, PSA 65, 8, Gleason : 32 Pat. $\leq$ 6, 30 Pat. = 7, 59 Pat. $\geq$ 8 ;  Für cT3 : pT2 (overstaged) = 21 (17%) Pat., pT4 (understaged) = 4 Pat.  N+ : 9,7 %	RALP (transperitoneal) ohne neoadjuvante HT, alle mit bilateraler Lymphadenektomie	Keine (Untersuchung der Unterschiede zw. cT2 und cT3	Perioperative und kurzfristige postoperative Daten	Ergebnisse für cT3-Gruppe PSM : 48,8% sign. mehr als in cT2-Gruppe) N+ : 24% (sign. mehr als in cT2-Gruppe) Operationszeit : 214 min. Geschätzter Blutverlust : 432 ml Postoperative Diät : 2,7 Tage Krankenhausverweildauer : 5,8 Tage Katheterisierung : 12,9 Tage Komplikationen : 10 (8,3 %), davon 3 schwere	keine Langzeitergebnisse bzgl Überleben oder Schäden, Follow up unklar,  Keine Auswertung bzgl. pT3 und pT3a, pT3b, monozentrisch  positiv : konsekutive Rekrutierung	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Patel et al. 2008 [380],  Fallserie, monozentrisch, ein Operateur, konsekutive Rekrutierung	n = 1500 (davon 315 (21%) $\geq$ pT3)	RALP,( transperitoneal, six-port)  Follow up : 53 Monate	Keine (Fallserie)	Perioperative und kurzfristige postoperative Daten	Ergebnisse für cT3-Gruppe  PSM : 34%  keine spezifischen Angaben zu pT3 :  Operationszeit : 105 (50-300) min.  Geschätzter Blutverlust : 111 (50-500) ml  Katheterisierung : 6,3 Tage  Intraoperative Komplikationen : 3, davon 3 schwere  postoperative Komplikationen : 63 (4,3 %)	Bis auf PSM keine spezifischen Daten zu pT3-Gruppe, keine langfristigen Daten zu Überleben oder Schäden, monozentrisch, alle Operationen vom Erstautor durchgeführt  positiv : konsekutive Rekrutierung	3
Yossepowitch et. al. 2008 [381]  Registerdatenauswertung, als retrospektive Fallserie gewertet	Nur Daten zu cT3 n = 243  NOM0  Keine weiteren Angaben zu dieser Gruppe	RPE ggf. mit HT, postoperativ RT biochem. Rezidiv  Follow-up :Median 5,5 Jahre	Keine (Vergleich verschiedener Risikostratifizierungen)	1.) Häufigkeit postoperativer Radiotherapie  2.) Häufigkeit Androgendeprivation  3.) Häufigkeit keine postoperativer Krebstherapie  4.) MFS	1.) ca. 30% (Abgelesen aus Abbildung 1a)  2.) ca. 70%(Abgelesen aus Abbildung 1b)  3.) 50% (95% KI 43-57) nach 5 Jahren ; 35% (95% KI 27-44) nach 10 Jahren  4.) 85% (95% KI 79-89) nach 5 Jahren ; 72% (95% KI 63-79) nach 10 Jahren  5.) 4,3% (95% KI 2,1-9) nach 5 Jahren ; 11% (95% KI 7-19) nach 10 Jahren	Studie ist darauf angelegt die Vorhersagekraft verschiedener Risikoscores zu untersuchen. Hier wurden nur Ergebnisse für den Score cT3 (ja/nein) extrahiert. Daten aus zwei Zentren, keine spezifische Auswertung zu cT3a und cT3b  Studie zeigt geringe Mortalität auch bei PCa	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
				5.) PCSM		mit hohem Risiko.  Risiko an anderen Ursachen zu versterben ist 2-3 fach höher als an PCa zu versterben	
Mearini et al. 2010 [382], Fallserie, aber mit Vergleich mit cT1-T2 Gruppe, konsekutive Rekrutierung	n = 499 (davon 74 cT3 NOM0),  Für cT3 Population Alter : Ø 65,5 (47-75), PSA 15,4 (2,4-116,3), Gleason ≤ 6: 42%. Gleason = 7 : 39%, > 7 : 19%, neoadjuvante HT : 56,8%,  PSA, Gleason und neoadjuvante HT sign. Häufiger als in cT1-2-Gruppe;  pT3 : 83,7% (16,3% downstaging)	RPE+Lymphadenektomie, adjuvante- und Salvage-Therapie ; bei ≥pT3a, PSM oder PSA > 0,2 ng/ml RT,  58,1% der cT3 Gruppe mit adjuvanter Therapie, 20,2% mit Salvage-Therapie  Follow-up : 47,1 Monate (4,5-162,0)	Keine (Vergleich mit cT1-2 NOM0)	1.) Biochemisches Rezidiv (3x 0,2 ng/ml)  2.) histologisches Rezidiv  3.) bFS  4.) CSS  5.) MVA für Prädiktoren für biochemisches Rezidiv und CSS  6.) Inkontinenz  7.) Impotenz  8.) Anastomotic stricture	1.) 32,4% vs. 21,5% in cT1-2 (nicht signifikant)  2.) 14,1% vs. 7,1% in cT1-2 (nicht signifikant)  3.) Nach 5 Jahren : 61,9% vs. 67,4% in cT1-2 (nicht signifikant),  Nach 10 Jahren : 25,8% vs. 43,1% in cT1-2 (nicht signifikant)  4.:) Nach 5 Jahren : 96% vs. 95,2% in cT1-2 (nicht signifikant), Nach 10 Jahren : 67% vs. 93,2% in cT1-2 (nicht signifikant)  5.)Biopsie Gleason Score als einziger unabhängiger Prädiktor für biochemisches Rezidiv  Lymphknotenstatus als einziger unabhängiger Prädiktor für CSS.  6.) Nach 12 Monaten : 34,5% (davon 1 Pat. mit G3 Inkontinenz) vs. 29,2% in cT1-2 Gruppe) (nicht signifikant)	retrospektive Auswertung, 56,8% der Pat. mit neoadjuvanter HT,  cT3 Gruppe wesentlich kleiner als cT1-2 Gruppe, mögl. zu wenig Power um Gruppenunterschiede darzustellen.  Autoren diskutieren übersichtlich Vor- und Nachteile von RPE und RT	3

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					7.) 61,2 % vs. 43,8% in cT1-2 Gruppe) (nicht signifikant) 8.) 12,5% vs. 13,5% in cT1-2 Gruppe) (nicht signifikant)		
Xylinas et al. 2009 [383], Retrospektive Fallserie	n = 100, cT3 ; pT3a = 53, pT3b = 26, 21% overstaging, PSM : 61 %, N+ : 17% Diagnostik durch DRU, CT für Lymphknotenstatus, wenige Patienten mit MRI, Pat. mit neoadjuvanter Therapie und N+ ausgeschlossen ;  Alter : Ø 63,8 (39-79), PSA 11,6 (1,9-31), Gleason (Biopsie) ≤ 6: 48%. Gleason = 7 : 46%, > 7 : 6%,	RPE (offen n = 77 oder laparoskopisch n = 23) + pelvic Lymphadenektomie  / Follow-up Ø 76,3 Monate (22-150)	Keine (Fallserie)	5 Jahres bFS  5 Jahres CSS  MVA für Prädiktoren	1.) 45%, Zeit bis bFS : 31,6 Mon. 2.) 90% 3.) PSM, Gleason Score und Lymphknotenstatus als signifikante Prädiktoren  25% mit Salvage EBRT, 6% mit HT	Keine konsekutive Rekrutierung, keine Angaben zu Nebenwirkungen/Schäden, Bedeutung der adjuvanten Therapie für Ergebnisse laut Autoren unklar - Vergleich mit anderen Studienergebnissen schwierig.	3
White et al. 2008	n = 151 Pat. mit cT3-cT4 (25%) von insgesamt 608 mit	RPE (31 Pat.)  (keine	Kryotherapie (12 Pat.)	Zusammenhang von jeglicher Therapie mit Lebensqualität,	sign. Zusammenhang der Therapie des lokal fortgeschrittenen PCa mit der mentalen Domäne des SF-36, der sexuellen Funktion,	Population der Kohorte sehr stark selektiert, deshalb können	2-

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
[384], Retrospektive Kohortenstudie, multizentrisch	cT3-T4 Pat. in der CaPSURE-Datenbank (insgesamt 13740 Pat.)  Alter : Ø 68 (44-91), PSA 113 (1-2192)  Alle Pat. entsprechen High Risk Gruppe nach D'Amico	laparoskopischen Eingriffe)	Brachytherapie (26 Pat.)  Hormontherapie (82 Pat.)  Pat. mit Radiotherapie und Watchful Waiting wurde ausgeschlossen, weil kein adäquates Follow-up.	gemessen mit SF-36 und UCLA-PCI  Überlegenheit eines der Therapieverfahren bzgl. Lebensqualität, gemessen mit SF-36 und UCLA-PCI	sexuellen Beschwerden, Beschwerden beim Wasserlassen und der Harnfunktion ;  keine sign. Zusammenhang der Therapie mit Darmfunktion, Darmbeschwerden und der körperlichen Domäne des SF-36.  Kein Hinweis auf Überlegenheit einer Therapie (Studie dafür aber auch nicht designed und gepowert)	Ergebnisse nicht auf Normalbevölkerung übertragen werden. Pat. mit EBRT oder Watchful Waiting (wesentliche Vergleichsintervention) ausgeschlossen.  Keine Angaben zu pathologischen Tumorstadien, adjuvanten Therapie etc.  Populationen der verschiedenen Therapie sehr heterogen.	
Namiki et al. 2011 [385], retrospektive Fallserie	n = 111 (48 mit RPE, 63 mit EBRT),  signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen; z. B.  Alter: RPE = durchschnittl. 66 J.; EBRT durchschnittl.	RPE nach Walsh 2002, + adjuvante Therapien  Gruppeneinteilung nach klinischen Kriterien und Pat. präferenzen  Follow up: 3, 6, 12, 18, 24, 60	EBRT (39 mit 3DCRT, 24 IMRT)  + adjuvante Therapien	1. allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (mit SF-36) und prostataspezifische Lebensqualität (mit UCLA-PCI)	1.)signifikant bessere Werte für RPE in den Domänen physical function, physical role restriction, bodily pain, emotional role restriction und vitality,  Verbesserung während des Follow up in RPE Gruppe in den den Domänen physical role restriction und emotional role restriction (Baseline-Werte werden erreicht)  signifikant geringere Werte für RPE in den Domänen urinary function, urinary bother und sexual function, sexual bother  deutliche Verschlechterungen für RPE	Ergebnisse mit hohem Verzerrungsrisiko, RPE und EBRT Gruppen sehr heterogen, mögliche Confounder: Alter, Komorbidität, adjuvante Therapien, kein Hinweis auf konsekutive Rekrutierung,  Hinweise auf Ausmaß der QoL-Beeinträchtigung	3



Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
	73 J.	Monate			während Follow up in den Domänen urinary function und sexual function, sexual bother, kaum Verschlechterungen unter EBRT	ableitbar	

Abkürzungen: AHT = adjuvante Hormontherapie ; bPFS = biochemical progression free survival ; cPFS = clinical progression-free survival, CSS = cancer specific survival ; DRU = digitale rektale Untersuchung, EBRT = externen Strahlentherapie ; ED = erektile Dysfunktion ; HT = Hormontherapie; IMRT = intensity-modulated radiation therap ; MFS = metastasis free survival, OS = overall survival ; PCSM = prostate cancer specific mortality ; PCa = Prostatakarzinom ; PSA = prostataspezifisches Antigen; PSM = positive surgical margin ; QoL = quality of life ; RALP = robot-assisted laparoscopic prostatectomy, RPE = Radikale Prostatektomie ; RT = radiotherapy, SF-36 = Rand 36-Item Short Form Health Survey ; Tox = Toxizität, UCLA-PCI = University of California Los Angeles Prostate Cancer Index ; 3DCRT = 3-dimensional conformal therapy

## 7.1.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Akakura 2006 [386]	RCT	95	cT2b-3N0M0, durchschn. Alter 68J, Japan	RPE+ neoadj. HT (8 Wo DES) +adj. HT (kont. LHRHa+/- Antiandrogen o. Östrogen o. Orchiektomie)	EBRT (40-50 Gy+ 20 Gy) + neoadj. HT (8 Wo DES) +adj. HT (kont. LHRHa+/- Antiandrogen o. Östrogen o. Orchiektomie)	Med. 102 Mo (8,5J)	OS, bPFS, cPFS, csPFS, Toxizitäten	<p>RPE versus EBRT:</p> <p>10J OS 67,9% 60,9% (n.s.)</p> <p>10J bPFS 76,2% 71,1% (n.s.)</p> <p>10J cPFS 83,5% 66,1% (n.s.)</p> <p>10J csPFS 85,7% 77,1% (n.s.)</p> <p>Toxizitäten: keine signifikanten Unterschiede für erektile Dysfunktion, Dysurie, Defäkationsschmerzen</p> <p>Signifikant mehr Inkontinenz in RPE-Gruppe (p&lt;0,01)</p>	Kleine Fallzahlen, daher unter-powert, multimodale und langwierige HT, Vermischung cT2b/3, keine cT4	1(+)
Amling 1997 [387]	Fallserie	870	cT3, durchn. Alter 64,5J, USA, >10J Lebenserwartung, wenig Komorbiditäten	RPE, in 59% adjuvante Therapie inkl. EBRT (7%), HT (43%), EBRT+HT (9%); keine Vergleichsintervention		Med. 3,3 J	OS, CSS, cPFS, bPFS	<p>5J 10J 15J</p> <p>OS 89% 70% 50%</p> <p>CSS 93% 84% 74%</p> <p>cPFS 66% 57%</p> <p>bPFS 62% 46% 35%</p> <p>klinisches Overstaging in 25% der</p>	Sehr große Serie, geringe Tox, leider keine Vergleichsgruppe	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Fälle  häufigste Tox = Blasenhalskontraktur in 10,6%		
Berglund 2006 [388]	Prospektive Fallserie	281	≥cT2bNxM ?, PSA >15, Gleason ≥8, durchschn. Alter 61J, USA	RPE, keine Vergleichs-Intervention  31% bereits unterschiedlich chemotherapiert, 23% mit unterschiedlichen neoadj. HAT-Strategien		Durchschn. 34 Mo	% PSA-Rezidive	30% PSA-Rezidive nach durchschnittlichem Follow-up von 34 Monaten (2,8 J; Spanne 1-78 Mo)	Kurzes Follow-up, sehr heterogene Vortherapien, keine Vergleichsgruppe, Vermischung cT2b/3, klinische Kategorien nicht näher bezeichnet (%cT3/4?)	3
Carver 2006 [389]	Retrospektive Kohorte	176	cT3N?M?, durchschn. Alter 61 J	RPE mit (36%) oder ohne neoadj. HT, keine Vergleichsintervention, Stratifizierung von potenziellen Risikofaktoren für Ziel-Outcome		Durchschn. 6,4 J	%BCR, Wahrscheinlichkeit für BCR-Freiheit, MVA für potenzielle Einflussfaktoren auf BCR	48% PSA-Rezidive nach durchschnittlichem Follow-up von 6,4 Jahren (Spanne 0,5-16,5J)  5-J-Wahrscheinlichkeit für BCR-Freiheit 48%  10-J-Wahrscheinlichkeit für BCR-Freiheit 44%  Klinisches Overstaging in 24-41%	Retrospektive Kohorte, mit hohem Bias-Risiko, geringe Patientenzahl, keine Vergleichsgruppe	2(-)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								der Fälle  Signifikante Einflussfaktoren auf BCR in MVA: PSA, Gleason, Jahr der OP  Nicht signifikant: neoadjuvante Therapie		
Edamura 2005 [390]	Retrospektive Kohorte	121 (Subgruppe aus 420 berichtete n Patienten)	Klinisches Stadium C, durchschnittl. Alter nicht angegeben (Subgruppe)	„surgery-based therapy“ (+neoadj. /adj. HT, 27 Pat);	„radiation-based therapy“ (+neoadj. HT, 16 Pat);	Alleinige HT (78 Pat)	Für alle 420 Pat. Durchsc hn. 31 Mo (2,6J)	CSS  5-J-CSS für „surgery-based therapy“ 93% „radiation-based therapy“ 100%  Alleinige HT 79%  (kein signifikanter Unterschied)	Retrospektive Analyse, sehr kleine Fallzahlen, EBRT und HT nicht näher beschrieben, sehr kurzes Follow-up	2-
Fletcher 2006 [391]	Retrospektive Kohorte	104 (Subgruppe aus 409 Pat)	Intermediate risk: $\geq$ cT2b oder PSA $\geq$ 10 oder GS 7-10; kein Altersmedian angegeben	„Brachytherapy Combination Therapy“ (BTC): HAT neoadj+adj 8-9 Mo, EBRT 40-50 Gy+ LDR 90 Gy	RPE	Median ca. 43 Mo	BFS	4-J-BFS    BTC    RPE  72,6%    55,1%  (p=0,01)	Retrospektive Analyse mit Manipulationsgefahr, keine HT in RPE-Gruppe, nur max 33% $\geq$ cT2b, Vermischung cT2b/3	2-
Freedland	Retrospektive	56	cT3a, Alter durchschn. 56	RPE ohne HT, keine		Median	bPFS, MFS,	bPFS    MFS    PCSS	Junge Patienten,	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention				Nach-Verfolgung	Outcomes	Ergebnisse				Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)	
				Vergleichs-Intervention												
2007 [392]	ve Fallserie		J	Vergleichsintervention				13 J	PCSS	5 J	62%	90%	98%	keine Vergleichsgruppe		
									10J	49%	80%	91%				
									15J	49%	73%	84%				
				Klinisches Overstaging in 9% der Fälle (91% der Patienten mit cT3 hatten pT3)												
Gerber 1997 [393]	Fallserie	298	cT3, medianes Alter 64J	RPE, z.T. mit adj. EBRT (28%) oder HT (?%); keine Vergleichsintervention				Median 26 Mo	DSS, MFS, bPFS		DSS	MFS	bPFS	Fallserie, kurzes Follow-up, Ergebnisse nicht ermutigend	3	
									5 J	85%	72%	11-29%				
									10J	57%	32%	--				
				Klinisches Overstaging in 9% der Fälle												
Hachiya 2005 [394]	Retrospektive Kohorte	391	Lokal fortgeschrittenes PCa, keine weitere Definition, Alter in versch. Therapiearmen untersch.	RPE (33%), davon 53% mit HT	EBRT (19%), davon 75% mit HT	BT (3%)	Primäre HT (45%)	Median 37 Mo	DSS		RPE	EBRT	HT	Retrospektive Analyse, keine Definition von lokal fortgeschritten, keine cT-Kategorien	2-	
										5-J-DSS	90%	98%	89%			
Hsu 2006 [130]	Retrospektive Fallserie	200	cT3a, durchschnittl. Alter 63,3 J	RPE ohne HT, keine Vergleichsintervention				Durchschn. 70,6 Mo	bPFS, cPFS, CSS, OS		bPFS	cPFS	CSS	OS		3
										5-J	59,5%	95,9%	98,7%	95,9%		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)																																	
								10-J 51,1% 85,4% 91,6% 77,0%																																			
								Klinisches Overstaging in 23,5% der Fälle																																			
Isorna Martinez de la Riva 2004 [395]	Fallserie	83	cT3a	RPE ohne adjuvante Therapie, keine Vergleichsgruppe					Durchsc hn. 68,1 Mo (5,7J)	OS, CSS	OS und CSS nach durchschn. Follow-up: 97,6% und 100%  Klinisches Overstaging in 26,5% der Fälle	liegt als Abstract vor, Alter und Risiko-profil der Pat. nicht erkennbar	3																														
Johnstone 2006 [396]	Retrospekti ve Kohorte	1.093	cT4 N0/1M0, überwiegend >75J	RPE (6,6%) , z.T. RPE+HT oder RPE+RT	RT (7,5%)	HT (36,6%)	RT+ HT (23,6%)	NT (25,7%)	?	OS, RS	<table border="1"> <tr> <td>1-J-</td> <td>OS</td> <td>RS</td> </tr> <tr> <td>RP</td> <td>97,2%</td> <td>98,4%</td> </tr> <tr> <td>RT</td> <td>90,1%</td> <td>94,1%</td> </tr> <tr> <td>HT</td> <td>87,6%</td> <td>94,4%</td> </tr> <tr> <td>RT+HT</td> <td>98,1%</td> <td>99,9%</td> </tr> <tr> <td>NT</td> <td>75,0%</td> <td>82,5%</td> </tr> <tr> <td>3-J-</td> <td>OS</td> <td>RS</td> </tr> <tr> <td>RP</td> <td>87,2%</td> <td>95,6%</td> </tr> <tr> <td>RT</td> <td>76,0%</td> <td>86,3%</td> </tr> <tr> <td>HT</td> <td>57,7%</td> <td>72,9%</td> </tr> </table>	1-J-	OS	RS	RP	97,2%	98,4%	RT	90,1%	94,1%	HT	87,6%	94,4%	RT+HT	98,1%	99,9%	NT	75,0%	82,5%	3-J-	OS	RS	RP	87,2%	95,6%	RT	76,0%	86,3%	HT	57,7%	72,9%	Einzigartige Daten für cT4-Patien-ten. Überle- genheit von RPE und RT sichtbar, Vorteil von RPE gegen-über RT, HT oder NT nach Adju- stierung für potenzielle Confounder nur noch in N+-Gruppe signifikant – hier sind die Fallzahlen aber gering (7%) und die Konfidenzinter valle sehr groß	2(+)
1-J-	OS	RS																																									
RP	97,2%	98,4%																																									
RT	90,1%	94,1%																																									
HT	87,6%	94,4%																																									
RT+HT	98,1%	99,9%																																									
NT	75,0%	82,5%																																									
3-J-	OS	RS																																									
RP	87,2%	95,6%																																									
RT	76,0%	86,3%																																									
HT	57,7%	72,9%																																									

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Pa- tienten	Patienten- merkmale	Intervention	Vergleichs- Intervention	Nach- Verfol- gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz- Niveau (SIGN)
								RT+HT 82,7% 93,6% NT 52,2% 70,2% 5-J- OS RS RP 72,6% 87,5% RT 61,8% 79,1% HT 41,5% 62,2% RT+HT 71,1% 87,2% NT 39,8% 64,3%	(nicht aufgeführt); insgesamt wenige RPE- Patienten	
								Nach Adjustierung für Rassen, Gleason, Alter, N-Status, Diagnosejahr und Tumorlokalisierung ist Überleben signifikant besser für RPE im Vergleich zu HT und NT, aber nicht im Vergleich zu RT und RT+HT (kein signifikanter Unterschied)		
								Nach Stratifizierung nach N-Status und Adjustierung für übrige o.g. Parameter sind RP und RT+HT überlegen in N+Gruppe (77 Pat. = 7%) gegenüber RT und HT und NT		
								In N- -Gruppe zeigt sich keines		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Pa- tienten	Patienten- merkmale	Intervention			Vergleichs- Intervention	Nach- Verfol- gung	Outcomes	Ergebnisse			Bemerkung	Evidenz- Niveau (SIGN)
										der Verfahren als signifikant besser gegenüber dem anderen (!) (353 Pat. = 32%)  Klinisches Overstaging in 33% der Fälle				
Loeb 2007 [397]	Fallserie	288	cT2b (88%) oder cT3 (12%), durchn. Alter 63 J	RPE, keine Vergleichsintervention			Median 88 Mo	OS, PFS, CSS	OS	PFS	CSS	Kleine Zahl cT3-Tumoren (34), keine Vergleichsgrup- pe, Vermischung cT2b/3	3	
									7-J	91%	39%	92%		
									10-J	74%	35%	88%		
									R1/2 in 56% der cT3-Tumoren					
									Postop. Potenz erhalten in 64%					
									Postop. Kontinenz erhalten in 92%					
Powell 2002 [398]	Fallserie	55	cT3/4N0M0	RPE+HT, keine Vergleichsintervention			?	OS, PFS	5-J-OS 90%				3	
									5-J-PFS 70%					
									Nur 3% der Fälle cT4					
Saito 2006 [399]	Retrospekti- ve Kohorte	209	cT3, Alter für RPE 64, für EBRT 69, für HT 78, Japan	RPE+HT (n=30, 14,4%)	EBRT+HT (n=78)	HT (n=101)	Median 55 Mo (4,6J)	OS, DSS	RPE	EBRT	HT	Kleine Zahl an RPE-Fällen, alle adjuvant, starke Unter- schiede zwischen den Gruppen bez. Alter	2-	
									5-J-OS	87,3%	94,9%	66,1%		
									10-J-OS	66,5%	70,0%	17,2%		
									RPE+HT signifikant besser als HT					
									EBRT+HT signifikant besser als HT					



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Pa- tienten	Patienten- merkmale	Intervention			Nach- Verfol- gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz- Niveau (SIGN)												
									Kein Unterschied RPE vs EBRT <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RPE</th> <th>EBRT</th> <th>HT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-J-DSS</td> <td>93,8%</td> <td>96,6%</td> <td>88,6%</td> </tr> <tr> <td>10-J-DSS</td> <td>71,4%</td> <td>93,6%</td> <td>62,3%</td> </tr> </tbody> </table> EBRT+HT signifikant besser als HT Kein Unterschied RPE vs EBRT und zwischen RPE vs HT Klinisches Overstaging in 50% der Fälle (15 von 30 operierten)		RPE	EBRT	HT	5-J-DSS	93,8%	96,6%	88,6%	10-J-DSS	71,4%	93,6%	62,3%		
	RPE	EBRT	HT																				
5-J-DSS	93,8%	96,6%	88,6%																				
10-J-DSS	71,4%	93,6%	62,3%																				
Sciarra 2003 [400]	Retrospektive Fallserie/Kohorte	130	cT3+pT3, Alter durchschn. 64,3 J	RPE, stratifiziert nach Gleason <8 und Gleason 8-10, keine Vergleichsintervention			Median 60 Mo (5 J)	DSS	5-J-DSS 78-99%  10-J-DSS 69-82%	Nur pT3- Patienten!, kleine Fallzahlen, keine Vergleichsgruppe	2-3												
Swindle 2005 [255]	Retrospektive Kohorte	n=1.389	T1-3 N und M nicht angegeben	Erfassung Resektionsstatus und anderer prognostischer Parameter			Median 50 Monate	PFS	Resektionsstatus stellt sich in multivariater Analyse als unabhängiger prognost. Faktor für progressionsfreies Überleben dar (neben Gleason score, Kapseldurchbruch, Samenblaseninfiltration, N-Status, präop. PSA)		2+												

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Van Poppel 2000 [401]	Retrospektive Fallserie/Kohorte	158	cT3, Alter durchschn. 66 J	RPE, MVA für prädiktive Faktoren für Outcome		Durchschn. 30 Mo	PSA-free survival	Unabhängige Prognosefaktoren: Samenblaseninfiltration, N+, R1/2, PSA>10  PSA-free survival bei initialem PSA<10: 70% nach 2 J; 60% nach 5 J  Klinisches Overstaging in 12,7% der Fälle (20/158)	Kleine Fallzahl, keine Vergleichsgruppe, schlechtes Reporting	2-3
Van Poppel 2006 [402]	Fallserie	32	cT3 NOMO, Alter median 63J	RPE, keine Vergleichsintervention		Median 10,3 Mo	CR = R0-Resektion + 3 Mo PSA-Freiheit	19/32 erreichten CR = 59% (unterhalb des gesetzten Ziels von 20 CRs; Studie daher abgebrochen)  v.a. wegen R1/2  klinisches Overstaging in 43,8% der Fälle (14/32)  R1/2-Resektionen in 37,5%	Kleine Fallzahl, kein klinisch relevantes Follow-up	3
Ward 2005 [403]	retrospektive Kohorte	841 + 4.810	cT3, Alter median 66 J (n=841)  cT2, Alter median 66 J (n=4.810)	RPE, in 23% der Fälle mit neoadj. HT, keine Vergleichsintervention, Stratifizierung der Ergebnisse nach cT-Kategorie		Median 10,3 J	bPFS, CSS, OS	cT3-Pat:  bPFS      DSS      OS  5 J      58%      95% 90%  10J      43%      90% 76%  15J      38%      79%	Werte nicht für potenzielle Risikofaktoren adjustiert	2(+)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Pa- tienten	Patienten- merkmale	Intervention	Vergleichs- Intervention	Nach- Verfol- gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz- Niveau (SIGN)																
								53%  cT2-Pat:  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>bPFS</th> <th>DSS</th> <th>OS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 J</td> <td>74%</td> <td>99%</td> <td>95%</td> </tr> <tr> <td>10J</td> <td>61%</td> <td>96%</td> <td>82%</td> </tr> <tr> <td>15J</td> <td>52%</td> <td>92%</td> <td>61%</td> </tr> </tbody> </table> Klinisches Overstaging in 27% (pT2)  R1/2-Resektionen in 56%  MVA für Rezidiv-Prädiktoren: signifikant erhöhtes Risiko bei Gleason $\geq 7$ , Aneuploidie, R1/2		bPFS	DSS	OS	5 J	74%	99%	95%	10J	61%	96%	82%	15J	52%	92%	61%		
	bPFS	DSS	OS																							
5 J	74%	99%	95%																							
10J	61%	96%	82%																							
15J	52%	92%	61%																							

## 7.2. Thema Perkutane Strahlentherapie

### 7.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung	
NICE 2008 [32]	<p>Neoadjuvant and concurrent luteinising hormone-releasing hormone agonist (LHRHa) therapy is recommended for 3 to 6 months in men receiving radical radiotherapy for locally advanced prostate cancer.</p> <p><b>Qualifying statement:</b> There is supporting evidence from several randomised trials to make this recommendation.</p>	n.a.	n.a.	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherche, transparente Aufarbeitung der Evidenz in Evidenztabelle	
	<p>Adjuvant hormonal therapy is recommended for a minimum of 2 years in men receiving radical radiotherapy for locally advanced prostate cancer who have a Gleason score of <math>\geq 8</math>.</p> <p><b>Qualifying statement:</b> There is evidence from several randomised trials to support making this recommendation as well as evidence of cost-effectiveness.</p>				<p>Kumar, S., Shelley, M., Harrison, C., Coles, B., Wilt, T. &amp; Mason, M. (2006). Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer [protocol for a Cochrane review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2 Chichester (UK): John Wiley &amp; Sons, Ltd.</p> <p>Most of the evidence relates to goserelin given for three years or more, but a single randomised trial (Tyrrell et al. 2005) suggests the survival benefit of adjuvant bicalutamide monotherapy is comparable.</p>
	<p>Clinical oncologists should consider pelvic radiotherapy in men with locally advanced prostate cancer who have a &gt; 15% risk of pelvic lymph node involvement who are to receive neoadjuvant hormonal therapy and radical radiotherapy.</p> <p><b>Qualifying statement:</b> This recommendation is based on</p>				<p>Lawton, et al. An Update of the Phase III Trial Comparing Whole-Pelvic (WP) to Prostate Only (PO) Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression (TAS): Updated Analysis of RTOG 94-13. 47th Annual ASTRO Meeting. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 63, S19. 2005.</p>

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	evidence from one large, randomised trial.			
EAU 2011 [30]	Indikationen für EBRT:  T3 with > 5-10 years of life expectancy. Dose escalation of > 74 Gy seems to be of benefit. A combination with hormonal therapy can be recommended (see below).  Overall survival is improved by concomitant and adjuvant hormonal therapy (3 years) combined with external beam radiation.	GoR A	n.a.	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz
	In locally advanced prostate cancer T3-4 N0 M0, overall survival is improved by concomitant and adjuvant hormonal therapy for a total duration of 3 years, with external beam irradiation for patients with a WHO 0-2 performance status.	LoE 1	Bolla M, Collette L, Blank L, et al.. Lancet 2002 Jul;360(9327):103-6.  Bolla M, Collette L, Van Tienhoven G, et al.. Int Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(1 Suppl 1):S30-S31.	
	For a subset of patients with T2c-T3 N0-x and a Gleason score of 2-6, short-term ADT before and  during radiotherapy may favourably influence overall survival	LoE 1b	n.a.	
	In very high-risk prostate cancer, c-pN1 M0 with no severe co-morbidity, pelvic external irradiation and immediate long-term adjuvant hormonal treatment improve overall survival, disease-specific failure, metastatic failure and biochemical control	LoE 2b	Lawton CA, Winter K, Grignon D, et al. RTOG 85-31. J Clin Oncol 2005 Feb;23(4):800-7.	

## 7.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 3. Aktualisierung 2016

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung (AMSTAR)	LoE
<b>Thema: Hypofraktionierte Strahlentherapie (Übersichtsarbeiten)</b>				
Koontz BF. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. Eur Urol 2015;68(4):683-91.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Systematischer Review, (keine Metaanalyse) von RCT und prospektiven Kohorten</li> <li>· Suchzeitraum 1990 - 2014</li> <li>· Einschluss: RCT (für moderate Hypofraktionierung) und RCT/prospektive Kohorten (für extreme Hypofraktionierung, da relativ neuer Ansatz)</li> <li>Ausschluss: n &lt; 50; Kombination von EBRT und brachytherapy als Vergleichsintervention; Einsatz simultaneous integrated boost delivering different doses concurrently within one treatment plan; Einsatz von Hypofraktionierung "only in part of the overall radiation treatment"</li> <li>· Interventionen: Hypofraktionierung; getrennte Auswertung nach moderat (2.5-4 Gy per fraction) und extreme (5-10 Gy per fraction)</li> <li>· Endpunkte nicht für Suche definiert; berichtet werden OS, cancer specific survival, BFS (biochemical failure free survival), safety;</li> <li>· Body of Evidence :6 RCT (5 Volltexte, 1 Abstract) für moderate Hypofraktionierung (follow up 4,3 - 7,5 Jahre); 11 prospektive Kohorten für</li> </ul>	<p>Keine Darstellung von Einzelergebnissen da narrativ pro Studie berichtet, aber relevante Schlussfolgerungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· authors' conclusion:</li> <li>- Although current data support the safety of <b>moderate hypofractionation</b>, it is still unclear whether it will ultimately be found as effective as standard fractionation.</li> <li>- Results of <b>extreme hypofractionation</b> for low-risk PCa in selected nonrandomized cohorts show good short-term biochemical control comparable with current conventional fractionation, but reports of high-grade urinary and rectal toxicity are concerning.</li> <li>- Moderate- to high-grade acute toxicity from extreme hypofractionation ranges between 10% and 20% in these studies, with urinary symptoms more common than those relative to bowel and rectum. Late grade &gt;2 toxicity rates from these individual institutional experiences vary significantly (1-31 %), with occasional grade 4 toxicities reported. While urinary incontinence is uncommon in conventional fractionation, in one study it was reported as high as 10% in previously continent men 3 yr post SBRT. Many of the toxicity rates published are crude rates, not taking into account patients lost to follow-up, and thus actuarial rates may be in fact higher than reported.</li> <li>Prescription dose also correlates with toxicity.</li> <li>- Currently, three phase 3 trials of extreme hypofractionation are active (...) Until results of these trials are available, we recommend that all patients treated with extreme fractionation be treated under the guidance and safeguard of a clinical protocol.</li> <li>- Patient reported outcomes:</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Protokoll/Suchstrategie/Fragestellung vorhanden - ja</li> <li>2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - nein</li> <li>3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja</li> <li>4 Bericht über Ausschlüsse - ja</li> <li>5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien nein</li> <li>6 Details der eingeschlossenen Studien - ja</li> <li>7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - nein (nicht systematisch)</li> <li>8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität -nein (nicht systematisch)</li> <li>9 Heterogenität erhoben?- nein (keine Metaanalyse, keine Begründung warum keine Metaanalyse)</li> <li>10 Publication bias berichtet (funnel plot) - nein</li> <li>11 Interessenkonflikte/funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein</li> </ol> <p>--&gt; AMSTAR-Score (4/11)</p> <p>(nur eingeschränkt aussagekräftig, da Review zwar formal unzureichend, aber narrativ sehr kenntnisreich die</p>	1+

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung (AMSTAR)	LoE
	extreme Hypofraktionierung (follow up 18 - 55 mo; überwiegend low und intermediate risk)	In summary, PCa hypofractionated RT certainly does have a negative impact on symptom-related QOL, although urinary and bowel effects do return to baseline by 2 yr after treatment. Erectile dysfunction remains a permanent late effect, although radiation-induced erectile dysfunction does often respond to medical therapy.	Limitationen der einzelnen Studien darstellt und diskutiert)	
Botrel TE. Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Core Evid 2013;8:1-13.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Metaanalyse von RCT</li> <li>· Suchzeitraum nicht angegeben, da Publikation 2013, Suche vermutlich bis 2012 oder -11)</li> <li>· Population: Patienten mit histologisch gesichertem PCa und Indikation zu lokaler Therapie (NOMO)</li> <li>· Einschluss: RCT, die Hypofraktionierung (definiert als dose per fraction &gt;2,2 Gy) vs. konventionell fraktionierte RT (definiert als dose per session 18,8 - 2,2 Gy) vergleichen</li> <li>· Ausschluss: alle anderen Studientypen (auch Metanalysen); andere Vergleichsintervention</li> <li>· Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>o primär: freedom from biochemical failure (FFBF), defined as the interval from the first day of radiotherapy to the date of biochemical relapse, defined according to the most recent Phoenix definition: the nadir PSA level plus 2 µg/mL, or ASTRO</li> <li>o sekundär: biochemical failure, death from tumor, adverse events (gastrointestinal and genitourinary, grade &gt; 2 nach Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Effektivität bezüglich primärem Endpunkt (Basis: 3 RCT): <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein signifikanter Unterschied bei FFBF (HR 1.03, 95%CI 0.88-1.20; P = 0.75), mit hoher Heterogenität (I<sup>2</sup> = 87%). (zwei Studien gemäß Phoenix definition; eine Studie gemäß ASTRO definition).</li> </ul> </li> <li>o keine signifikanten Unterschiede bei sekundären Endpunkten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rate an biochemical failure (RR 0.99, 95% CI 0.87-1.12; P = 0.85) mit moderater Heterogenität (I<sup>2</sup> = 37%).</li> <li>- Rate an PCa-bedingter Sterblichkeit (RR 0.34, 95% CI 0.09-1.23; P = 0.10)</li> </ul> </li> <li>o Sicherheit (Basis: 6 RCT): <ul style="list-style-type: none"> <li>- acute gastrointestinal complications (grade &gt; 2) signifikant häufiger in hypofractionated RT group (RR 2.02; 95%CI 1.45-2.81; p &lt; 0.0001) moderate heterogeneity (I<sup>2</sup>=33%), Number needed to harm: 25;</li> <li>- kein signifikanter Unterschied bei Acute genitourinary complications (grade &gt; 2) (RR 1.19; 95% CI 0.95-1.49; p = 0.13), moderate heterogeneity (I<sup>2</sup>= 31%)</li> <li>- kein signifikanter Unterschied bei long-term gastrointestinal complications (RR 1.17, 95%CI 0.79 - 1.72; p = 0.44) no heterogeneity (I<sup>2</sup>= 0%).</li> <li>- Kein signifikanter Unterschied bei long-term genitourinary complications (RR 1.16, 95%CI 0.80 - 1.68; p = 0.44) no heterogeneity (I<sup>2</sup>= 0%)</li> </ul> </li> <li>o Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten, die adjuvante Hormontherapie erhielten: (Basis: 6 RCT): acute gastrointestinal toxicity signifikant höher für Hypofraktionierung (RR 2.23, 95% CI 1.52-3.27; P, 0.0001),</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 Protokoll für Review vorhanden - ja</li> <li>2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja</li> <li>3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz ja,</li> <li>4 Bericht über Ausschlüsse - ja</li> <li>5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - ja</li> <li>6 Details der eingeschlossenen Studien - ja</li> <li>7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja</li> <li>8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja</li> <li>9 Heterogenität erhoben?- ja</li> <li>10 Publication bias berichtet (funnel plot) - nein</li> <li>11 Interessenkonflikte/funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein</li> </ul> <p>--&gt; AMSTAR-Score 9/11</p> <p>Sehr hochwertige und differenzierte Metaanalyse, bezüglich des Nutzens allerdings auf wenigen RCT basierend (Suchzeitraum bis 2012). <b>Aussagen zur Toxizität scheinen verlässlich</b> (NNH für akute</p>	1++

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung (AMSTAR)	LoE
	Treatment of Cancer system) · Eingeschlossen: 9 RCT, davon nur 3 mit Daten zu FFBF, insgesamt 2702 eingeschlossener Patienten	moderate Heterogenität ( $I^2 = 55\%$ ). · authors' conclusion: "In the present meta-analysis, FFBF was similar between the HEBRT and conventional arms, despite only three studies reporting FFBF data. However, as noted, only one study used the conventional dose of CEBRT = 78 Gy. The other two used lower and similar doses, both for the HEBRT and for the conventional arm (Yeoh et al used hypofractionated 55 Gy and conventional 64 Gy; Lukka et al used hypofractionated 52.5 Gy and conventional 66 Gy). In the study that used the higher conventional dose, the FFBF was favorable for HEBRT (P = 0.004). Because the median follow-up of this study was small (2.9 years), conclusions concerning optimal disease control are limited."	gastrointestinale Schäden Grad>2: 25; sonst keine Unterschiede), da geringe Heterogenität und basierend auf 6 RCT.	
Sanchez-Gomez LM. Hypofractionated radiation therapy versus conventional radiation therapy in prostate cancer: A systematic review of its safety and efficacy. Actas Urol Esp 2015;39(6):367-74.	· syst. Review, keine Metaanalyse, schließt zwei frühere systematische Übersichtsarbeiten ein sowie einen weiteren RCT · Suchzeitraum: bis Mai 2014 · Population: Patienten mit histologisch gesichertem PCa und Indikation zu lokaler Therapie · Einschluss: klinische Studien in Englisch, Spanisch or Französisch, die hypofractionated RT versus conventional RT untersuchen · Ausschluss: cohort studies, case series and non-randomized studies; andere Sprachen · Endpunkte: biochemical failure-free survival (BFFS) as defined by the ASTRO criteria; Adverse Events (acute and long term) · Body of Evidence : 2 eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten (Botrel 2013; Zaorsky 2013 - Zaorsky	· Heterogenität nicht erhoben , da keine Metaanalyse; die beiden zugrundeliegenden Übersichtsarbeiten untersuchen unterschiedliche Endpunkte, der RCT nur "Safety". Vergleichbarkeit nicht gegeben; narrative Darstellung der Ergebnisse der Einzelarbeiten  · Ergebnisse zu Effektivität sind inkonsistent, beide SRs deuten auf keinen bis geringen Nutzen der hypofraktionierten RT bezüglich der untersuchten Endpunkte, schließen aber unterschiedliche Studien ein und unterschiedliche Patientengruppen (Botrel 2013 ist in dieser Evidenztabelle gesondert dargestellt)  · Sicherheit: o Botrel (2013 - oben berichtet, hier nur Zusammenfassung): - acute gastrointestinal complications (grade > 2) signifikant häufiger in hypofractionated RT group (RR 2.02; 95%CI 1.45-2.81; p < 0.0001) moderate heterogeneity ( $I^2 = 33\%$ ). - keine signifikanten Unterschiede bei Acute genitourinary complications, long-term gastrointestinal complications und long-term genitourinary complications  o Hoffman (2014): - Kein signifikanter Unterschied bei long-term genitourinary	1 Protokoll für Review vorhanden - ja 2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja, 4 Bericht über Ausschlüsse - ja 5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - nein 6 Details der eingeschlossenen Studien - ja 7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja (eingeschränkt) 8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja (eingeschränkt) 9 Heterogenität erhoben?- nein - keine Metaanalyse & keine Begründung 10 Publication bias berichtet (funnel plot) - nein 11 Interessenkonflikte/funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein	1 +



Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung (AMSTAR)	LoE
	bei uns wegen unzureichender methodischer Qualität ausgeschlossen) und ein RCT, der nach Abschluss der Übersichtsarbeiten publiziert wurde (Hoffmann 2014) n Anzahl eingeschlossener Patienten 2702(Botrel), 1828 (Zaorsky), 222 (Hoffmann)	<p>complications (grade &gt; 2): 16.5% konventionell fraktionierte RT vs. 15.8% hypofraktionierte RT (p = 0.97).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tendenz zu mehr long-term gastrointestinal complications (grade &gt;2) bei Hypofraktionierung: 10.0% vs. 5.1% konventionelle Fraktionierung, Unterschied erreicht aber keine statistische Signifikanz (p = 0.11)</li> <li>- authors' conclusion: "To date, there are no conclusive results that show that hypofractionated radiation therapy is more effective or safer than normal fractionated radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer."</li> </ul>	<p>--&gt; AMSTAR-Score 7/11</p> <p>Hinweis: Review mit mäßiger Aussagekraft, fasst Ergebnisse von zwei Übersichtsarbeiten (eine mit Metaanalyse) und eines weiteren, später erschienen RCT zusammen. Nimmt selbst keine Metaanalyse vor. Aussagen zum Nutzen (kein relevanter Unterschied) nur eingeschränkt aussagefähig, da auf Daten vor 2013 basierend. Aussagen zur Toxizität (signifikant häufigere akute gastrointestinale Komplikationen Grad&gt;2, sonst keine signifikanten Unterschiede bei geringer Heterogenität der Studien) sind die derzeit aktuellsten, da Meta-Analyse von Sun und Review von Koontz Toxizität nicht adressieren.</p>	
Sun L. Who benefits from hypofractionated radiation therapy for clinically localized prostate cancer: evidence from meta-analysis. Tumour Biol 2014;35(10):9911-8.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Metaanalyse von RCT, prospektiven Kohortenstudien und (retrospektiven) Case-Control Studies</li> <li>· Suchzeitraum bis April 2014</li> <li>· Patienten mit histologisch gesichertem PCa und Indikation zu lokaler Therapie</li> <li>· Einschluss: alle Studiendesigns, die hypofraktionierte Radiotherapie (HFRT) mit konventionell fraktionierter Radiotherapie (CFRT) vergleichen;</li> <li>· Ausschluss: Studien mit Patienten, die bereits eine Bestrahlung, RP oder systemische ADT erhalten hatten;</li> <li>· Endpunkte: primary: biochemical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Studien heterogen bezüglich Vergleichsintervention, Risikoprofil der eingeschlossenen Patienten, Alter (median 63 - median 75);</li> <li>· Ergebnisse <ul style="list-style-type: none"> <li>o BFR (primärer Endpunkt): erhebliche Heterogenität (I<sup>2</sup>=55%) signifiaknte Reduktion von BFR (HR 0,7 95%CI 0,58 - 0,89; p=0,01)</li> <li>o PCa-spezifische Mortalität (sekundärer Endpunkt): keine Heterogenität (I<sup>2</sup>=0%) nicht-signifikant (HR 0,69, 95%CI 0,40 - 1,19; p=0,18)</li> <li>o OS (sekundärer Endpunkt) keine Heterogenität (I<sup>2</sup>=0%), kein signifikanter Nutzen (HR 0,86, 95%CI 0,67 - 1,10; p=0,60)</li> <li>o Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- stratifiziert nach Risikoprofil: kein signifikanter Nutzen bei BFR für low und intermediate risk (HR 0,95, 95%CI 0,81 - 1,11; p=0,53); aber signifikanter</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Protokoll für Review vorhanden - ja</li> <li>2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja</li> <li>3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja,</li> <li>4 Bericht über Ausschlüsse - ja</li> <li>5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - nein</li> <li>6 Details der eingeschlossenen Studien - ja</li> <li>7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja</li> <li>8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja</li> <li>9 Heterogenität erhoben? - ja</li> </ol>	1+

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung (AMSTAR)	LoE
	<p>failure rate (BFR, definiert als Relapse according to the most recent Phoenix criterion: Nadir PSA+2ng/mL);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· secondary: prostate cancer specific survival (CSS) und Overall survival (OS)</li> <li>· Body of Evidence :6 RCTs; 3 prospektive vergleichende Kohorten, 3 retrospektive Case-Control Serien;</li> </ul> <p><b>Daten von mittlerer Qualität</b> insgesamt 4.572 eingeschlossene Patienten, davon 1.919 in RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Follow up: 25 - 90 Monate in den unterschiedlichen Studien, median 60 Monate</li> </ul> <p>Intervention: HFRT, Vergleichsintervention: 3D-CRT (9); IMRT (2); 2D-CRT (1); stereotactic body RT (1); Median normalized total dose at 2.0 Gy/fraction: median 78 (range 66 - 82)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Länder: Italien (3), USA (3), Kanada (2), Australien (1), Litauen (1), Schweiz (1), Uruguay (1)</li> </ul>	<p>Nutzen bei BFR für high risk (HR 0,61, 95%CI 0,46 - 0,82; p=0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stratifiziert nach adjuvanter ADT: kein Einfluss der ADT auf Nutzen der HFRT</li> <li>- Dose reduction: HFRT ohne Totaldosisreduktion effektiver bei BFR im</li> </ul> <p>Vergleich zu Kontrollintervention; aber kein signifikanter Nutzen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Totaldosisreduktion (HR 0,90 95%CI 0,81 - 1,00)</li> <li>o Sensitivitätsanalyse: kein Unterschied, wenn nur RCTs in die Metanalyse eingeschlossen wurden, aber reduktion der Heterogenität bei BFR);</li> <li>o Kein Hinweis auf Publikationsbias</li> <li>o <b>Sicherheit: nicht untersucht</b></li> </ul> <p>· "authors' conclusion": For Patients with high-risk disease, the magnitude of the benefit on BFR control in HFRT arm was significantly higher than those with low oder intermediate risk. The little advantage in low and intermediate risk PCa might suggest that both kinds of radiotherapy were effective in controlling BCR. However, there was no significantly lower CSS or OS. Further, well designed research is needed to explore the optimal radiotherapy schedule of modified fraction, including planning target margin, treatment delivery techniques and doses. Oncological outcomes of longer follow up period are also crucial</p>	<p>10 Publication bias berichtet (funnel plot) - ja 11 Interessenkonflikte/funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein</p> <p>--&gt; AMSTAR-Score 9/11</p> <p><b>Relevante Einschränkung: Keine Toxizität berichtet/ untersucht, daher nur Aussagen zum Nutzen möglich, keine Abwägung von Nutzen und Schaden</b></p>	

### 7.2.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
Systematischer Review mit Metaanalyse (Cochrane Review), Aktualisierung von Kumar et al. 2004	Shelley et al. 2009 [404],	Medline, Embase, Cochrane, Science Citation Index, LILACS, SIGLE, Kongressabstracts, Reference-Check, Handsuche  1966-2007	Neoadjuvante Hormontherapie bei lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem PCa, nach RPE und EBRT	<p>HT vor RPE (10 RCTs) : OS, CSS und bDFS: kein Hinweis auf signifikante Reduktion, Dagegen signifikant bessere Werte bei Rate an positiven Resektionsrändern, Organbegrenzung oder positiven Lymphknoten, bei längerer (6-8 Monater vs. 3 Monate) HT bessere Ergebnisse bzgl. Organbegrenzung und positiven Resektionsrändern</p> <p>HT vor EBRT (4 RCTs) :</p> <p><u>HT+EBRT vs. EBRT</u></p> <p>OS : eine Studie (Pilepich 2001) ohne signifikante Unterschiede nach 5,8, und 10 Jahren, Subgruppenanalyse zeigt signifikanten Überlebensvorteil bei Gleason 2-6 vs. 7-10</p> <p>CCS : zwei Studien, signifikanter Unterschied bei 6 Monaten HT, nicht aber bei HT für 3 Monate (Denham 2005), signifikanter Unterschied bei HT für 2 Monate vor EBRT und während Therapie (Pilepich 2001).</p> <p>bDFS : drei Studien (Laverdiere 2004, Pilepich 2001, Denham 2005), alle mit signifikanten Unterschieden, gepoolt : relative risk 1,59 (95 % KI 1-2,55), p =0,05, signifikante Heterogenität</p> <p>cDFS : zwei Studien (Pilepich 2001, Denham 2005) mit signifikanten Unterschieden, gepoolt : relative risk 1,46 (95 % KI 1,24-1,71), p &lt; 0,0001</p> <p><u>3 Monate HT+EBRT vs. 6 bzw. 8 Monate HT+EBRT</u></p> <p>OS und CSS : kein signifikant Unterschied (bei Deham 6 Monate-HT signifikant, aber nicht bei 3-Monate-HT vs. 0., keine Unterschied 3 vs. 6 Monate).</p> <p>bDFS : zwei Studien (Crook 2004, Denham 2005) ,inkonsistente</p>	<p><u>HT vor RPE :</u></p> <p><b>Dalkin B J Urol</b> 1996;155:1357-60,</p> <p><b>Prezioso D Urol Int</b> 2004;72:189-95.</p> <p><b>Gleave ME J Urol</b> 2001;166:500-7.</p> <p><b>Labrie F Urol</b> 1997;49:56-64.</p> <p><b>Selli C J Clin Pathol</b> 2002;55:508-13.</p> <p><b>Soloway M J Urol</b> 2002;167:112-6.</p> <p><b>Van Der Kwast T Urol</b> 1999;53:523-9.</p> <p><b>Schulman CC Eur Urol</b> 2000;38:706-13.</p> <p><b>Aus G BJU Int</b> 2002;90:561-6.</p> <p><b>Klotz LH J Urol</b> 2003;170:784-91., 13</p> <p><u>HT vor EBRT</u></p>	1+

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>Ergebnisse : gepoolt : n.s.</p> <p>Bemerkungen : Review mit jeweils 2 unabhängigen Reviewern und Qualitätsbewertung der Studien, random effect model erst bei signifikanter Heterogenität, sonst fixed effect model - unabhängig von klinischen Aspekte. EBRT Pat. meist intermediate oder high risk, RPE Patienten meist cT1-2</p>	<p><b>Pilepich</b> MV Int J Rad Oncol Biol Phys 2001;50:1243-52.</p> <p><b>Laverdiere</b> J, J Urol 2004;171:11137-40.</p> <p><b>Crook</b> J Int J Rad Oncol Biol Phys 2004;60:15-23.</p> <p><b>Denham</b> JW 2005;6:841-50</p>	
Systematischer Review mit Metaanalyse (Cochrane Review), Aktualisierung von Kumar et al. 2004	Shelley et al. 2009 [405]	<p>Medline, Embase, Cochrane, Science Citation Index, LILACS, SIGLE, Kongressabstracts, Reference-Check, Handsuche</p> <p>1966-Ende des Suchzeitraums nicht angegeben, spätestens Januar 2009</p>	<p>Adjuvante Hormontherapie bei lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem PCa, nach RPE und EBRT</p>	<p>HT nach RPE (3 RCTs) :</p> <p><u>OS</u> : 1 Studie mit sign. Effekten (Messing 1999), 2 Studien ohne sign. Effekt (Wirth 2004, McLeod 2006), gepoolt : n.s.</p> <p><u>CSS</u> : 1 Studie mit sign. Effekten (Messing 1999)</p> <p><u>DFS</u> : 3 Studien mit sign. Effekten (Messing 1999, Wirth 2004, McLeod 2006). Gepoolt : sign. Effekt nach 5 und 10 Jahren</p> <p><u>Toxizität</u> : 1 Studie (McLeod 2006), breast pain = 73,6 %, gynäkomastie 68,8 %, 30 vs. 10 % Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen</p> <p>1 Studie (Messing 1999) ; sign. Zunahme von hämatologischen, gastrointestinalen, und urogenitale Nebenwirkungen Grad 1 und 2 und Hitzewallungen.</p> <p>1 Studie (Wirth 2004) : doppelt so viele Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen in Interventionsgruppe</p> <p>HT vor EBRT (4 RCTs) :</p> <p><u>OS</u> : eine Studie (Bolla 2002) mit signifikanten Unterschieden nach 5 Jahren; eine Studie mit sign. Effekten nur bei Subgruppe T3-T4 (Tyrell</p>	<p>HT+RPE</p> <p><b>Zagars</b> 1988;14(6):1085-91.</p> <p><b>Messing</b> EM. New Engl J Med 1999;341(24):1781-8.</p> <p><b>Wirth</b> MP Eur Urol 2004; 45(3):267-70.</p> <p><b>McLeod</b> DG BJU Int 2006;97(2):247-54.</p> <p>HT+EBRT</p> <p><b>Zagars</b> 1988;14(6):1085-91.</p> <p><b>Bolla</b> M, Lancet 2002;360(9327): 103-6.</p>	1+

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>2005) ; 2 Studien ohne signifikante Effekte (Pilepich 2005, Zagar 1999)</p> <p>Gepoolt : kein sign. Effket im random effect model</p> <p><u>CSS</u> : eine Studie (Bolla 2002) mit signifikanten Unterschieden nach 5 Jahren; eine Studie mit sign. Effekten nur bei Subgruppe T3-T4 (Tyrell 2005) ; 1 Studie ohne signifikanten Effekt (Pilepich 2005)</p> <p>Gepoolt : kein sign. Effket im random effect model</p> <p><u>DFS</u> : Alle 4 Studien mit signifikanten Effekten, sign. Heterogenität der 5 Jahres Ergebnisse, 10 Jahresergebnisse von zwei Studien nicht heterogen.</p> <p><u>DM</u> : 2 Studien mit signifikanten Effekten (Bolla 2002, Pilepich 2005)</p> <p>Loco-regional Failure : 1 Studie mit sign. Effekten (Bolla 2002)</p> <p>Bemerkungen : Review mit jeweils 2 unabhängigen Reviewern und Qualitätsbewertung der Studien, random effect model erst bei signifikanter Heterogenität, sonst fixed effect model - unabhängig von klinischen Aspekte. Ende des Suchzeitraums nicht angegeben. Studien bei EBRT unterscheiden sich stark bzgl. der eingeschlossenen Patienten. Zu HT+EBRT keine Schadensendpunkte berichtet</p>	<p><b>Pilepich</b> MV RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1285-90.</p> <p><b>Tyrrell</b> CJ Radiother Oncol 2005;76(1):4-10.</p>	
<p>NWHT = Nebenwirkung/Harntrakt, NWImp = Nebenwirkung/Impotenz/erektile Dysfunktion, NWR = Nebenwirkung/Rektum, NWS = Nebenwirkung/Schmerzen, HIFU = Hochintensiver fokussierter Ultraschall, PSA = prostataspezifisches Antigen ; EBRT = externen Strahlentherapie; PCa = Prostatakarzinom; HTA = Health Technology Assessment; DFS = disease free survival ; OS = overall survival ; bDFS = biochemical disease free survival, TURP = transurethral resection of the prostate</p>						

### 7.2.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben		LoE	Literatur- belege
Syst. Review	Morris 2005 [260]	72 Publikationen aus systematischer Suche in Medline, Cinahl, Cochrane bis Januar 2002	Vergleich 3DRT mit konventioneller zweidimensionaler RT, Suche und Auswertung nach 7 Schlüsselfragen	1. <i>Does CRT reduce acute toxicity (particularly GI and GU toxicity) compared with conventional RT?</i>	Review of the data by the Task Force suggested a reduction in acute toxicity when 3D-CRT was used. Furthermore, higher radiation doses were achieved with 3D-CRT and resulted in similar acute toxicity compared with the lower dose delivered with conventional RT	-	2-5, 7-34
				2. <i>Does CRT reduce late toxicity (particularly GI, GU, sexual toxicity) compared with conventional RT?</i>	The data suggested that 3D-CRT reduces late morbidity, particularly GI late morbidity, providing the dose to the rectum was limited. The benefit in terms of GU symptoms or sexual function was not observed. Orthopedic morbidity has not been reported.	-	3,5,7- 12,14,15,17- 19, 21, 23- 25, 27, 29- 32, 35-45
				3. <i>Does CRT improve local control as determined by biopsy or clinical signs/symptom compared with conventional RT?</i>	The data are limited and have failed to demonstrate a consistent improvement in local control compared with conventional RT. The data were limited by few studies with small numbers of patients and the inherent problems of prostate biopsy interpretation after RT. No study reported the results determined solely by clinical signs or symptoms. The Task Force concluded that the data are insufficient to determine a benefit to local control as documented by biopsy or digital rectal examination.	-	6,10,14,48

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
				<p>4. Does CRT improve disease-free survival clinically or biochemically (i.e., PSA failure) compared with conventional RT?</p> <p>The data available from mature randomized trials were very limited, but did suggest that for similar doses a clear benefit from clinical or biologic disease-free survival does not exist that is statistically significant for 3D-CRT. When 3D-CRT was combined with dose escalation, there appeared to be a benefit, but Follow-up remains short.</p> <p>The randomized trial from M.D. Anderson Cancer Center and the sequential prospective</p>	-	3, 5, 9, 10, 13, 14, 17, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 39, 41, 45-64
				<p>dose-escalation studies from other institutions with sufficient long term Follow-up have suggested that patients with less than favorable (i.e., greater than Stage T1, PSA <math>\geq</math>10 but <math>\leq</math>20 ng/mL, Gleason score <math>\geq</math>6) characteristics are likely to benefit from dose escalation with regard to biochemical freedom from failure. The data were insufficient to suggest a biochemical freedom from failure benefit for other subsets.</p>		
				<p>5. Does CRT improve overall survival compared with conventional RT?</p> <p>No overall survival advantage was observed for 3D-CRT. The studies that reported overall survival had a limited Follow-up time. The Task Force considered the data not yet sufficient to state that 3D-CRT improves survival compared with</p>	-	3, 6, 9, 14, 23, 26, 41, 54

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege	
					conventional RT.		
				<p>6. <i>Are there subsets of patients who are more likely to benefit from 3D-CRT based on pathologic or pretreatment markers?</i></p>	<p>The data remain inconclusive on one specific patient population that would benefit based on pretreatment markers such as PSA level, Gleason score, pathologic findings, or stage.</p> <p>One randomized trial using a dose-escalation technique suggested a benefit for patients with a PSA level <math>\leq 10</math> ng/mL (Pollack <i>et al.</i> [6]), and data from a standard radiation dose study failed to demonstrate a statistically significant benefit (Dearnaley <i>et al.</i> [3]). A retrospective singleinstitution review (63) from the Fox Chase Cancer Center suggested that patients with pathologically unfavorable features such as perineural invasion might benefit, and one multi-institutional retrospective review (54) suggested a benefit to patients with a Gleason score of 8–10.</p>	-	10, 33, 36, 63
				<p>7. <i>Is there a benefit to 3D-CRT in conjunction with hormonal therapy compared with conventional RT and hormonal therapy for the previous six questions?</i></p>	<p>No formal comparisons of CRT with or without hormonal therapy have been performed against conventional RT delivered with either short- or long-term hormonal adjuvant therapy. Without definitive evidence to the contrary, the Task Force had no reason to believe that the relative benefits of 3D-CRT would be different for patients with or without hormonal therapy.</p>	-	3



Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
Syst. Review	Nilsson 2004 [261]	296 Publikationen aus systematischer Suche in Medline bis Januar 2003	RT bei Prostatakarzinom	<p>There are no randomized studies that compare the outcome of surgery (radical prostatectomy) with either external beam radiotherapy or brachytherapy for patients with clinically localized low-risk prostate cancer. However, with the advent of widely accepted prognostic markers for prostate cancer (pre-treatment PSA, Gleason score and T-stage), such comparison have been made possible. There is substantial documentation from large single-institutional and multi-institutional series on patients with this disease category (PSA &lt; 10, GS <math>\leq</math> 6, <math>\leq</math> T2b) showing that the outcome of external beam radiotherapy and brachytherapy is similar to those of surgery</p> <p>There is fairly strong evidence that patients with localized, intermediate risk, and high risk (pre-treatment PSA <math>\geq</math> 10 and/or GS <math>\geq</math> 7 and/or &gt; T2) disease, i.e. patients normally not suited for surgery, benefit from higher than conventional total dose. No overall survival benefit has yet been shown.</p> <p>Dose escalation to patients with intermediate-risk or high-risk disease can be performed with 3D conformal radiotherapy (photon or proton) boost, with Ir-192 high dose rate brachytherapy boost, or brachytherapy boost with permanent seed implantations. Despite an increased risk of urinary tract and/or rectal side effects, dose-escalated therapy can generally be safely delivered with all three techniques.</p> <p>There is some evidence that 3D conformal radiotherapy results in reduced late rectal toxicity and acute anal toxicity compared with radiotherapy administered with non-conformal treatment volumes.</p> <p>There is some evidence that postoperative external beam radiotherapy after radical prostatectomy in patients with pT3 disease prolongs biochemical disease-free survival and that the likelihood of achieving long-term DFS is higher when treatment is given in an adjuvant rather than a salvage settings. A breakpoint seems to exist around a PSA level of 1.0 ng/mL, above which the likelihood for eradication of the recurrence of cancer diminishes.</p> <p>After prostatectomy, endocrine therapy prior to and during adjuvant radiotherapy may results in longer biochemical disease-free survival than if only</p>	<p>fairly strong</p> <p>some evidence</p> <p>some evidence</p>	<p>3; 11; 14-32; 33-41; 49; 50-52; 54- 56; 60-62; 66-73; 75- 85; 87; 88; 90-92; 94- 96; 98-102; 104-113; 115-122; 129; 131; 134-136; 138; 140- 142; 159; 173; 184; 185; 191- 205; 207- 211; 214- 226; 228- 230; 232- 236; 238- 244; 246- 257; 260- 266; 269- 272; 278- 280; 282- 284; 285- 292; 294- 299; 321; 323-334; 339-341; 351-353; 355; 356; 360; 365- 371; 373-</p>

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
				<p>adjuvant radiotherapy is given. No impact on overall survival has been shown.</p> <p>There is fairly strong evidence that short-term endocrine therapy prior to and during radiotherapy results in increased disease-free survival, increased local control, reduced incidence of distant metastases, and reduced cause-specific mortality in patients with locally advanced disease.</p> <p>There is some evidence that short-term endocrine therapy prior to and during radiotherapy results in increased overall survival in a subset (GS 2-6) of patients with locally advanced disease.</p> <p>There is strong evidence that adjuvant endocrine treatment after curative radiotherapy results in improved local control, increased freedom from distant metastases, and increased disease-free survival in patients with loco-regionally advanced and/or high-risk disease.</p> <p>There is moderately strong evidence that adjuvant endocrine treatment after radiotherapy results in longer overall survival compared with radiotherapy alone in patients with loco-regionally advanced disease.</p>	<p>fairly strong</p> <p>some evidence</p> <p>strong evidence</p> <p>moderately strong</p>	381; 389; 390

## 7.2.5. Primärliteratur für 3. Aktualisierung 2016

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
<b>Thema: Hypofraktionierte Strahlentherapie (Primärliteratur)</b>						
Dearnaley et al. Lancet Oncol 2016 Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial.	n=3,216 pat. (standard: n=1065, hypoA: n=1074, hypoB: n=1077) median age 69y (44-85), median PSA 10 (IQR 7-15)	conventional fractionation (74Gy in 37 fractions over 7.8 weeks) or hypofractionation A (60Gy in 20 fracts over 4w) or hypofract. B (57Gy in 19 fracts over 3.8w)	open-label, multicenter study, stratified (by risk group and treatment center) parallel-group study with 1:1:1 random assignment  T1b-T3a, no metastatic disease, WHO performance status 0-1, PSA<40(30); no previous RP, pelvic RT, androgen suppression (but concurrent ADT), other active malignancy  primary outcome: time to biochemical or clinical failure Secondary outcomes: DFS, OS, ...; acute and late toxicity  median follow-up: 62.4 months (=5.2y)	5-year biochemical or clinical failure-free rates: conventional fract. 88.3% (95%CI 86.0-90.2) vs. hypoA 90.6% (88.5-92.3) vs. hypoB 85.9% (83.4-88.0) hypoA was non-inferior to conventional (HR=0.84, p=0.0018) hypoB did not meet the non-inferiority criterion to conventional fract. (HR=1.20, p=0.48)  5y DFS: conventional fract. 82.3% (95%CI 79.6-84.6) vs. hypoA 85.3% (82.8-87.5; HR=0.83) vs. hypoB 80.1% (77.3-82.6; HR=1.08) overall survival: no significant differences between control group either of the hypofractionated groups  toxicity: acute GI and GU symptoms peaked earlier in hypo-groups; significantly more acute GI toxicity at peak: grade 2 or worse in conv.fract. 25%, hypoA 38%, hypoB 38% (each p<0.0001) similar distribution of GU toxicity: grade 2 or worse in conv.fract. 46%, hypoA 49% (p=0.34), hypoB 46% (p=0.90) cumulative 5-y incidence of grade 2 or worse GI and GU: conv.fract. 13.7% and 9.1%, hypoA 11.9% and 11.7%, hypoB 11.3% and 6.6% --- no significant differences	Randomisierung? - <b>ja</b> Allocation concealment beschrieben? - <b>n/a</b> Details der Verblindung beschrieben? - <b>n/a</b> Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - <b>ja</b> ausbalanciert zwischen den Gruppen? - <b>?</b> Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - <b>ja</b> Statistische Methoden beschrieben? - <b>ja</b> angewendete Methoden und Def.n beschrieben? - <b>ja</b>  ITT-Analyse? - <b>ja</b> Gab es ein Cross-over? - <b>n/a</b>  Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - <b>ja</b>	1+
Lee et al.	1,092	C-RT treatment	open-label, multicenter	estimated 5-year DFS: C-RT 85.3% (95%CI 81.9-	Randomisierung? - <b>ja</b>	1+

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
J Clin Oncol 2016 Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer.  (RTOG 0415 trial)	analyzable pat.s (C-RT: n=542, H-RT: n=550) with follow-up; median age 67y, PSA 5.4 ng/mL; 90% had no physical limitations	schedule (73.8 Gy in 41 fractions over 8.2 weeks) or H-RT schedule (70 Gy in 28 fractions over 5.6 weeks)	study, stratified (by PSA, GSC) parallel-group study with 1:1 random assignment  T1b-T2c, GSC 2-6, PSA <10; no metastatic disease, Zubrod <2, no prior RP, bilateral orchiectomy, chemotherapy, RT, or cryosurgery  primary endpoint: disease-free survival (DFS) rate secondary endpoints: frequency of adverse events; overall and cancer-specific survival, time to progression, time to BCR  median follow-up: 5.8y	88.1) vs. H-RT 86.3% (95%CI 83.1 to 89.0); HR (H-RT/C-RT)=0.85 (95%CI 0.64-1.14), the prespecified noninferiority criterion was met (null hypothesis HR 1.52 rejected; p=0.001) cumulative incidence of BCR at 5y: C-RT 8.1% (95%CI 5.9-10.6) vs. H-RT 6.3% (95%CI 4.5-8.6); HR=0.77 (95%CI 0.51-1.17), noninferiority criterion was met estimated 5-year overall survival: C-RT 93.2% (95%CI 90.7-95.1) vs. H-RT 92.5% (95%CI 89.9- 94.5); HR=0.95 (95%CI 0.64-1.41) noninferiority criterion was met [no data for other sec. endpoints due to low frequency]  adverse events: - no differences in early GI or GU adverse events - late grade 2 and 3 GI adverse events were ~60% more likely after H-RT (RR, 1.55 to 1.59) - late grade 2 and 3 GU adverse events were more likely after H-RT (RR, 1.31 to 1.56)	Allocation concealment beschrieben? - <b>n/a</b> Details der Verblindung beschrieben? - <b>n/a</b> Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - <b>ja</b> ausbalanciert zwischen den Gruppen? - <b>ja</b> Drop-out beschrieben/Consort- Diagramm? - <b>ja</b> Statistische Methoden beschrieben? - <b>ja</b> angewendete Methoden und Def.n beschrieben? - <b>ja</b>  ITT-Analyse? - <b>modified</b> (all eligible with follow-up) Gab es ein Cross-over? - <b>n/a</b>  Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - <b>ja</b>	
Incrocci et al. Lancet Oncol 2016 Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate	804 analyzable pat.s (standard fract.: n=397, hypofract.: n=407) median age 70/71y (66-75) median PSA 14.0/14.6 (9.2-	standard fractionation (2Gy per fraction, in 39 fractions over 8 weeks =78Gy) or hypofractionation (3.4Gy per fraction, in 19 fractions over 6.5 weeks =64.6)	open-label, multicenter study, stratified (by treatment center, risk group) parallel-group study with 1:1 random assignment  T1b-T4, PSA <60, no metastatic disease, WHO performance status 0-2,	5-year relapse-free survival: conventional fract. 77.1% (95%CI 71.9-81.5) vs. hypofract. 80.5% (95%CI 75.7-84.4), HR=0.86 (95%CI 0.63-1.16; p=0.36) treatment failure: conventional fract. 22% (n=89) vs. hypofract. 20% (n=80) (of these, BCR in 92% conventional vs. 88% hypo.; others: clin. relapse)	Randomisierung? - <b>ja</b> Allocation concealment beschrieben? - <b>n/a</b> Details der Verblindung beschrieben? - <b>n/a</b> Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - <b>ja</b> ausbalanciert zwischen den Gruppen? - <b>ja</b> Drop-out beschrieben/Consort-	1+

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial.	23.8)		no previous pelvic RT, no RP  primary endpoint: <u>5y relapse-free survival</u> secondary endpoints: <u>overall and cancer-specific survival</u> ; [3y-cumulative incidence of grade 2 or worse GI and GU acute and late toxicity; QoL; erectile function]  median follow-up: 60 months=5y	(post-hoc) overall survival: conventional fract. 85.9% (95%CI 81.8–89.2) vs. hypofract. 86.2% (95%CI 82.3–89.4), HR=1.02 (p=0.92) death related to PCa: conventional fract. 25% vs. hypofract. 26%	Diagramm? - <b>ja</b> Statistische Methoden beschrieben? - <b>ja</b> angewendete Methoden und Def.n beschrieben? - <b>ja</b>  ITT-Analyse? - <b>ja</b> Gab es ein Cross-over? - <b>n/a</b>  Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - <b>ja</b>	
Aluwini et al. Lancet Oncol 2015 Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial.	794 analyzable pat.s (standard fract.: n=391, hypofract.: n=403) median age 70/71y (66-75) median PSA 14.8/13.9 (9.2-24.0)	standard fractionation (2Gy per fraction, in 39 fractions over 8 weeks =78Gy) or hypofractionation (3.4Gy per fraction, in 19 fractions over 6.5 weeks =64.6)	open-label, multicenter study, stratified (by treatment center, risk group) parallel-group study with 1:1 random assignment  T1b-T4, PSA <60, no metastatic disease, WHO performance status 0-2, no previous pelvic RT, no RP  [primary endpoint: 5y relapse-free survival - not reported here] secondary endpoints: 3y-cumulative incidence of	incidence of acute (3 months after radiotherapy) toxicity: GU toxicity: standard fract. 22% (n=73) vs. hypofract. 23% (n=75) GI toxicity: standard fract. 13% (n=43) vs. hypofract. 13% (n=42) grade 4 acute GU toxicity reported for 1 pat.per group (each <1%), no grade 4 acute GI toxicities cumulative 120d grade 2 or worse incidence: GU toxicity: standard fract. 57.8% (95%CI 52.9–62.7) vs. hypofract. 60.5% (55.8–65.3), difference 2.7%, OR 1.12 (95%CI 0.84–1.49; p=0.43) GI toxicity: standard fract. 31.2% [95%CI 26.6–35.8) vs. hypofract. 42.0% (37.2–46.9), difference 10.8%, OR 1.6 (90%CI 5.25–16.43; p=0.0015) --> non-inferiority not confirmed	Randomisierung? - <b>ja</b> Allocation concealment beschrieben? - <b>n/a</b> Details der Verblindung beschrieben? - <b>n/a</b> Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - <b>ja</b> ausbalanciert zwischen den Gruppen? - <b>ja</b> Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - <b>ja</b> Statistische Methoden beschrieben? - <b>ja</b> angewendete Methoden und Def.n beschrieben? - <b>ja</b>  ITT-Analyse? - <b>ja</b> Gab es ein Cross-over? - <b>n/a</b>	1+

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
			<p><u>grade 2 or worse GI and GU acute and late toxicity</u>; QoL; erectile function</p> <p>[follow-up: not completed yet]</p>		Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - <b>ja</b>	
Aluwini et al. Lancet Oncol 2016 Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial.	782 analyzable pat.s (standard fract.: n=395, hypofract.: n=397) median age 70/71y (44-85) median PSA 14.8/13.8 (1-59.6)	standard fractionation (2Gy per fraction, in 39 fractions over 8 weeks =78Gy) or hypofractionation (3.4Gy per fraction, in 19 fractions over 6.5 weeks =64.6)	<p>open-label, multicenter study, stratified (by treatment center, risk group) parallel-group study with 1:1 random assignment</p> <p>T1b-T4, PSA &lt;60, no metastatic disease, WHO performance status 0-2, no previous pelvic RT, no RP</p> <p>[primary endpoint: 5y relapse-free survival - not reported here] secondary endpoints: 3y-cumulative incidence of <u>grade 2 or worse GI and GU acute and late toxicity</u>; QoL; erectile function</p> <p>median follow-up: 60 months=5y</p>	<p>3y-incidence of grade 2 or worse GU toxicity: standard fract. 39.0% (95%CI 34.2-44.1) vs. hypofract. 41.3% (95%CI 36.6-46.4), estimated HR=1.16 (90%CI 0.98-1.38) -&gt; non-inferiority could not be shown</p> <p>3y-incidence of grade 2 or worse GI toxicity: standard fract. 17.7% (95%CI 14.1-21.9) vs. hypofract. 21.9% (95%CI 18.1-26.4), estimated HR=1.19 (90%CI 0.93-1.52) -&gt; non-inferiority could not be shown</p> <p>3y-incidence of grade 3 or worse GU toxicity: significantly (p=0.021) higher: hypofract. 19.0% (95%CI 15.2-23.2) vs standard fract. 12.9% (95%CI 9.7-16.7)</p> <p>3y-incidence of grade 3 or worse GI toxicity: no significant difference: hypofract. 3.3% (95%CI 1.7-5.6) vs standard fract. 2.6% (95%CI 1.2-4.7)</p>	<p>Randomisierung? - <b>ja</b></p> <p>Allocation concealment beschrieben? - <b>n/a</b></p> <p>Details der Verblindung beschrieben? - <b>n/a</b></p> <p>Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - <b>ja</b></p> <p>ausbalanciert zwischen den Gruppen? - <b>ja</b></p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - <b>ja</b></p> <p>Statistische Methoden beschrieben? - <b>ja</b></p> <p>angewendete Methoden und Def.n beschrieben? - <b>ja</b></p> <p>ITT-Analyse? - ?</p> <p>Gab es ein Cross-over? - <b>n/a</b></p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - <b>ja</b></p>	1+
Wilkins et al.	n=2,100 pat.	conventional	open-label, multicenter	[data from 1,444 pat. after 24 months]	Randomisierung? - <b>ja</b>	1+

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
Lancet Oncol 2015 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	(standard: n=696, hypoA: n=698, hypoB: n=706) median age 69y (64-73), median PSA 10/11 (IQR 7.2-15.5)	fractionation (74Gy in 37 fractions over 7.8 weeks) or hypofractionation A (60Gy in 20 fracts over 4w) or hypofract. B (57Gy in 19 fracts over 3.8w)  QoL questionnaires: UCLA-PCI (including SF-36 and FACT-P), or EPIC and SF-12 (time points: baseline, 10w, 6, 12, 18, 24 months)	study, stratified (by risk group and treatment center) parallel-group study with 1:1:1 random assignment  T1b-T3a, no metastatic disease, WHO performance status 0-1, PSA<30; no previous RP, pelvic RT, androgen suppression (but concurrent ADT), other active malignancy  <u>QoL substudy</u> primary endpoint: overall bowel, urinary, sexual bother (comparisons between fract. groups at 24 months post-radiotherapy)	outcomes at 2y: incidence of overall bowel bother was low no overall bowel bother in 66% vs 65% / 65% very small bother in 22% vs 22% / 21% small bother in 6% vs 7% / 9% moderate bother in 5% vs 6% / 5% severe bother in <1% vs <1% / <1% (74 Gy vs 60 Gy, ptrend=0.64, 74 Gy vs 57 Gy, ptrend=0.59). --> no differences between treatment groups in change of bowel bother score from baseline or pre-radiotherapy to 24 months  pattern in overall urinary bother was similar to that for overall bowel bother, no significant differences between treatment groups  baseline incidence of overall sexual bother was higher than that for bowel or urinary bother, with 57% of patients having any bother at baseline, which increased to 68% of patients pre-radiotherapy and improved from 6 months to 24 months; no significant differences between treatment groups	Allocation concealment beschrieben? - <b>n/a</b> Details der Verblindung beschrieben? - <b>n/a</b> Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - <b>ja</b> ausbalanciert zwischen den Gruppen? - <b>?</b> Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - <b>ja</b> Statistische Methoden beschrieben? - <b>ja</b> angewendete Methoden und Def.n beschrieben? - <b>ja</b>  ITT-Analyse? - <b>ja</b> Gab es ein Cross-over? - <b>n/a</b>  Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - <b>ja</b>	

### 7.2.6. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
Efstathiou et al. 2009 [406], Posthoc Analyse eines RCT [407]	n=945 cT3N+ T1-2 N+ T4 Karnofsky >60	Adjuvante Hormontherapie nach Radiatio (Goserelin) (477)  Follow-up: Median 9 Jahre	Radiatio allein (468)	Kardiovaskuläre Mortalität	keine Hinweise auf Zunahme der kardiovaskulären Mortalität durch adjuvante Hormontherapie	Todesursache nicht einheitlich erhoben (spezifisch in jedem teilnehmenden Zentrum)  Ergebnisse mit mehreren Sensitivitätsanalysen bzgl. Endpunktdefinition, Salvage-Therapie, Datenverlust	1+
Efstathiou et al. 2008 [408] Posthoc Analyse eines RCT [409]	N = 1.521 cT2c (45%) cT3/4 (55%) N0 (97%) N1 (3%)  signifikant mehr Pat. mit KHK in Langzeit-HT Gruppe (30% vs. 25)	EBRT 65-70 Gy + 4M HT (Goserelin+ Flutamide) + 20M HT (Goserelin)  Follow-up: Median 8,1 Jahre	EBRT 65-70 Gy + 4M HT (Goserelin+ Flutamide)	Kardiovaskuläre Mortalität	keine Hinweise auf Zunahme der kardiovaskulären Mortalität durch adjuvante Langzeithormontherapie	Todesursache nicht einheitlich erhoben (spezifisch in jedem teilnehmenden Zentrum)  Ergebnisse mit mehreren Sensitivitätsanalysen bzgl. Endpunktdefinition, Salvage-Therapie, Datenverlust	1+
Horwitz et al. 2008 [410] Follow-up Auswertung eines	N = 1.521 cT2c (45%) cT3/4 (55%) N0 (97%) N1 (3%)  signifikant mehr	EBRT 65-70 Gy + 4M HT (Goserelin+ Flutamide) + 20M HT (Goserelin)  Follow-up: Median	EBRT 65-70 Gy + 4M HT (Goserelin+ Flutamide)	DFS OS CSS BF	<u>5-Jahres-(Ergebnisse)</u>  1. 46,4% (24 Monate) vs. 28,1% (4 Monate) <0,0001  2. 80,0% vs. 78,5%, n.s. 0,73	In Subgruppe T <sub>≥3</sub> und Gleason 8-10 auch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens  Keine Angaben zum Umgang mit multiplen	1++



Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
RCT [409]	Pat. mit KHK in Langzeit-HT Gruppe (30% vs. 25)	8,1 Jahre		DM LP	3. 94,6% vs. 91,2%, 0,006 4. 28,0% vs. 55,5%, <0,0001 5. 11,5% vs. 17,0%, 0,0035 6. 6,4% vs. 12,3%, 0,0001  <u>10-Jahres-(Ergebnisse)</u> 1. 13,2% (24 Monate) vs. 22,5% (4 Monate) <0,0001 2. 51,6% vs. 53,9%, n.s. 0,73 3. 83,9% vs. 88,7%, 0,006 4. 51,9% vs. 68,5%, <0,0001 5. 14,8% vs. 22,8 %, 0,0035 6. 12,3% vs. 22,2%, 0,0001	Testen	
Bolla et al. 2010 [411], multizentrisch RCT Follow-up Publikation von EORTC	n = 404 von 415 randomisierten cT1-2 WHO Grad 3 (8%), cT3 (82%), cT4 (9%), N0-1 M0, Alter median 71 Jahre Follow-up: Median	EBRT 70 Gy (50+20) + adj. HT (Goserelin ab RT für 3 Jahre + Cyproteron für einen Monat)	EBRT 70 Gy allein	1.) cDFS (primärer Endpunkt) 2.) OS 3.) CCS 4.) DMFS	1.) 10 Jahre: 22,7 % (HT+RT) vs. 47,7 % mit Rezidiv Hazard Ratio 0,42 (95% KI 0,33 – 0,55), p < 0,0001 2.) 10 Jahre: 58,1 % (HT+RT) vs. 39,8 % Hazard Ratio 0,60 (95% KI 0,45 – 0,80), p <	Bestandteil des Kumar-Reviews (s. (neo-)adj. HT)  Follow-up-Daten der Studie von 2002  Randomisierung beschrieben, Zuteilung der Gruppen 'open label'; Todesursache wurde	1+

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
22863	9,1 Jahre				0,0004 3.) 10 Jahre: 10,3 % (HT+RT) vs. 30,4 %. Hazard Ratio 0,38 (95% KI 0,24 - 0,60), p < 0,0001 4.) Außerdem signifikante Reduktion von locoregionalen Rezidiven und Fernmetastasen	durch behandelnden Arzt definiert, kein Review  Keine Angaben zum Umgang mit multiplen Testen  Post hoc Analyse ergibt keine Hinweise auf erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter Kombinationstherapie.  Keine Angaben zu Toxizitäten  Inkonsistenzen bzgl. der Patientenzahl (404 vs. 412) gegenüber Bolla 2002	
Denham et al. 2011 [412], RCT Follow up Publikation von Denham 2005[413]	n=802, T2b-T4, NOM0, Lebenserwartung <5Jahre	3 Monate /6 Monate vor und während Radiatio neoadjuvant Hormontherapie (Zoladex + Flutamide) + Radiatio (265/267) Medianes Follow up 10,6 Jahre	Radiatio allein (270) 66 Gy	1. BF 2. LP 3. DFS 4. DM 5. CSS 6. OS 7. Therapiebedingte Morbidität	3 Monate HT 1. 0,57 (95% KI 0,46-0,72), p < 0,0001 2. 0,49 (95% KI 0,33-0,73), p < 0,0005 3. 0,63 (95% KI 0,52-0,77), p < 0,0001 Andere Endpunkte : n.s. 6 Monate HT 1. 0,72 (95% KI 0,57-0,90), p < 0,001 2. 0,45 (95% KI 0,30-0,66), p = 0,0001 3. 0,51 (95% KI 0,42-0,61), p < 0,0001	High-Risk Population, Alpha Fehler für primären Endpunkt adjustiert wegen 2 primärer Endpunkte CSS und OS (0,0125)  Randomisierung adäquat beschrieben	1+

Artikel (Autor, Jahr)/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patientenmerkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau SIGN
					4. 0,49 (95% KI 0,31-0,76), p = 0,001 5. 0,49 (95% KI 0,32-0,74), p = 0,0008 6. 0,63 (95% KI 0,48-0,83), p < 0,0008 7. n.s. innerhalb der ersten 5 Jahre		

Abkürzungen: AHT = adjuvante Hormontherapie ; bPFS = biochemical progression free survival ; cPFS = clinical progression-free survival, CSS = cancer specific survival ; DRU = digitale rektale Untersuchung, EBRT = externen Strahlentherapie ; ED = erektile Dysfunktion ; HT = Hormontherapie; IMRT = intensity-modulated radiation therap ; MFS = metastasis free survival, OS = overall survival ; PCSM = prostate cancer specific mortality ; PCa = Prostatakarzinom ; PSA = prostataspezifisches Antigen; QoL = quality of life ; RPE = Radikale Prostatektomie ; 3DCRT = 3-dimensional conformal therapy, HRQoL = health related quality of life, EORTC/RTOG = European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Radiation Therapy Oncology Group ; ASTRO = American Society of Therapeutic Radiation Oncology ; 3D-CRT = 3-D konformale Strahlentherapie, DMFS = distant metastasis free survival

## 7.2.7. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Akakura 2006 [386]	RCT	95	cT2b-3N0M0, durchschnitt. Alter 68J, Japan	RPE+ neoadj. HT (8 Wo DES) +adj. HT (kont. LHRHa+/- Antiandrogene o. Östrogen o. Orchiectomie)	EBRT (40-50 Gy+ 20 Gy) + neoadj. HT (8 Wo DES) +adj. HT (kont. LHRHa+/- Antiandrogene o. Östrogen o. Orchiectomie)	Med. 102 Mo (8,5J)	OS, bPFS, cPFS, csPFS, Toxizitäten	RPE versus EBRT: 10J OS 67,9% 60,9% (n.s.) 10J bPFS 76,2% 71,1% (n.s.) 10J cPFS 83,5% 66,1% (n.s.) 10J csPFS 85,7% 77,1% (n.s.) Toxizitäten: keine signifikanten Unterschiede für erektile Dysfunktion, Dysurie, Defäkationsschmerzen Signifikant mehr Inkontinenz in RPE-Gruppe (p<0,01)	Kleine Fallzahlen, daher unter-powert, multimodale und langwierige HT, Ver-mischung cT2b/3, keine cT4	1(+)
Aristizabal 1984 [414]	Fallserie/ retrospektive Kohorte	218	A/B (54%), C/D (46%), Alter durchschnitt. 68 J	EBRT "large volume" 60-70 Gy (n=58)	EBRT "small volume" n=160	zwischen 3 und 10 J	local tumor control, OS, Tox	"large" "small" local failure 12% 7,5% 5-J-OS A: 100%, B: 82%, C: 60%, D: 40% signifikante Prädiktoren für OS in MVA: A/B vs C/D (p=0,0003) Grade I/II vs III (p=0,0107) large vs small (p=0,0429)	retrospectives Design, prä-PSA, local failure and Tox höher in large Gruppe	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse			Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Alter >60 J vs <60 J  16% Grade II/III-Tox  Tox large vs small: 15,5% vs 12,5%				
Asbell 1998 [415]	RCT	449	cT1/2 (A/B), keine cT3/4 (0%), Alter median 67-68 J	EBRT Becken 45 Gy plus Prostata 20 Gy	EBRT Prostata 65 Gy	median 12 J	LC, DM, PFS, OS	Becken+P	P allein		unterschiedliche s LK-Staging (operativ oder mittels Lymphangiogramm) unterschiedlich auf Gruppen verteilt	1(+)
								OS	10,5 J	10,7J	n.s.	
								12-J-OS	38%	43%	n.s.	
								NED	27%	31%	n.s.	
								ebenfalls kein signifikanter Unterschied in CSS und DM				
Bagshaw 1977 [416]	RCT? prospektive Kohorte?	61 (35 N0)	cT1/2 (50%), cT3 (50%), Alter ≤70 J, N+ in 39%, M0	EBRT Beckenlymphknoten 5000 Rad plus Prostata 2000 Rad (n=18)	EBRT Prostata 7000 Rad (n=17)	für N0: median 22 M (1,8J)	DFS	Becken+P	P allein		kleine Fallzahl, Auswahlkriterien für Intervention vs. Vergleich nicht klar, prä-PSA, Therapie und Diagnostik historisch	2-
								DFS	89%	88%		
Bolla 2002 [417]	RCT	412	cT1-2 WHO Grad 3 (8%), cT3 (82%), cT4 (9%), N0-1 M0, Alter median	EBRT 70 Gy (50+20) + adj. HT (Goserelin ab RT f. 3 J+ Cyproteron	EBRT 70 Gy allein	Median 66 M (5,5J)	5-J-DFS, 5-J-OS, 5-J-DSS	Outcome mono	EBRT+HT	EBRT	Bestandteil des Kumar-Reviews (s. (neo-)adj. HT)	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			71J	f. 1 M)				5-J-bDFS 76% 45% 5-J-DFS 74% 40%* 5-J-OS 78% 62%* 5-J-DSS 94% 79%*  *p<0,001		
Bolla 2009 [418]	RCT (EORTC 22961)	n=970 randomisiert von n=1113 eligible	Patienten mit PCa cT1c-cT2b, N+ und cT2c-cT4N0-N2 mit PSA max. 40fach der oberen Norm	EBRT 50Gy pelvine Lymphabflus swege/70Gy Prostata + 6 Monate maximale Androgenblockade + 2,5J Langzeittherapie mit LHRH-Analagon	EBRT 50Gy pelvine Lymphabflus swege/70Gy Prostata + 6 Monate maxilame Androgenblockade	Median 6,4J	5-Jahres – Mortalität gesamt	Gesamtmortalität Interventionsgruppe: 15,2% Gesamtmortalität Vergleichsgruppe_ 19% HR 1,42 p=0,65 für Nachweis der Nichtunterlegenheit	Non-inferiärsstudie	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Cheung 2003 [419]	Retrospecti-ve Kohorte	363	Mindestens ein Hochrisiko-Merkmal: cT>=3 , PSA >20 ng/ml, Gleason >=8; NxM0, keine HT, cT3/4 (65%)	EBRT	Vergleich verschiedene r Dosen (60-78 Gy)	Median 7,1 Jahre	„Tumor-Kontrolle“, v.a. biochemical failure, aber auch DRE erwähnt	Erforderliche Dosis für 50% Tumor-Kontrolle (TCD50) lag bei 75,5 Gy  nach Stratifizierung der Patienten in PSA <= vs >20 ng/ml ist eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachweisbar  Schlussfolgerung der Autoren: „...our data strongly suggest a steep dose response in PSA control probability beyond 78 Gy...  ...dose escalation beyond 78Gy should be attempted with caution given the potential increase in normal tissue toxicities.“	Retrospektiv, begrenzter Follow-up, keine survival- oder Tox-Daten, Daten über langen Zeitraum erhoben, „Tumor-Kontrolle“ nicht genau definiert	2-
D'Amico 2007 [420]	RCT	311 (aus 3 RCTs)	cT3-4 (84%, cT3- und cT4 nicht separate angegeben), cT1-2+ WHO Grad 3 (16%) NOM0, Alter median 69-71J	EBRT 66-70Gy + 3J adj. HT (Leuprolide oder Goserelin +/- Flutamide oder Cyproteron)	EBRT 66-70Gy + 6 M adj. HT (Leuprolide oder Goserelin +/- Flutamide oder Cyproteron)	Median 5,6 bis 6J	OS; MVA für Faktoren, die mit OS assoziiert sein könnten: HT, PSA, GS, cT3/4 vs cT1/2, Alter	3 J HT 6 M HT 5-J-OS 78% 83% p=0,8  Signifikant mit Überleben assoziiert: Alter  Nicht signifikant mit Überleben assoziiert: Länge der HT, PSA, GS, cT3/4 vs cT1/2	Inhomogene Therapieregime, ungleich verteilte klinische Kategorien, Aussage bzgl. cT1/2 unterpowert	1(+)
Edamura 2005 [390]	Retrospekti-ve Kohorte	121 (Subgrupp e aus 420 berichtete n Patienten)	Klinisches Stadium C, durchschnittl. Alter nicht angegeben (Subgruppe)	„surgery-based therapy“ (+neoadj./adj. HT, 27 Pat);	„radia-tion-ba-se HT (+neo	allein ige HT (78 Pat)	Für alle 420 Pat. Durchsc hn. 31 Mo (2,6J)	CSS  5-J-CSS für „surgery-based therapy“ 93%  „radiation-based therapy“ 100%	Retrospektive Analyse, sehr kleine Fallzahlen, EBRT und HT nicht näher beschrieben,	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention		Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																											
					adj. HT, 16 Pat);																																	
					adj. HT, 16 Pat);				Alleinige HT 79%  (kein signifikanter Unterschied)	sehr kurzes Follow-up																												
Granfors 2006 [421]	RCT	91	„locally advanced“, vermutlich cT3/4, N0 (57%) N1 (43%) Z.n. PLND, Alter durchschn. 69J	EBRT 65 Gy + HT (Orchiektomie)	EBRT 65 Gy allein	Durchschn. 9,7 J	OS, CSS im Vergleich	OS der EBRT+HT-Gruppe significant besser als EBRT mono (p=0,03)  CSS der EBRT+HT-Gruppe significant besser als EBRT mono (p=0,02)  Subgruppen-Analyse zeigt Vorteil der kombinierten Intervention nur bei N1, nicht bei N0	Kleine Fallzahl, aber langes Follow-up, relevante Outcomes	1(+)																												
Hanks 2003 [409]	RCT	1.514	cT2c (45%) cT3/4 (55%) N0 (97%) N1 83%	EBRT 65-70 Gy + 4M HT (Goserelin+ Flutamide) + 20M HT (Goserelin)	EBRT 65-70 Gy + 4M HT (Goserelin+ Flutamide)	Median 5,8J	DFS, OS, CSS, BF, DM, LP	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>24 M HT</th> <th>4 M HT</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-Jahres-DFS</td> <td>46,4%</td> <td>28,1%</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>80,0%</td> <td>78,5%</td> <td>0,73</td> </tr> <tr> <td>CSS</td> <td>94,6%</td> <td>91,2%</td> <td>0,006</td> </tr> <tr> <td>BF</td> <td>28,0%</td> <td>55,5%</td> <td>&lt;0,0001</td> </tr> <tr> <td>DM</td> <td>11,5%</td> <td>17,0%</td> <td>0,0035</td> </tr> <tr> <td>LP</td> <td>6,4%</td> <td>12,3%</td> <td>0,0001</td> </tr> </tbody> </table>		24 M HT	4 M HT	p	5-Jahres-DFS	46,4%	28,1%	<0,0001	OS	80,0%	78,5%	0,73	CSS	94,6%	91,2%	0,006	BF	28,0%	55,5%	<0,0001	DM	11,5%	17,0%	0,0035	LP	6,4%	12,3%	0,0001		1++
	24 M HT	4 M HT	p																																			
5-Jahres-DFS	46,4%	28,1%	<0,0001																																			
OS	80,0%	78,5%	0,73																																			
CSS	94,6%	91,2%	0,006																																			
BF	28,0%	55,5%	<0,0001																																			
DM	11,5%	17,0%	0,0035																																			
LP	6,4%	12,3%	0,0001																																			
Higgins 2006 [422]	Fallserie/retrospective	300	cT1/2 (67%), cT3 (33%)	EBRT hyperfraktioniert 52,5 Gy in 20 Fr + neoadj. HT		58 M (4,8J)	OS, CSS, bNED (100-	5-J-OS 76,5%	Retrospectives Design/	2 bis 3																												



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	
	Kohorte		NOMO, Alter median 69 J	(Antiandrogen +/-LHRH Agonist),  keine Vergleichsintervention			PRR), DM, MVA für Einfluss von Jahr, Alter, cT, GS, PSA, TURP, LHRH-A, CRT, Dauer der HT, RT-Feldgröße auf bNED	5-J-CSS 83,2% 5-J-bNED 42,7% 5-J-DM 23,4% Signifikanter Einfluss auf OS: GS, Jahr Signifikanter Einfluss auf bNED: PSA, GS, cT, LHRH-A, Jahr, TURP Signifikanter Einfluss auf DM: GS, cT, Zeit zwischen Diagnose und adj.HT , Jahr	inhomogenes Kollektiv, Gefahr von Zufallssignifikanzen durch multiples Testen von Assoziationen		
Kuban 2008 [268]	RCT	301	Med. Alter 69J. T1-3 (17% bzw. 23% T3) Low risk : 21% Inter. Risk : 46% High Risk : 34% (jew.gleichverteilt)	70 Gy (n=150) Per 2Gy Feldreduktion nach 46 Gy (4-Feld)	78 Gy (n=158) Per 2Gy 3DCRT 6-Feld-Boost nach 46 Gy	8,7J.	FFF (BF +CF) nach 8J. CF, [OS] [FDM]	78Gy FFF Alle: 78% Low Risk 88% Inter.Risk 86% High Risk 63% PSA<10 78%	70Gy 59% p=0.004 70% p=0.042 76% p=0.36 n.s. 26% p=0.004 66% p=0.237	Geringer Anteil cT3, Update von Pollack RCT v.2002 , Einteilung in Risikogruppen 2002 nicht berichtet. Studie für 15% Unterschied in FFF gepowert, nicht für OS.	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								PSA >10 78% <u>CF</u> Alle 93% 85% p<0.001 <u>FDM</u> Alle 99% 95% p=0.014 <u>DM</u> absolut: 2 8 (alle HighRisk) OS n.s. <u>GITox &gt;2:</u> 26% 13% p = 0.013 GUTox>2 13% 8% n.s.		
Lawton 2007 [423]	RCT	1.292	cT1-2b (32%), cT2c-4 (68%), Alter median 70 J	EBRT Becken+Prostata 70,2 Gy+ (neo-)adj. HT	EBRT Prostata 70,2 Gy + (neo-)adj. HT	median 6,6 J	PFS, OS,	widersprüchliche Ergebnisse bei 2x2 Design: kein signifikanter Unterschied bezüglich Becken+ Prostata vs Prostata allein, kein signifikanter Unterschied bezüglich neoadj. vs adjuvant		1+
Liu 2004 [279]	Retrospektive Kohorte	1.192	cT1-4 (32% T3/4), z.T. unter neoadjuvanter oder adjuvanter HT	EBRT (konventionell oder 3D), mediane Dosis 66 Gy (50-72)	Einfluss von Risikoparametern auf GI- und GU-Tox	Median 49 Monate	Spät-GI- und GU-Tox, MVA für sehr viele Ausgangsparameter	Signifikanter Risikoparameter für späte GU-Tox Grad 2-3/3 : vorbestehende GU-Erkrankung, Z.n.n TUR, akute GI-Tox, akute GU-Tox Signifikanter Risikoparameter für späte GI-Tox Grad 2-3/ 3: Vorbestehende GI-Erkrankung,	Risiko, dass signifikante Assoziationen durch Zufall entstanden sind, ist hoch, da sehr viele statistische Tests	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Bluthochdruck, „pelvic field“-RT, akute GI-Tox, neoadj. HT <2 Monate	durchgeführt wurden	
McGowan 1981 [424]	retrospektive Kohorte	342	T1/2 (A/B, 80%), T3 (C, 20%),	EBRT "two-phase" Becken plus Prostata 6000 Rad (3250 + 2750)	EBRT "single phase" Prostata 6000 Rad	"minimum" 2 J	OS, DFS	5-J-OS 78%, 8-J-OS 67% 5-J-DFS 67%, 8-J-DFS 60%  two phase      single phase 5-J-DFS alle 66%      69%(n.s.) 4-J-DFS A bis B2.1 78%      82% (n.s.) 5-J-DFS B2.2 bis C 63%      35% (p=0,01)	unübliche Stadienaufteilung, unterschiedlich lange Follow-ups, keine Randomisation, historische Technik	2-
Nakamura 2008 [425]	Fallserie/retrospektive Kohorte	679	cT1/2 (54%), cT3/4 (46%), Alter median 73 J	EBRT, median 70 Gy (60-78) plus (neo-)adj. HT (ca. 80%)  keine Vergleichsintervention		46 M (3,8 J)	OS, cPFS, bRFS, MVA für Einfluss von PSA, GS, cT, Beckenbestrahlung, HT, RT-Dosis, Jahr	5-J- OS      cPFS      bPFS Alle      93%      95,3%      71,9% Low risk      100%      90,8% Interm risk      98,3%      76,7% High risk      93,6%      67,6%  Signifikante Einflussfaktoren auf bRFS: PSA, GS, cT, Beckenbestrahlung, HT	Retrospektive Analyse, keine vergleichende Studie	2 bis 3
Pan 2002 [426]	Fallserie/retrospektive Kohorte	1.281	Risiko für N+ low (0-5%) n=709 interm. (>5-	EBRT Becken (minimum 45 Gy) plus Prostata (60-80 Gy)	EBRT Prostata mit/ohne Samenblasen (60-80 Gy)	median für Becken+ P 42 M (3,5J), für P	bNED	low risk und high risk: kein Unterschied in 2- und 5-J-bNED-Raten  intermediate risk:  Becken+P      P	retrospektive Analyse	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			15%) n=263  high (>15%) n=309	(n=693)	(n=588)	allein 24 M (2J)		2-J-bNED 90,1% 80,6%  5-J-bNED 60,2% 47,9% (p=0,02)  in MVA für alle Patienten blieb Beckenradiatio signifikanter Prädiktor für bNED		
Peeters, 2006 [274]	RCT, multizentri sch	n=664 von 669 ges.	cT1b-2 (64%) cT3-4 (36%), 20,5% mit HT	3DCRT 78Gy	3DCRT 68 Gy	Median 51 Monate	FFF, FFCF, OS, Toxicity	1. FFF 78Gy = 64% 68 Gy = 54% p=0.02 (sign.)  2. FFCF no sign. diff.  3. OS no sign diff.  4. late genitourinary Tox. (> / = G2 nach RTOG/EORTC) no sign. diff.  5. late gastrointestinal Tox. (> / = G2 nach RTOG/EORTC) with 78 Gy slightly higher	Signifikant bessere Gesamt-rezidivfrei-heit resultiert aus Unterschied bei biochemischer Rezidiv-freiheit	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								no sign. diff.		
Peeters, 2006 [275]	RCT, multizentrisch	n=641 von 669 ges.	<u>Weitergehende Toxizitätsanalyse aus 2006a</u> ( Dosisparameter Anorektal, Anal- und Rektalwand und Korrelation zu Komplikation betreffend)  TROG/EORTC - Analyse siehe 2006a.	3DCRT 78 Gy	3DCRT 68 Gy	Median 51 Monate	a. Analincontinence  b. Stool frequency,  c. Proctitis requiring steroids  d. pain, cramps or tenesmus	Anale dosimetrische Variablen waren assoziiert mit Inkontinenz  Und schwach mit Gebrauch von Steroiden  Blutung und Stuhlfrequenz war mit anorektalen Dosisparametern assoziiert  Schmerzen, Krämpfe oder Tenesmen zeigten keinen Volumeneffekt.	Autorenfolgerung: Um Risiko später GI-Komplikationen zu evaluieren, soll auch die Dosis der Analwand berücksichtigt werden.	1+
Pilepich 1986 [427]	RCT	523	cT3NxM0 (90%), cT1/2N+M0	EBRT Becken + paraaortal 40-45 Gy plus Prostata 20-25 Gy	EBRT Becken 40-45 Gy plus Prostata 20-25 Gy	4,25 J	DM, PFS, OS	kein signifikanter Unterschied in den analysierten Outcomes DM, PFS, OS	spärliche Patientencharakteristika, Vermischung von N+- und N0-Stadien	1+
Ploysongsang 1992 [428]	Fallserie/retrospektive Kohorte	242	cT1/2 (A/B, 49%), cT3 (C, 51%)	EBRT Becken 46-50 Gy plus Prostata 20 Gy (n=126), 65% cT3 (C)	EBRT Prostata 70-75 Gy (n=116), 35% cT3 (C)	median 6,5 J	OS, DFS	5-J-OS Becken+P P Stadium C 72% 42% p=0,0004 Stadium B 92% 70% p=0,025 Stadium A2 5-J-DFS Becken+P P	Kontrollgruppe historisch, kein wirkliches Kohortendesign, höhere Tox in Becken-RT-Gruppe, doppelt so viele cT3 in Interventionsgruppe	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								gut/mäßig diff. 63% 45% p=0,02 Rezidivrate Stadium C 16% vs 34% (p=0,0127) Rate Akuttox 61% vs 41% (p=0,0022)	ppe	
Pommier 2007 [429]	RCT	446	cT1/2 (ca. 74%), cT3/4 (ca. 26%), 79 % high risk, Alter median 70 Jahre, 49 % mittleres oder hohes Risiko für Lymphknotenbefall (> 15 %)	EBRT Prostata 66 oder 70 Gy plus Becken 46 bis 66 Gy; HT in high risk	EBRT Prostata 66 oder 70 Gy allein; HT in high risk	Median 42,1 M (3,5J)	PFS (clinical and biochemical). OS	Alle Patienten: Prostata+Becken Prostata 5-J-PFS 66% 65,3%* High risk Patienten Prostata+Becken Prostata 5-J-PFS 63,4% 59,8%** Low risk Patienten Prostata+Becken Prostata 5-J-PFS 83,9% 75,1%*** *p=0,34; **p=0,20; ***p=0,21	Uneinheitliche Therapieregime innerhalb der Arme	1+
Roach 2008	RCT	456	cT1/2 (30%), cT3 (70%), Alter	EBRT 65-70 Gy plus (neo-	EBRT 65-70	Median 11,9 bis	OS, DSM,	EBRT+HT EBRT		1++

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)	
[430]			median 70 J	adj HT (Goserelin + Flutamide über 4 M)	Gy allein	13,2 J	DM, DFS, BF	<p>10-J-OS 43% 34% p=0,12</p> <p>Survival 8,7J 7,3J p=0.12</p> <p>10-J-DSM 23% 36% p=0,01</p> <p>10-J-DM 35% 47% p=0,006</p> <p>10-J-DFS 11% 3% p&lt;0,0001</p> <p>10-J-BF 65% 80% p&lt;0,0001</p>			
Rosen 1985 [431]	Fallserie/retrospektive Kohorte	229	cT1/2 (48%), cT3/4 (46%), Z.n. RPE (5%), Alter median 66 J	EBRT 60-70 Gy mit unterschiedlichen Feld-Größen und -Formen		median 5 J	LF, RFS, Tox,	<p>Trend für höhere LF bei Feldgröße &lt;8cm vs &gt;8 cm aber nicht significant, kein Unterschied LF bei &lt;150 cm<sup>2</sup> vs &gt;150 cm<sup>2</sup> oder in Abhängigkeit von Feldform</p> <p>kein Unterschied in RFS bei &lt;150 cm<sup>2</sup> vs &gt;150 cm<sup>2</sup></p> <p>höhere Blasen- und Darmtox bei &gt;150 cm<sup>2</sup> vs &lt;150 cm<sup>2</sup></p>	retrospektive Analyse, inhomogene Patientengruppen	2 bis 3	
Saito 2006 [399]	Retrospektive Kohorte	209	cT3, Alter für RPE 64, für EBRT 69, für HT 78, Japan	RPE+HT (n=30, 14,4%)	EBRT+HT (n=78)	HT (n=101)	Median 55 Mo (4,6J)	OS, DSS	<p>RPE EBRT HT</p> <p>5-J-OS 87,3% 94,9% 66,1%</p> <p>10-J-OS 66,5% 70,0% 17,2%</p> <p>RPE+HT signifikant besser als HT</p> <p>EBRT+HT signifikant besser als HT</p>	Kleine Zahl an RPE-Fällen, alle adjuvant, starke Unterschiede zwischen den Gruppen bez. Alter	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)												
								Kein Unterschied RPE vs EBRT  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RPE</th> <th>EBRT</th> <th>HT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-J-DSS</td> <td>93,8%</td> <td>96,6%</td> <td>88,6%</td> </tr> <tr> <td>10-J-DSS</td> <td>71,4%</td> <td>93,6%</td> <td>62,3%</td> </tr> </tbody> </table> EBRT+HT signifikant besser als HT  Kein Unterschied RPE vs EBRT und zwischen RPE vs HT  Klinisches Overstaging in 50% der Fälle (15 von 30 operierten)		RPE	EBRT	HT	5-J-DSS	93,8%	96,6%	88,6%	10-J-DSS	71,4%	93,6%	62,3%		
	RPE	EBRT	HT																			
5-J-DSS	93,8%	96,6%	88,6%																			
10-J-DSS	71,4%	93,6%	62,3%																			
Seaward 1998 [432]	retrospecti-ve Kohorte	506	cT1-3 (prozentuale Verteilung nicht angegeben), 305 low risk für N+ (<15%), 201 high risk für N+ (>15%); 20% mit (neo-) adj. HT	EBRT Becken plus Prostata median 72 Gy (n=196)	EBRT Prostata median 70 Gy (n=310)	median 35 und 30 M (2,9J und 2,5 J)	bNED, bPFS, MVA für Einflussfaktoren für bPFS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>bPFS</th> <th>Becken+P</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>high risk p=0,0001</td> <td>34,3 M</td> <td>21,0 M</td> </tr> <tr> <td>low risk</td> <td colspan="2">kein signifikanter Unterschied</td> </tr> <tr> <td>alle</td> <td colspan="2">kein signifikanter Unterschied</td> </tr> </tbody> </table> MVA: Bestrahlungsfeld significant mit bPFS korreliert	bPFS	Becken+P	P	high risk p=0,0001	34,3 M	21,0 M	low risk	kein signifikanter Unterschied		alle	kein signifikanter Unterschied		retrospektive Analyse, inhomogene Patientengruppen	2-
bPFS	Becken+P	P																				
high risk p=0,0001	34,3 M	21,0 M																				
low risk	kein signifikanter Unterschied																					
alle	kein signifikanter Unterschied																					
Seaward 1998 [433]	retrospecti-ve Kohorte	201	cT1-3 (prozentuale Verteilung nicht angegeben), 130 interm. risk für N+ (>15% bis	EBRT Becken plus Prostata (n=117)	EBRT Prostata (n=84)	median 35 und 30 M (2,9J und 2,5 J)	bNED, bPFS, MVA für Einfluss von ... auf bPFS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>bPFS</th> <th>Becken+P</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>interm. risk p&lt;0,0001</td> <td>39,5 M</td> <td>22,5 M</td> </tr> <tr> <td>high risk</td> <td>27,2 M</td> <td>20,8 M</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>n.s.</td> </tr> </tbody> </table>	bPFS	Becken+P	P	interm. risk p<0,0001	39,5 M	22,5 M	high risk	27,2 M	20,8 M			n.s.	gleiches Kollektiv wie in andere Publikation von Seaward 1998, Substratifizierung der	2-
bPFS	Becken+P	P																				
interm. risk p<0,0001	39,5 M	22,5 M																				
high risk	27,2 M	20,8 M																				
		n.s.																				



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			<35%), 71 high risk für N+ (>35%); 20% mit (neo-) adj. HT					MVA: Bestrahlungsfeld significant mit bPFS korreliert MVA: Bestrahlungsfeld significant mit bPFS korreliert	ursprünglichen high risk in intermediate und high	
See 2006 [434]	RCT	1.370	cT1/2 (78%), cT3/4 (22%), Alter durchschn. 69J	EBRT median 64 Gy plus Bicalutamid adjuvant (ca. 2 J)	EBRT median 64 Gy allein	Median 7,2J	HRs für PFS, OS, bPFS	HRs für EBRT+Bicalutamid vs EBRT allein: PFS alle: 0,75 p=0,002 PFS cT1/2 : 0,86 p=0,17 PFS cT3/4: 0,56 p<0,001 OS alle: 0,86 p=0,12 OS cT1/2: 0,94 p=0,63 OS cT3/4: 0,65 p=0,03 bPFS alle: 0,61 p<0,001 bPFS cT1/2: 0,73 p<0,001 bPFS cT3/4: 0,41 p<0,001	Uneinheitliche Therapieregime innerhalb der Arme	1+
Widmark 2009 [435]	RCT	880	lokal fortgeschr. PCa, cT3 78%, Alter nicht angegeben	HT (3 M max, dann kont. einfache AD) + EBRT (n=436)	HT (3 M max, dann kont. einfache AD) + EBRT (n=439)	median 7,5 J	OM, DSM, Tox, QOL	EBRT+HT HT OM 21,6% 30% p=0,004 DSM 8,5% 18% RR OM 0,68 (p=0,004)	Beleg für Wirksamkeit EBRT gegenüber alleiniger HT	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																
								RR DSM 0,44 (p=0,00003)  höhere Inkontinenz-, ED- und Darmtox-Rate in EBRT-Arm, aber gleiche QOL																		
Zagars 1987 [436]	retrospecti-ve Kohorte	551	Stadium C (cT3/4),N0M0, Alter median 65 J	EBRT Becken plus Prostata (n=247)	EBRT Prostata 60-70 Gy (n=304)	median 6,5 J	OS, DFS, LC, MVA für Einflussfaktoren auf DFS, LC, Tox	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>5-J</td> <td>10-J</td> <td>15-J</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>72%</td> <td>47%</td> <td>27%</td> </tr> <tr> <td>DFS</td> <td>59%</td> <td>46%</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>LC</td> <td>88%</td> <td>81%</td> <td>75%</td> </tr> </table> Becken-RT ohne Einfluss auf Outcome		5-J	10-J	15-J	OS	72%	47%	27%	DFS	59%	46%	40%	LC	88%	81%	75%	intransparentes Reporting des Beckenbestrahlung, z.T. HT, retrospektive Analyse	2-
	5-J	10-J	15-J																							
OS	72%	47%	27%																							
DFS	59%	46%	40%																							
LC	88%	81%	75%																							
Zapatero, 2005 [281]	Prospektive Kohorte	416 v. 426	cT1c-cT3b, M0 (75 T3a, 36 T3b = ca.25%)  <u>Low risk:</u> n=181  nur RT  <u>Inter. Risk:</u> n=75 neoadj. HT 4-6Mo + RT  <u>High Risk:</u> n=160  Neoadj. HT + RT + adj. HT	3DCRT < 72 Gy	3DCRT >/= 72Gy	36 Mo (18-63)	5-Jahres-Analyse BF  (Toxizität)	74% ohne BF-Failure  Low R: 80%  Inter.R: 73%  High R: 79%  <u>a)Univariate Analyse Alle:</u>  nur Dosis der Radiatio sign. Faktor für Rezidivfreiheit (p=0.004)  <u>b)Univariate Analyse nach Risikogruppen:</u>  nur Dosis ist sign. Faktor für Rezidivfreiheit bei Low und High  Low Risk: p=0.009 (96% versus 66%)	In Analyse eingegangen:  a) Alter (<65 versus > 65), T-Stadium, PSA; Gleason,  Risikogruppen.  c)+d) auch RT Lk berücksichtigt  Ein nicht unerhebliches	2+																

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																		
								Inter.Risk: p=0.119 n.s. High Risk: p=0.003 (84% versus 63%) <u>c) Multivariate Analyse nach für Intermed. und High Risikogruppen:</u> Inter. Risk: p=0.141 n.s. High Risk: p=0.021 <u>d) Multivariate Analyse in Bezug auf Toxizität GU und GI (nicht angegeben, ob früh oder spät)</u>  Nur RT LK signifikant für Toxizität, nicht RT Dosis	Verzerrungsrisiko liegt in der kleinen Gruppengröße und dem relativ kurzen medianen Follow up.  BF: PSA-Messung nach HT??																			
Zelefsky 2007 [437]	Fallserie/retrospektive Kohorte	296	cT3a (n=130), cT3b (n=166), Alter median 68 J,	EBRT 66 bis 86,4 Gy, entweder 3D-CRT (n=201) oder IMRT (n=95); neoadj. HT (n=189)		Median 8 J	bRFS, LPFS, DMFS, CSS, OS;  MVA für Einflussfaktoren auf Outcomes	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5 Jahre</th> <th>10 Jahre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>bRFS alle</td> <td>57%</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>bRFS cT3a</td> <td>69%</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td>bRFS cT3b</td> <td>49%</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>LPFS alle</td> <td>87%</td> <td>83%</td> </tr> <tr> <td>DMFS alle</td> <td>78%</td> <td>64%</td> </tr> </tbody> </table>		5 Jahre	10 Jahre	bRFS alle	57%	37%	bRFS cT3a	69%	44%	bRFS cT3b	49%	32%	LPFS alle	87%	83%	DMFS alle	78%	64%	Retrospektive Analyse, inhomogene Therapieregime, „multiple Testing“, keine Vergleichsintervention	2 bis 3
	5 Jahre	10 Jahre																										
bRFS alle	57%	37%																										
bRFS cT3a	69%	44%																										
bRFS cT3b	49%	32%																										
LPFS alle	87%	83%																										
DMFS alle	78%	64%																										

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten- merkmale	Inter-vention	Vergleichs- Inter-vention	Nach- verfol- gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)
								DMFS cT3a 85% 73% DMFS cT3b 73% 58% CSS alle 95% 83% CSS cT3a 97% 88% CSS cT3b 93% 79% OS alle 91% 65% Signifikante Einflussfaktoren in MVA Für bRFS: PSA, cT, $\geq 75,6$ Gy Für LPFS: neoadj. HT Für DMFS: PSA, cT Für CSS: cT		

## 7.3. Thema HDR-Brachytherapie

### 7.3.1. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																				
Deger, 2005 [326]	Fallserie/ Kohorte	442	94-low risk  53-intermediate risk  295-high risk  keine Hormontherapie;  247 (56%) cT3	EBRT 40-50,4 Gy  2 x HDR 9-10 Gy		Median 5 J.	bPFS, OS, DSS; MVA bezüglich Einflussfaktoren für Outcome	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>bPFS</td> <td>DSS</td> <td>OS</td> </tr> <tr> <td>5 Jahre</td> <td>81%</td> <td>94%</td> <td>87%</td> </tr> <tr> <td>Low risk</td> <td>81%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Interm. Risk</td> <td>65%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>High risk</td> <td>59%</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>Signifikante Einflussfaktoren auf bPFS in MVA: PSA (&gt;10), Alter (&gt;70), Risiko-Gruppe (low vs. intermediate/high)</p>		bPFS	DSS	OS	5 Jahre	81%	94%	87%	Low risk	81%			Interm. Risk	65%			High risk	59%				2 bis 3
	bPFS	DSS	OS																											
5 Jahre	81%	94%	87%																											
Low risk	81%																													
Interm. Risk	65%																													
High risk	59%																													
Deger, 2002 [327]	Fallserie/ Kohorte	230	134 (58%) cT3 80-T2  16-T1  keine Hormontherapie	EBRT 40-50,4 Gy  2 x HDR 9-10 Gy		40 Mon.(3,3 J)	OS, DSS, bPFS; MVA bezüglich Einflussfaktoren für Outcome	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>5-J-bPFS</td> <td>5-J-DSS</td> <td>5-J-OS</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>95%</td> <td>93%</td> </tr> <tr> <td>cT1</td> <td>100%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>cT2</td> <td>70%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>cT3</td> <td>65%</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>Signifikante Einflussfaktoren auf bPFS in MVA: PSA (&gt;10), Alter (&gt;70), Risiko-Gruppe (low</p>		5-J-bPFS	5-J-DSS	5-J-OS			95%	93%	cT1	100%			cT2	70%			cT3	65%			Kurzes Follow-up, Ergebnisse der MVA nicht transparent dargestellt	2 bis 3
	5-J-bPFS	5-J-DSS	5-J-OS																											
		95%	93%																											
cT1	100%																													
cT2	70%																													
cT3	65%																													

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																																	
								vs. intermediate/high)  PSA-Nadir (<0,5) und initiales PSA „most important parameters on PFS“																																			
Galalae, 2002 [329]	Fallserie/ Kohorte	144	46 (32%) cT3	EBRT Arc Technik  2 Gy bis 40 Gy  HDR: 8-9 Gy Prostata umschließend (15 Gy periphere Dosis)		Minimu m 5 Jahre  Median 8,2 Jahre	bNED	<table border="0"> <tr> <td>bNED (%)</td> <td>5-year</td> <td>8-year</td> </tr> <tr> <td>&lt;10 ng/mL, G1-2</td> <td>94.7</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>10-20 ng/mL, G1-2</td> <td>83.3</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>&gt;20 ng/mL, G1-2</td> <td>67.7</td> <td>63.6</td> </tr> <tr> <td>&lt;10 ng/mL, G3</td> <td>72.2</td> <td>64.3</td> </tr> <tr> <td>10-20 ng/mL, G3</td> <td>76.9</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>&gt;20 ng/mL, G3</td> <td>38</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Tox</td> <td>GI</td> <td>GU</td> </tr> <tr> <td>Grade 1</td> <td>9.72%</td> <td>12.5%</td> </tr> <tr> <td>Grade 2</td> <td>6.94%</td> <td>4.16%</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>10%</td> <td>2.08%</td> </tr> </table> <p>erhöhte Tox, wenn TURP innerhalb von 6 Monaten (median 16 Monate)</p>	bNED (%)	5-year	8-year	<10 ng/mL, G1-2	94.7	93	10-20 ng/mL, G1-2	83.3	81	>20 ng/mL, G1-2	67.7	63.6	<10 ng/mL, G3	72.2	64.3	10-20 ng/mL, G3	76.9	75	>20 ng/mL, G3	38	32	Tox	GI	GU	Grade 1	9.72%	12.5%	Grade 2	6.94%	4.16%	Grade 3	10%	2.08%		2 bis 3
bNED (%)	5-year	8-year																																									
<10 ng/mL, G1-2	94.7	93																																									
10-20 ng/mL, G1-2	83.3	81																																									
>20 ng/mL, G1-2	67.7	63.6																																									
<10 ng/mL, G3	72.2	64.3																																									
10-20 ng/mL, G3	76.9	75																																									
>20 ng/mL, G3	38	32																																									
Tox	GI	GU																																									
Grade 1	9.72%	12.5%																																									
Grade 2	6.94%	4.16%																																									
Grade 3	10%	2.08%																																									
Hoskin, 2007 [332]	RCT	220	T1-T3  PSA< 50; 57 (26%) cT3	109 – HDR+EBRT = 2,75 Gy bis 35,75 +	109 – EBRT alleine = 2,75 Gy bis 55 Gy	30 mon	bRFS	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>HDR+RT</td> <td>EBRT allein</td> </tr> <tr> <td>bRFS</td> <td>5,1 J.</td> <td>4,3 J</td> </tr> </table>		HDR+RT	EBRT allein	bRFS	5,1 J.	4,3 J		1+																											
	HDR+RT	EBRT allein																																									
bRFS	5,1 J.	4,3 J																																									

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				2x8.5 Gy				p= 0,03		
Kälkner 2007 [333]	Fallserie	154	81 (52%) cT3, 100% neoadj. HT	HDR: 20 Gy in 2 Frakt EBRT: 50 Gy in 25 Frakt		6,1 J	bNED, stratifiziert nach Risiko-Faktoren: PSA>10, T3, WHO Grad III	5-J-bNED nach Zahl der Risikofaktoren: 0 Risikofaktoren: 97% 1 Risikofaktoren: 83% 2 Risikofaktoren: 83% 3 Risikofaktoren: 51% 5-J-bNED für T3: 84%		3
Rades 2007 [438]	Fallserie/ Kohorte	41	cT3b, adj. HT	HDR: 18 Gy in 2 Frakt. EBRT: 50,4 Gy in 28 Frakt Gruppe A: HDR nur Prostata	HDR: 18 Gy in 2 Frakt. EBRT: 50,4 Gy in 28 Frakt Gruppe B: HDR Prostata+ Samenblasen	Median Gruppe A 41 Mo (3,4 J); Gruppe B 33 Mo (2,8J)	bRFS	3-J-bRFS 57% (Gruppe A) und 79% (Gruppe B), n.s.	Kurzes Follow-up, kleine Fallzahl,	2-bis 3
Sathya, 2005 [336]	RCT	104 51komb 53EBRT	T2-T3 pN0M0 Pat Lymphadenektomie; 42 (40%) cT3	EBRT: 40 Gy in 20 Frakt. HDR:35 Gy	EBRT alleine: 66Gy á 2Gy	8,2 Jahre	Biochemical /clinical failure; positive Kontroll-Biopsie	HDR+EBRT vs. EBRT biochem/clinical Failure 33,3% vs 62,3% * positive Biopsie 24 Mon		1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																								
								24% vs 51%** *p=0,0024 **p=0,015																										
Yoshioka, 2000 [338]	Fallserie	22	T1-T4 N0 M0; 12 (55%) cT3-4	8 x 6 Gy = 7 Pat 9 x 6 Gy = 15 Pat.		31 Mon (2,6J)	cNED, bNED, GI- und GU-Tox	cNED 100% 2J-bNED 65% 3J-bNED 55% 4J-bNED 55% Akuttoxizität (n=22): <table border="0"> <tr> <td></td> <td>Gastrointestinal</td> <td>Genitourinary</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Grade 5</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grade 2</td> <td>3 (14%)</td> <td>5 (23%) 8 (36%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1</td> <td>1 (5%)</td> <td>6 (27%) 6 (27%)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>4 (18%)</td> <td>11 (50%) 11</td> </tr> </table>		Gastrointestinal	Genitourinary	Overall			Grade 5	0	0	Grade 4	0	0	Grade 3	0	0	Grade 2	3 (14%)	5 (23%) 8 (36%)	Grade 1	1 (5%)	6 (27%) 6 (27%)	Total	4 (18%)	11 (50%) 11	Sehr kleine Fallzahl, progredienter Patient aus NED-Evaluation ausgeschlossen!	3
	Gastrointestinal	Genitourinary																																
Overall																																		
Grade 5	0	0																																
Grade 4	0	0																																
Grade 3	0	0																																
Grade 2	3 (14%)	5 (23%) 8 (36%)																																
Grade 1	1 (5%)	6 (27%) 6 (27%)																																
Total	4 (18%)	11 (50%) 11																																



## 7.4. Thema Stellenwert der Lymphadenektomie beim lokal fortgeschrittenen PCa

### 7.4.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
NICE 2008 [32]	<p>The role of radical surgery and extended lymphadenectomy as primary therapy for locally advanced prostate cancer should be studied in clinical trials.</p> <p>Clinical or radiological evidence of T3 disease is usually a contraindication to radical surgery; however, men with T3 cancers are sometimes treated with radical prostatectomy. The appropriate extent of lymphadenectomy and its influence on survival is uncertain.</p>	Keine Empfehlung	-	-
EAU 2007 [1]	<p>The gold standard for N-staging is operative lymphadenectomy, by either open or laparoscopic techniques. It is worth pointing out that recent studies with more extensive lymphadenectomy have shown that the obturator fossa is not always the primary site for metastatic deposits in the lymph nodes.</p> <p>Lymph node status (N-staging) is only important when potentially curative treatment is planned for. Patients with stage T2 or less, PSA &lt; 20 ng/mL and a Gleason score &lt; 6 have less than a 10% likelihood of having node metastases and may be spared nodal evaluation. Accurate lymph node staging can only be determined by operative lymphadenectomy.</p>	grade B	-	
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p>Lymph node dissection is indicated if the results may affect treatment decisions. Risk estimation for the presence of positive lymph nodes is made using nomograms, such as the Kattan nomograms.</p> <p>Extended lymphadenectomy frequently identifies positive lymph nodes (19-35%) beyond the traditional resection region. The influence of extended lymphadenectomy on final treatment outcomes for prostate cancer is unclear. Prior to radiotherapy, lymph node dissection should be considered only if the results may influence the final treatment. In practice, lymph node dissection is often performed in conjunction with radical prostatectomy for patients with an intermediate or high risk of lymph node metastases (10-15 %), based on established nomograms. Limited lymph node dissection remains the standard approach at this time.</p>	Empfehlung	-	-
AUA 2007 [161]	<p>Pelvic lymphadenectomy can be performed concurrently with RP and is generally reserved for patients with higher risk of nodal involvement.</p>	keine Empfehlung	-	-

## 7.4.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Allaf 2004 [345]	retrospektive Kohorte	3.998	cT1/2 mit RPE, Alter durchn. 57 J, keine cT3/4-Patienten	extended PLND (n=2.135)	limited PLND (n=1.863)	?	bRFS, Zahl entfernter LK, Zahl LK+, RR für LK+	<p>durchschn. Zahl entf. LK ePLND vs IPLND: 11,6 vs 8,9 (p&lt;0,0001)</p> <p>durchschn. %-Zahl LK+ ePLND vs IPLND: 3,2% vs 1,1% (p&lt;0,0001)</p> <p>RR für LK+ ePLND vs IPLND nach univariater Adjustierung für GS, pT, R-Status: zwischen 2,8 und 3,0</p> <p>5-J-bRFS ePLND vs IPLND: 34,4% vs 16,5% (n.s.)</p> <p>signifikanter Unterschied durch PLND-Verfahren nur bei Pat. mit LK+ und &lt;15% positiver LK, hier</p> <p>5-J-bRFS ePLND vs IPLND: 42,9% vs 10,0% (p=0,01)</p>	keine multivariate Analyse, retrospektives Design, Gruppe mit signifikantem bRFS-Unterschied scheint konstruiert, um Signifikanzniveau zu erreichen	2(+)
Bader, 2002 [339]	Prospektive	365	Alle Pat mit klinisch	eLND mit LK-Entfernung entlang der Iliaca interna		Median 3,4 Jahre	1.Anzahl positiver LK in	Med. Anzahl entfernter LK: 21 (6-50)	Autoren plädieren	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
	Kohorten-studie		organ-begrenztem Prostatakarzinom (cT1/2), ohne vorherige HT, mit Prostatektomie Med. PSA 11,9ng/ml (0.4-172), keine cT3/4-Patienten	verglichen mit einer (hypothetischen) limitierten LND			Bezug auf die Lokalisation  Korrelation Anzahl befallener Lk mit progressionsfreiem Überleben	Anteil pos. LK: 24% (88)  1. Anteil positiver LK entlang der Iliaca interna: 58% (51/88)  Ausschließlich pos. LK entlang der Iliaca interna: 19%(17/88)  2. 1 Lk+ = 52% (17/33) tumorfrei  2 LK + = 29% (6/21) tumorfrei  >2 LK 8% (2/26)  tumorfrei  Cave : nur 58% tatsächlich der klinisch organbegrenzten waren pT1-2c.	für eLND	
Briganti, 2006 [340]	Kohorten-studie  prospektiv	602 v. 944  Ausgewertet, (162 inkomplett, 180 < 10 LK)	Pat. mit lokal begrenztem Prostatakarzinom pT1c-pT3 (3% der Pat. cT3) und radikaler Prostatektomie 2002-2005	Entfernung von mehr als 10 LK, keine anatomische eLND  Keine Vergleichsintervention sondern Erstellung und Validierung eines Nomogramms für LK-Befall-Risiko		-	1. Anzahl befallener LK  2. Prädiktive diagnostische Wertigkeit von Berechnung aus PSA-Wert, Gleason Score und klinischem Tumorstadium und Anzahl entnommener LK (Nomogramm)	1. bei Entf. von mehr als 10 LK beträgt die LK+-Rate bis zu 11% (pT1c-pT3)  2. die prädiktive diagnostische Wertigkeit für das Nomogramm betrug 78,6%		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							für LK-Befall			
DiMarco, 2005 [341]	Kohortenstudie  Retrospektiv	7.036	Pat. mit radikaler Prostatektomie 1987 – 2000, cT1 (35,6%), cT2 (59,3%), cT3 (5,1%)  keine adjuvante Therapie, pN0	Anzahl entnommener LK stratifiziert nach 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, >=20J.		Med. 5,8 Jahre	1. Tumorspezifisches Überleben  2. Systemische Progression der Erkrankung  3. PSA-Progression  Cox Regressionsanalyse kontrolliert für PSA-Wert, Tumorstadium, Tumorgrad, positive Schnittränder, Datum der Operation.  Angabe des Relativen Risikos (RR)	1. RR 1,01, für die Entfernung jedes Lymphknotens in Bezug auf tumorspezifisches Überleben,  2./3.RR 0,99 für systemische Progression und PSA-Progression –  d.h. insgesamt kein Effekt der LND bei pN0 unabhängig von der Anzahl der LK		2+
Heidenreich 2002 [346]	prospektive Kohorte	203	cT1/2, cT3 in 29%	extended PLND	standard PLND	durchschnittl. 10,5 M (0,9J)	Zahl entnommener LK, %Zahl LK+, OP-Zeit, Lokalisation von	ePLND sPLND  Zahl LK 28 11 p<0,01	keine MVA für Risikofaktoren des LK-Befalls	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							LK+, Blutverlust, Komplikationen	LK+ 26,2% 12% p<0,03 OP-Zeit 179' 125' p<0,03 Blutverl. 650 ml 590 ml Kompl. 8,7% 9% 42% aller LK+ außerhalb des Standard-Areals lokalisiert		
Joslyn, 2006 [342]	Kohorten-studie retro-spektiv	1. n=9.179 2. n=7.463 von n=13.020 gesamt (missing data)	Pat. mit radikaler Prostatektomie 1988 – 1991; T1-2 („localized“) in 68% der Pat., T3-4* („regional by direct extension only“) in 21% der Pat. mögliche adjuvante Hormontherapie nicht erfasst  *es wird nicht	Anzahl entnommener LK stratifiziert nach 0,1-3,4-6,7-9,>=10 ;		mind. 10 Jahre	1.tumorspezifisches und b)Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl entnommener LK (n=9.179)  Cox Regressionsanalyse, kontrolliert für Alter, Tumorstadium, Tumorgad, Radiotherapie und Rasse (Hazard Ratio: kein entnommener	1. tumorspezifisches Überleben für LK+ und LK-Pat. signifikant besser bei Entnahme >= 4 Lk (Hazard Ratio 0,77 ; KI 0,64-0,93)  tumorspezifisches Überleben bei LK-Pat. statistisch signifikant besser bei >= 10 entfernte LKs (Hazard Ratio 0,85 ;KI 0,72-0,99)  kein stat. signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben  2. Bei LK+ signifikant mehr entfernte LK: 13 versus 9 LK bei LK-		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			klar, ob damit cT- oder pT-Kategorien gemeint sind				LK = 1.0)  2. Abhängigkeit von LK+ in Bezug auf die der Zahl entnommener LK (n=7.463)			
Stone 1997 [439]	Retrospektive Kohorte	189	cT1-3 prätherapeutisch	extended PLND (n=39)	modified PLND (n=150)	-	Rate LK+, Komplikationsrate	LK+ extended: 23,1%  LK+ modified: 7,3% (p=0,02)  Komplikationsrate extended: 35,9%  Komplikationsrate modified: 2%	Patienten ungleich auf die Gruppen verteilt, unklare Selektionskriterien, hohes Bias-Risiko	2-
Weckermann, 2006 [343]	Kohortenstudie prospektiv	n=474 (n=357 mit Follow-up, "25% lost)	PSA < 10ng/ml  GI.Score < 6  (präoperativ niedrig-Risiko-Prostata-Carcinom)  < /= cT2c  keine cT3/4-Patienten	Sentinel-LND, radiomarkiert  keine direkte Vergleichsintervention aber Vergleich mit Limited+Standard LK-Region  nach Sentinel-Lokalisation		1.5 Jahre (median)	1. Anteil positiver LK bei präop < /=cT2c  2. Lokalisation der Sentinel Lymphknoten  3. PSA-progressions-freies Überleben bei LK+ versus LK-	1. Positive SLN in 7,4% (35 Pat)). - ein Prostata. betroffen: 5,4% - 2 Pl betr. (n=159): 11,3% (nach korrekter histopathologischer Aufarbeitung: noch 3,2% ( 11/345) positiv, da andere vom T-Stadium hochgestuft)  2. In 54,3% (19/35) Sentinel außerhalb der LK-Regionen der Standard LND  3.PSA-Anstieg bei LK+ signifikant häufiger p<0,001		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Korrelation mit Tumorgrad		
Weckermann D. 2007 [344]	Kohortenstudie, prospektiv?	n= 1.055 konsekutiv	46,5-79,1 J. (med. 66,1) mit bioptisch gesichertem und klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom  7/1998-3/2005  keine cT3/4-Patienten	1. Bei PSA <20ng/ml oder GS <=7 nur pelvine Sentinel Node Dissektion  2. bei PSA>20 oder GS >7 SND + eLND		-	Anteil positiver LK stratifiziert nach low-intermediate und high risk unter Verwendung des pathologischen Tumorstadiums	Anteil pos. LK: Insgesamt n= 207 Low Risk : (0/51) 0% Inter. Risk: (6/86) 7% High Risk:(201/918) 21,9% Stat. signifikant  Weitere Ergebnisse: 1% falsch negative SND (2/207) 42/205 pos. Sentinel und pos. Nicht-Sentinel LK 82/207 nur Mikrometastasen LK-Lokalisation Iliaca-interna: 23,7% (49) LK-Lokalisation Interna+andere Regionen (66)		2+

## 7.5. Thema Andere interventionelle Verfahren

### 7.5.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs- grad
NICE 2008 [32]	<p>High intensity focused ultrasound (HIFU) and cryotherapy are not recommended for men with localised prostate cancer other than in the context of controlled clinical trials comparing their use with established interventions<sup>7</sup>.</p> <p>HIFU and cryotherapy are not recommended for men with locally advanced prostate cancer other than in the context of controlled clinical trials comparing their use with established interventions.</p>	-
EAU 2007 [1]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with low-risk CaP (PSA &lt; 10 ng/mL, &lt; T2a, Gleason score &lt; 6) or intermediate-risk CaP (PSA &gt; 10 ng/mL or Gleason score &gt; 7 or stage &gt; 2b) represent potential candidates for CSAP</li> <li>• Prostate size should be &lt; 40 mL at the time of therapy</li> <li>• Long-term results are lacking and 5-year biochemical PFS rates are inferior to those achieved by radical prostatectomy in low-risk patients. Patients must be informed accordingly</li> </ul> <p>CSAP has evolved from an investigational therapy to a possible alternative treatment method for CaP in patients unfit for surgery or in those with a life expectancy &lt; 10 years.</p>	Grade C
Dutch Urological Association 2007 [71]	Treatments for which there is insufficient experience or data on long-term effects are not discussed here. These include high dose rate (HDR) brachytherapy, cryosurgery, and high intensity focused ultrasound (HIFU). The working group believes that these treatments should be given only in the context of a clinical trial with the appropriate informed consent.	-



### 7.5.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
NICE 2005 [375]	HTA Bericht	Basierend auf systematischer Literatursuche vom September 2004, 7 Studien ausgewählt und ausgewertet: 1 nicht-randomisierte Vergleichsstudie, 6 Fallserien, HTA von 2003	Cryotherapie allein oder im Rahmen der nichtrandomisierten Studie gegenüber radikaler Prostatektomie	Krankheitsfreies Überleben zwischen 52% und 96% je nach Studie, Follow-up variiert stark. Hauptnebenwirkungen sind Inkontinenz und Impotenz. Bewertung: Kryotherapie ist nur eine von zahlreichen Optionen zur Therapie des PCa	Unterschiedliche Follow-up-Zeiträume, Definition von Krankheitsfreiheit biochemisch und/oder bioptisch	3	2-8
Shelley 2007 [376]	Systematischer Review	Literatursuche vom Dezember 2006, 9 Studien ausgewählt und ausgewertet: 1 nicht-randomisierte Vergleichsstudie, 8 Fallserien	Cryotherapie allein oder im Rahmen der nichtrandomisierten Studie gegenüber radikaler Prostatektomie bei lokal begrenzt und lokal fortgeschrittenen PCa-Patienten	Krankheitsfreies Überleben zwischen 39% und 87%, Hauptnebenwirkungen sind Inkontinenz und Impotenz. Bewertung: Kryotherapie als potenzielle Alternative zu anderen lokalen Interventionen, Datenlage aber eher schwach, RCTs wären nötig	Insgesamt eher schlechte Qualität der Studien	3	Aus 2002, Bahn 2002, Cohen 1996, Cogan 1995, Donnelly 2002, Gould 1999, Long 1998, Prepelica 2005, Wong 1997
Aus 2006 [355]	Systematischer Review	Systematischer Review Februar 2005, 7 Fallserien ausgewählt und ausgewertet	Cryotherapie mit Geräten der zweiten oder dritten Generation bei lokal begrenzt und lokal fortgeschrittenen PCa-Patienten	Krankheitsfreies Überleben zwischen 35% und 87% je nach Definition, häufigste Nebenwirkungen: Impotenz, Stressinkontinenz. Bewertung: auf Grund schwacher Daten ist Wert dieser Methode sehr schwer einzuschätzen und kann nicht als Alternative zu radikaler Prostatektomie oder Radiatio angesehen werden	Unterschiedliche Follow-up-Zeiträume, Definition von Krankheitsfreiheit biochemisch und/oder bioptisch und nach unterschiedlichen Klassifikationen	3	20-26

### 7.5.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																		
Chin 2008 [440]	RCT	64	cT2b (33%), cT3 (67%), Alter median 70 J	Kryotherapie, ggf. repetitive + 6 M neoadj./adj. HT	EBRT 66 Gy+ 6 M neoadj./adj. HT	median 1,8 J	positive Biopsie, bDFS, DSS, OS	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kryo</th> <th>EBRT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pos. Biopsie</td> <td>20%</td> <td>12% n.s.</td> </tr> <tr> <td>bDFS</td> <td>28 M</td> <td>41 M p=0,0277</td> </tr> <tr> <td>4-J-bDFS</td> <td>13%</td> <td>47% p=0,0277</td> </tr> <tr> <td>4-J-DSS</td> <td>95%</td> <td>97% n.s.</td> </tr> <tr> <td>4-J-OS</td> <td>87%</td> <td>87% n.s.</td> </tr> </tbody> </table>		Kryo	EBRT	pos. Biopsie	20%	12% n.s.	bDFS	28 M	41 M p=0,0277	4-J-bDFS	13%	47% p=0,0277	4-J-DSS	95%	97% n.s.	4-J-OS	87%	87% n.s.	signifikant bessere EBRT trotz Unterpowerung !	1(+)
	Kryo	EBRT																										
pos. Biopsie	20%	12% n.s.																										
bDFS	28 M	41 M p=0,0277																										
4-J-bDFS	13%	47% p=0,0277																										
4-J-DSS	95%	97% n.s.																										
4-J-OS	87%	87% n.s.																										
Cohen 2008 [441]	Fallserie	204	cT1/2, cT3 (21%), 18% low risk, 39% interm. risk, 43% high risk	Kryotherapie, keine Vergleichsintervention		median 12,6 J	bDFS, negative Biopsie, MVA für Einflussfaktoren auf bDFS	<p>10-J-bDFS:</p> <p>low risk: 80,56%</p> <p>interm. risk: 74,16%</p> <p>high risk: 45,54%</p> <p>10-J-Rate neg. Biopsie: 76,96</p> <p>signifikanter Einflussfaktor auf bDFS lt. MVA: intiales PSA, PSA-Nadir, Alter</p> <p>cave: 23 Pat. ohne Biopsiedaten,</p> <p>Risikoklass. Nicht eindeutig</p> <p>Anzahl posttherapeut. Biopsien nicht angegeben</p> <p>Zeitpunkt nicht angegeben</p> <p>Pat. mit 2. oder 3. Behandlung nicht als</p>	retrospektive Fallserie, keine Vergleichsintervention,	3																		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Therapie-versager gewertet Art der Sekundärtherapie nicht angegeben		
El Hayek 2008 [442]	Fallserie/re trospective Kohorte	44	cT1/2, cT3 (55%), 30% low risk ( $\leq$ cT2, PSA $\leq$ 10, GS $\leq$ 7), 55% high risk ( $>$ cT2, GS $\geq$ 8, PSA $>$ 10), 15% RT-Rezidive	Kryotherapie, keine Vergleichsintervention		median 41 M (3,4 J)	bRFS	low risk high risk RT-Rez. 12-M-bRFS 92% 61% 86% 24-M-bRFS 86% 47% 71% 2-J-bRFS 80% 43% 71%	kleine Fallzahl, keine Signifikanztests , retrospektive Analyse, keine Vergleichsinter-vention	2- bis 3
Ellis 2007 [443]	Fallserie	60	cT1/2, keine cT3/4; Alter median 69J, 66,7% low risk, 23,3% moderate. risk, 10% high risk	Kryotherapie gefolgt von Vakuum-Erektionstraining, keine Vergleichsintervention		median 12 M (1 J)	bDFS, % positiver Biopsien, Potenz- und Inkontinenz-Raten	bDFS 80% „beim letzten Follow-up“ positive Biopsien nach Therapie 14/35 (40%) ED nach Therapie 100% ED nach 6 M 39% (mit o. ohne Hilfsmittel) ED nach 12 M 30% (mit o. ohne Hilfe) Inkontinenz nach 6 M 3,6%	keine Vergleichs-Intervention, klinische Outcomes wenig aussagekräftig, Pat. Bestandteil von Ellis 2007 (69, s.u.), kurzes Follow-up	3
Hubosky 2007 [444]	Fallserie/ retrospekti ve Kohorte	81	cT1/2, 2,4% cT3, Alter durchschn. 71,5 J, 31% low risk, 52% interm. risk, 52% high risk	Kryotherapie, keine Vergleichsintervention		median 11 M (0,9 J)	bDFS (ASTRO)	1-J-bDFS 94% keine signifikanten Unterschiede in verschiedenen Risikogruppen	kleine Fallzahl, sehr kurzes Follow-up, keine Vergleichs-Intervention	-2 bis 3

## 7.6. Thema Adjuvante perkutane Strahlentherapie

### 7.6.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
NICE 2008 [32]	<p>Post-operative radiotherapy</p> <p>After radical prostatectomy, men with evidence of extracapsular spread have been offered postoperative radiotherapy in an attempt to prevent local recurrence. Radiotherapy may also be offered to men with biochemical failure and no evidence of metastatic spread (see Chapter 5).</p> <p>3</p> <p>Recommendation</p> <p>- Immediate post-operative radiotherapy after radical prostatectomy is not routinely recommended, even in men with margin-positive disease, other than in the context of a clinical trial.<sup>3</sup></p> <p>Qualifying statement: There are two randomised trials which have not shown any improvement in survival from immediate post operative radiotherapy.</p> <p>Clinical Evidence</p> <p>Evidence about adjuvant radiotherapy comes from two randomised trials (Bolla et al. 2005; Thompson, Jr. et al. 2006). There was no significant effect of adjuvant radiotherapy on overall or disease specific survival, although Follow-up in the Bolla trial is not yet long enough to establish survival outcomes. Biochemical failure and clinical failure were significantly less likely in men receiving adjuvant radiotherapy. Complications were significantly increased in those receiving adjuvant radiotherapy when compared to standard care.</p>	n.a.
EAU 2007 [1]	<p>Only one prospective randomized trial has assessed the role of immediate postoperative radiotherapy; EORTC study 22911 compared immediate postoperative radiotherapy (60 Gy) to radiotherapy delayed until local recurrence (70 Gy) in patients classified as pT3 pN0 after retropubic radical prostatectomy. Immediate postoperative radiotherapy proved to be well tolerated with a risk of grade 3-4 urinary toxicity of under 3.5% (47), without significant differences regarding the rate of incontinence and/or stricture of anastomosis (48). The study concludes that immediate postoperative radiotherapy after surgery significantly improves 5-year clinical or biological survival: 72.2% vs 51.8% (<math>p &lt; 0.0001</math>) (49). However, it has not been demonstrated that immediate radiation therapy improves metastasis-free survival and CSS in this cohort of patients. Most suitable candidates for immediate radiation therapy may be those with multifocal positive surgical margins and a Gleason score <math>&gt; 7</math>.</p> <p>For patients, classified as T1-2 N0 (or T3 N0 with selected prognostic factors), pT3 pN0 with a high risk of local failure after radical prostatectomy due to capsular rupture, positive margins and/or invasion of the seminal vesicles, who present with a PSA level of <math>&lt; 0.1</math> ng/mL 1 month after surgery,</p>	may be (schwach)

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>the following may be recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immediate radiotherapy upon recovery of urinary function; or</li> <li>• Clinical and biological monitoring followed by salvage radiotherapy, when the PSA exceeds 0.5 ng/mL (50); 1.0 ng/mL seems to be a breakpoint, above which the likelihood of local control is significantly reduced (51).</li> </ul>	
<p>Dutch Urological Association 2007 [71]</p>	<p>Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for pT3 tumours</p> <p>Adjuvant radiotherapy is an option for patients with pT3 prostate cancer.</p> <p>There is evidence that adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy can delay biochemical progression in patients with pT3 prostate cancer.</p> <p>A2 Bolla 2005</p> <p>It has been reported that outcomes following radical prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer are unfavourable, compared with outcomes in patients with lower-stage disease. If after radical prostatectomy the patient appears to have locally advanced disease, adjuvant radiotherapy is an option.</p> <p>In the EORTC study 22911, 1,005 patients with pT3 disease were randomised to postoperative radiotherapy (60 Gy) or no radiotherapy (Bolla et al 2005). Patients had at least one of the following three risk factors after radical prostatectomy: capsule invasion, positive resection margins, or seminal vesicle invasion. In an initial analysis, the researchers showed that postoperative RT resulted in an improvement in biochemical and clinical progression-free survival. The RT group had an increased risk of late adverse events, but severe toxicity was uncommon.</p>	<p>n.a.</p>

## 7.6.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literaturbelege
Syst. Review	Ganswindt 2008 [445]	nicht extrahiert, da gleicher Inhalt wie Pasquier et al, 2008				
Syst. Review/ Meta-analyse	Morgan, 2008 [446]	3 RCTs mit n=1.743,  Syst. Literaturrecherche in Medline (1966- Feb. 2008), Embase (1980-2008), Cochrane Library (2007)	Adjuvante RT sofort nach RP vs. Active surveillance (salvage Therapie als Reserve)  primäres Outcome: 1) 5J biochemisches krankheitsfreies Überleben 2) Metastasenfreies Überleben 3) biochemische krankheitsfreies Überleben  Weitere erhobene Outcomes: PCa-spezifisches Überleben Metastasenfreies Überleben Klinisch progressionsfreies Überleben	1. Gesamtüberleben (gemessen nach: 1) 5J, 2)10J. 3) 4,5J): kein signifikanter Unterschied <u>Metaanalyse:</u> HR=0,91 [95% CI 0,67-1,22]; p=0,52; zu diesem Zeitpunkt insg. nur 89 Todesfälle (event rate= 8,9%) 2. PCa-spezifisches Überleben <u>Daten nur aus EORTC-Trial verfügbar:</u> 8 Todesfälle von n=508 nach 5-Jahres Follow-up in adj. RT-Gruppe 15 Todesfälle von n=503 nach 5-Jahre Follow-up in Kontrollgruppe 3. Metastasenfreies Überleben kein statistisch signifikanter Unterschied <u>Metaanalyse:</u> HR=0,75; [95% CI 0,55-1,02]; p=0,06 4. bPFS längeres bPFS in allen drei Studien <u>Metaanalyse:</u> HR=0,47 [95% CI 0,40-0,56]; p<0,0001, 53% Abnahme der biochemischen Progression mit adj. RT 5. klinisch progressionsfreies Überleben	1+	1) Bolla M. et al., 2005, EORTC Trial 22911  2) Thompson IM et al., 2006, SWOG Trial  3) Wiegel T. et al., 2007, German Cancer Society Trial

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literaturbelege
			Zeit bis Systemtherapie (Androgendeprivation)  Gesamtüberleben  Akut- und Spättox.	signifikant größer mit adj. RT  <u>EORTC Trial:</u> HR=0,61, [98% CI 0,43-0,87]; p<0,0001  <u>SWOG Trial:</u> HR=0,62, [95% CI 0,46-0,82]; p=0,001  6. Zeit bis Systemtherapie durch Androgendeprivation  <u>SWOG Trial:</u>  Nach 5 Jahre Follow-up signifikante Reduktion in adj. RT Gruppe vs. Kontrolle (10% vs. 21%; HR=0,45; [95% CI 0,29-0,68]; p<0,001)  Akut- und Spättoxizität  <u>EORTC:</u>  n=46 Grad 3 Akuttox.; n=2 Grad 4 Akuttox., n=14 Abbruch der RT von insg. n=457  5 Jahre Follow-up: 64,9% vs. 54,3% mit Akuttox., p=0,005  <u>SWOG:</u>  23,8% vs 11,9% Komplikationen (RR=2;[95% CI 1,3-3,1]; p=0,002)  <u>German Cancer Society Trial:</u>  nur Daten aus Gruppe mit adj. RT		
Syst. Review	Pasquier, 2008 [447]	3 RCTs mit n=1.743  Systematische Literaturrecherche in	a)adjuvante RT  b)salvage RT  c) a) + Androgen-	<u>1. EORTC 2291 (multizentrische Studie):</u>  Einschluss: pN0M0 und >=1 path. Risikofaktor (Kapselüberschreitung, pos. Schrittrand, Samenblase befallen)	1+	1) Bolla M. et al., 2005, EORTC Trial 22911

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
		PubMed, CancerLit, Medline (1990-2008)	deprivation d) b) + Androgen-deprivation Wirksamkeit, prognostische Faktoren und Toxizität	<p>10,7% mit PSA &gt;0,2mg/ml postoperativ</p> <p>n=968</p> <p>Unmittelbare postoperative konventionelle RT mit 60Gy (appl. innerhalb 6 Wo)</p> <p>Versus ‚wait and see‘</p> <p>Follow up: 5 Jahre</p> <p>Primärer Endpunkt: biochemisch rezidivfreies Überleben (zunächst klinisch progressionsfreies Überleben, im Nachhinein geändert)</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <p>Biochemisch progressionsfreies Überleben: 74% vs. 52% (p&lt;0,0001)</p> <p>Lokales/regionales Rezidiv: 5.4% vs. 15.4% (p&lt;0,0001)</p> <p>Klinisch progressionsfreies Überleben: 85% vs. 75% (0,004).</p> <p>Metastasenfreies Überleben: 94% vs. 94% n.s.</p> <p>Gesamtüberleben: 92% vs 93% n.s.</p> <p><u>2. SWOG:</u></p> <p>Einschluss: pT3N0M0 und &gt;=1 path. Risikofaktor (Kapselüberschreitung, pos. Schnitttrand, Samenblase befallen)</p> <p>33% mit PSA <math>\geq</math> 0,2ng/ml postoperativ</p> <p>n=425</p> <p>postoperative konventionelle Radiotherapie mit 60-64Gy innerhalb spätestens 16 Wochen nach RPE versus ‚wait and see‘</p>		<p>2) Thompson IM et al., 2006, SWOG Trial</p> <p>3) Wiegel T. et al., 2007, German Cancer Society Trial</p> <p>Analysen prädiktive Faktoren:</p> <p>EORTC-Trial</p> <p>Colette et al, 2005</p> <p>van der Kwast T.H et al, 2007</p>



Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literaturbelege
				<p>Follow up: 10,6 Jahre</p> <p>Primärer Endpunkt: metastasenfreies Überleben</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Biochemisch progressionsfreies Überleben: 65% vs 36% , p&lt;0,001</p> <p>Klinisch progressionsfreies Überleben: 61% vs. 47%, p=0,001</p> <p>Metastasenfreie Überlebenszeit n.s. p=0,06</p> <p>Gesamtüberlebenszeit : n.s.</p> <p><u>3.German Trial:</u></p> <p>Einschluss: pT3R0 oder R1, PSA&lt;0,1 ng/ml</p> <p>n=385</p> <p>72 im Nachgang ausgeschlossen wegen PSA nicht unter Nachweisgrenze!</p> <p>Unmittelbare postoperative <math>\pm</math>D-geplante Radiotherapie mit 60-64Gy innerhalb 6-12 Wo versus ‚wait and see‘</p> <p>Follow up: 4,5 Jahre</p> <p>Primärer Endpunkt: Biochemisches rezidivfreies Überleben</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Biochemisch progressionsfreies Überleben für PSA&lt;0,1 ng/ml: 72% vs. 54%, p&lt;0,001</p> <p>Klinisch progressionsfreies Überleben: n.s.</p>		SWOG-Trial: Swanson G.P. et al, 2007

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
				<p>Metastasenfreies Überleben: n.s.</p> <p>Gesamtüberleben: n.s.</p> <p>Post hoc Analyse von Prädiktiven Faktoren für Therapieansprechen: Wer profitiert von adj. RT?</p> <p>1) EORTC-Trial ( an n= 552 hist. Schnitten=57%): Stratifizierung nach: extrakapsuläres Tumorstadium, Samenblaseninfiltration und negativen oder positiven Schnitträndern</p> <p>stärkster Benefit bei positiven Schnitträndern HR 0.38 p&lt;0,0001, Gruppe mit pT2+pos. Schnittrang profitiert am meisten.</p> <p>2) SWOG-Trial: PSA-Level &lt;0,2ng/ml, 0.2-5ng/gl &gt;5ng/ml n.s. – d.h. kein prädiktiver Faktor</p> <p>Toxizitätsanalysen:</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>Die sofortige RT nach RP verbessert das biochemische und klinische progressionsfreie Überleben, aber nicht das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die pathologische Begutachtung der chirurgischen Schnittränder ist von Bedeutung für die Indikation zur Therapie. Es konnte keine schwere Toxizität beobachtet werden.</p> <p>Adjuvante RT nach RP sollte Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko empfohlen werden.</p> <p>Salvage RT wurde nur retrospektiv beobachtet und ist effektiv beim biochemischen Rezidiv.</p> <p>Der Nutzen von zusätzlicher Androgendeprivationstherapie muss in weiteren Studien untersucht werden.</p>		

## 7.6.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bolla, 2005 [271]	RCT, siehe Systematische Reviews Morgan und Pasquier									
Johnstone, 2007 [448]	Retro-spektive Kohor-tenstudie  Datenauswertung SEER (Surveillance Epidemiology and endresults)	n=1.921	n=1 409 mit RP n=512 RP + RT  n=1.921 LK-pos. PCa  -keine Metastasen	RP + RT (60-64Gy)	RP	10 Jahre	-10-Jahres-Überleben  -relative 10-Jahres-überlebensrate (im Vergleich zur Gesamt-population)	10-Jahresüberleben  - LK-pos. PCa vs. LK-neg. PCa (46,7% s.e.+1,1% vs. 73,9% s.e. +0,3%) p<0,001  relative 10-Jahresüberlebensrate  - LK-pos. PCa vs. LK-neg. PCa (72,7% s.e.+0,5% vs. 100% s.e.+0,5%) p<0,001  10-Jahresüberleben  - LK-pos. PCa: RP vs. RP+RT (46% s.e.+1,3% vs. 48,8% s.e.+2,2%) p=0,270  relative 10-Jahresüberlebensrate  - LK-pos. PCa: RP vs. RP+RT	-Zeitraum zwischen RP und RT unbekannt (adj. und salvage nicht definiert)  -keine Einzelheiten (z.B. Dosis, Anzahl) zur RT in SEER Datenbank angegeben  -Todesursache nicht bekannt (nicht prostata-spezifisch)  - Hormontherapie nicht extra kodiert in SEER Daten-bank: es wird davon ausgegangen, dass Pat. mit HT	2-3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								(72,3% s.e.+2,1% vs. 73,8 s.e.+3,3%) p=0,270  Schlussfolgerung der Autoren:  Kein relativer Überlebensvorteil durch RT nach RP für Pat. mit LK-pos. PCa.	gleichmäßig auf die Gruppen verteilt sind	
Leibovich, 2000 [449]	Fall-Kontroll-Studie	n=152 (n=76 Kontrolle)	-lokal begrenztes PCa  -ein positiver Schnittrand  -T2N0 PCa  -keine präOP Therapie	Datenauswertung von Pat. mit RT innerhalb von 3 Monaten nach RP	Kontrollgruppe ohne adj. RT	Median Follow-up 2,2 Jahre (0,4-9,1)	BF (PSA > 0,2ng/ml)  CF  Metastasen  LP  Gesamtüberleben	geschätztes 5-Jahres BF und CF 88%+-5% vs. 59%+-11%; p=0,005  geschätztes 5 Jahres BF und CF abh. Von Schnittrandlokalisierung  Basis: 95%+-15% vs. 65%+-13%; p=0,02  Apex: 95%+-5% vs. 64%+-15%; p=0,07  Lokale Progression und/oder Metastasen  mit adj. RT: keine  ohne adj. RT: 16% der Pat.  p=0,015  5 Jahre Gesamtüberleben  97,1% vs. 92,5%	Patientenauswahl transparent dargestellt  Beobachtete Effekte evtl. mit Bias aufgrund nicht gemessener Faktoren	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<p>p=0,5</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>Pat. mit local begrenztem PCa und nur einem positiven Schnitttrand scheinen mit adj. RT eine geringere Rate an biochemical relapse innerhalb von 5 J. zu haben. Weitere Studien sind notwendig.</p>		
Moinpour, 2008 [450]	RCT (SWOG intergroup trial)	n=217	-Samenblasenbefall, positiver Schnitttrand oder Kapselüberschreitung  -keine Metastasen	Lebensqualität bei RP+adj. RT	Lebensqualität bei RP+observation	5 Jahre	-Darmfunktion  -Blasenentleerung  -erektile Dysfunktion  Physisches und emotionales Befinden	Darmfunktion  -signifikant mehr Darmbeschwerden bei adj. RT  Blasenentleerung  -mit adj. RT signifikant häufigere Blasenentleerung (p=0,0002)  Erektile Dysfunktion  -baseline levels hoch für beide Gruppen, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,16)  -signifikante Abnahme von ED in Abh. Von der Zeit (p=0,02)  Physisches und emotionales Befinden  -signifikante Verschlechterung in beiden	Completed Follow-up: 67%	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<p>Gruppen im Laufe der Zeit (p=0,0006 und 0,0001)</p> <p>-bei adj. RT häufigeres symptomabh. Unwohlsein im zeitlichen Verlauf (p=0,02)</p> <p>-in beiden Gruppen nahm das physische und emotionale Wohlbefinden im Laufe der Zeit ab (p=0,03)</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>Adjuvante RT führte zu häufigerer Blasenentleerung und Darmstörungen. Die Darmstörungen nahmen im Zeitraum von 5 Jahren ab. Adj RT hatte keinen Einfluss auf die ED.</p>		
Swanson, 2008 [451]	RCT (Teilauswertung)	n=431	High risk patients (Samenblasenbefall und/oder Kapselüberschreitung und/oder positive Schnittränder)  -LK-neg. PCa	RP + RT  Bei Pat. mit vs. ohne Samenblasenbefall	RP und Beobachtung  Bei Pat. mit vs. ohne Samenblasenbefall	12 Jahre	Metastasenfreies Überleben  Gesamtüberleben  bPFS  HFS  RFS	<p>5- und 10- Jahre metastasenfreies Überleben ohne vs. mit Samenblasenbefall: 88% und 70% vs. 74% und 56% p 0.005</p> <p>5- und 10- Jahre Gesamtüberleben: 92% und 74% vs. 86% und 61% p=0.02</p> <p>5- und 10- Jahre bPFS: 56% und 33% vs. 49% und 22% p=0.04</p>	Fragestellung zum Einfluss des Samenblasenbefalls	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			<ul style="list-style-type: none"> <li>n=139: Samenblasen-befall</li> <li>n=348.</li> <li>postOP PSA <math>\leq 0,4 \text{ ng/ml}</math></li> <li>n=94:</li> <li>Kapselüber-schreitung/ pos. Schnitt-ränder</li> </ul>				Stratifiziert nach Samenblase nbefall ja/nein	<p>Pat. mit Samenblasenbefall und adj. RT</p> <p>bPFS: signifikant besser (HR 0,43, [95% CI 0,26-0,71], p=0,001)</p> <p>HFS: signifikant besser (HR 0,60, [95% CI 0,38-0,93], p=0,02)</p> <p>RFS: signifikant besser (HR 0,36, [95% CI 0,36-0,87], p=0,009)</p> <p>Pat. ohne Samenblasenbefall und adj. RT</p> <p>Gesamtüberleben (HR 0,65, [95% CI 0,40-1,05], p=0,08), nicht signifikant</p> <p>Metastasenfreies Überleben (HR 0,66, [95% CI 0,41-1,06], p=0,09) n. s.</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>Der Befall der Samenblase ist ein negativer prognostischer Faktor (signifikant schlechtere Gesamtüberlebensrate, bPFS, RFS; p&lt;0,05). Adjuvante RT scheint eine effektive Therapie bei Pat. mit Samenblasenbefall zu sein.</p> <p>High risk patients profitieren von adj. RT (weniger BF, LF und Metastasen).</p>		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Thompson, 2009 [452]	RCT	Siehe Thompson 2006	Siehe Thompson 2006	RP+adj. RT	RP+obser- vation	Med. Follow up:  12,6 J	Metastasen- freies Überleben  Gesamt- überleben	<p><u>1. metastasenfrees Überleben:</u></p> <p>Jetzt signifikanter Unterschied: HR 0,71 [95%CI 0,54-0,94] p=0,016</p> <p>n=37 mit Metastasen in Kontrollgruppe</p> <p>n=20 mit Metastasen in Interventionsgruppe</p> <p>12,2, Pat. Müssen behandelt werden, um einen Fall einer Metastasierung (in 12,6J.) zu verhindern</p> <p><u>2. Gesamtüberleben</u></p> <p>Jetzt signifikanter Unterschied: HR 0,72 [95%CI 0,55-0,96] p=0,023</p> <p>n=110 verstorben in der Kontrollgruppe</p> <p>n=88 in der Interventionsgruppe</p> <p>9,1 Patienten müssen behandelt werden, um einen Todesfall ( in 12.6J) zu verhindern</p>		1+
Thompson, 2006 [453]	RCT	n=425  (n=214 mit RP+RT)  (n=211 mit	pT3N0M0 PCa  präOP	RP+adj. RT	RP+obser- vation	Mittleres Follow up 10,6J.	Primär:  Metastasen- freies Überleben	<p>Metastasenfrees Überleben</p> <p>-kein signifikanter Unterschied: HR 0,75, [95% CI 0,55 bis 1,02], p=0,06</p>		1+



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		RP+observa-tion)	Hormontherapie: -adj. RT-Gruppe: n=19 -Observation-Gruppe: n=17				Sekundär: PSA Relapse RFS Gesamt-überleben Nebenwir-kungen	PSA Relapse Daten für n=376 10,3J. mit RT vs. 3,1J. mit observation HR 0,43 [95% CI 0,31-0,58], p<0,01 RFS 13,8J. mit RT vs. 9,9J. mit observation HR 0,62 [95% CI 0,46-0,82], p=0,001 Gesamtüberleben -kein signifikanter Unterschied RT.: n=71 Todesfälle; mittleres Überleben 14,7J. Observation: n=83 Todesfälle, mittleres Ü. 13,8J.; p=0,86 Nebenwirkungen -mehr NW bei RT (23,8% vs. 11.9%) (Rektale Komplikationen, Strikturen,		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Inkontinenz)  Schlussfolgerung der Autoren:  Adjuvante RT nach RP bei lokal fortgeschrittenem PCa reduziert signifikant das Risiko von PSA Relapse und verlängert das RFS. Metastasenfreies Ü. und Gesamtüberleben verbesserten sich nicht signifikant		
Van der Kwast, 2007 [454]	Retrospektive Auswertung einer Subpopulation des RCT v. 2006	n=522 (histologische Präparate) = 57% der Gesamtpopulation	Siehe Beschreibung RCT von Bolla in syst. Reviews v. Morgan und Pasquier	n=272	n=280	5 J	1. zentrales Review der histologischen Schnitte durch T. Van der Kwast  2. Stratifizierung des bPFS nach  -Samenblaseninfiltration  - positiver Schnittrand	0. Vergleich der Patientencharakteristika  - zentrales Review/kein zentrales Review:  im zentralen Review statistisch signifikant weniger positive Schnittränder und Samenblaseninfiltration (p=0,0025 und p=0,029)  1. zentrales Review zeigt signifikante Effekte, die aufgrund der Befundung lokaler Pathologen nicht zu zeigen waren! Siehe Bemerkungen  2. Stratifizierung bPFS  -nur mit positiven Schnitträndern statistisch signifikanter Benefit, <u>dann</u>	Ergänzung MN:  detaillierte Auswertung der Diskrepanzen zwischen lokalem und zentralem Befund in: van der Kwast T et al, 2006, Virchows Arch :  Übereinstimmung  Samenblaseninfiltration: 94% (kappa = 0.83)  Kapselüberschre	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							ja/nein  Kapselüberschreitendes Wachstum ja/nein	<u>stärkster Benefit</u>  - Samenblaseninfiltration: nur statistisch signifikanter Benefit ohne Samenblaseninfiltration!  - Kapselüberschreitendes Wachstum: Pat. ohne kapselüberschreitendes Wachstum profitieren stärker als mit kapselüberschreitendem Wachstum, beides jedoch statistisch signifikant  Subgruppe PSA<2ng/ml postop nur ohne kapselüberschreitendes Wachstum signifikant	itendes Wachstum:  57,5% (kappa 0,33)  Status des Schnittrands: 69,4% (kappa 0,45)	
Wiegel, 2009 [455]	RCT (ARO 96-02/ AUO AP 09/05)	n=385 randomisierte Patienten  davon  n=307 randomisierte Patienten mit PSA im Nullbereich (<0,1 ng/nl)  separat	Pat <76J  pT3-4 pN0 mit positiven oder negativen Schnitträndern  Kein positiver PSA_Wert (undetectable PSA)	RT nach RPE	,Wait and See' nach RPE	4,48 J	1. bPFS  2. Stratifizierung nach prädiktiven Faktoren (ungeplant)	1. bPFS  a.nur Pat. mit nicht nachweisbarem PSA:  Interventionsgruppe: 72% (95%CI 65-81%)  Kontrollgruppe: 54% (95%CI 45-63%)  p=0,0015  b. alle randomisierten Patienten:  Interventionsgruppe: 44% (95%CI 37-	valide Daten nur für bPFS	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		betrachtet, Pat. mit pers. PSA wurden als progredient gewertet						<p>53%)</p> <p>Kontrollgruppe: 55% (95%CI 48-63%)</p> <p>p=0,056</p> <p>2. Stratifizierung nach prädiktiven Faktoren für Therapieansprechen (nicht geplante Subgruppenanalyse</p> <p>positive Schnittränder: p=0,00018</p> <p>Tumorstadium 3a/b p=0,00039</p> <p>präOP PSA&gt;10ng/ml p=0,0018</p> <p>Gleason Score ≤ 6 p=0,0019</p> <p>Gleason Score &gt; 6 p=0,029</p> <p>3. Multivariate Analyse unabhängiger Faktoren für bPFS</p> <p>PSA &gt;10ng/ml p=0,026</p> <p>postoperative Strahlentherapie p=0,0042</p> <p>T-Stadium 3a/b vs. T3c p=0,000083</p> <p>4. Toxizität (nach RTOG/EORTC):</p>		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								>Grad 1 alle: 21,9% Interventionsgruppe 3,7% Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ) 1x Grad 3 (Blase) in der Interventionsgruppe Grad 2 GU: 2% Interventionsgruppe 0 Kontrollgruppe Grad 2 GI: 1,4% Interventionsgruppe 0% Kontrollgruppe		

## 7.7. Thema Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

### 7.7.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
NICE 2008 [32]	<p>Lymph node involvement</p> <p>Men with locally advanced prostate cancer have a high-risk of pelvic lymph node spread. Improvements in radiological imaging may lead to better identification of spread to pelvic lymph nodes. Pathological lymph node staging may be used when deciding on the treatment of selected high-risk men. However it is not clear whether those with proven lymph node metastases benefit from radiotherapy to the pelvis and prostate or whether they should be treated with hormonal therapy alone. Studies have shown improved survival in men treated with hormonal therapy and radiotherapy compared to historical series treated with hormonal therapy alone, but the improvement may be due to improved staging and case selection.</p> <p>Recommendation</p> <p>Clinical oncologists should consider pelvic radiotherapy in men with locally advanced prostate cancer who have a &gt; 15% risk of pelvic lymph node involvement<sup>2</sup> who are to receive neoadjuvant hormonal therapy and radical radiotherapy.</p> <p>Qualifying statement: This recommendation is based on evidence from one large, randomised trial.</p> <p>Clinical Evidence</p> <p>The evidence comprises one large randomised trial (Lawton et al. 2005). This trial shows acceptable toxicity and a benefit in biochemical control, which might translate into a more clinically meaningful benefit with longer Follow-up.</p>	n.a.
EAU 2007 [1]	<p>8.6 Radical Prostatectomy: Stage T3 CaP</p> <p>Surgical treatment of clinical stage T3 CaP is traditionally discouraged (44), mainly because patients have an increased risk of positive surgical margins and lymph node metastases and/or distant relapse (45,46).</p> <p>Combination treatment with hormonal and radiation therapy is gaining popularity, although it has not been demonstrated that this approach is superior to surgical treatment. A randomized study on radiotherapy with hormones vs radiotherapy alone showed a clear advantage for combination treatment, but did not show its superiority over radical prostatectomy (47). Another problem is 'contamination' by the additional use of either adjuvant radiotherapy or immediate or delayed hormonal treatment in most of the series reporting the treatment of clinical T3 CaP.</p>	n.a.

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>9.7 Definite Radiotherapie: Locally advanced CaP: T3-4 N0, M0, T1-4 N1 M0</p> <p>The incidence of locally advanced CaP declined as a result of individual or mass screening. Pelvic lymph node irradiation is optional for N0 patients, due to the likelihood of infraclinical disease and N1 patients (inter-iliac nodes). However, the results of radiotherapy alone are very poor (52). Because of the hormonal dependence of CaP (53), ADT has therefore been combined with external irradiation with the aims of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Reducing the risk of distant metastases by potentially sterilizing micrometastases already present at the moment of diagnosis</li> <li>· Decreasing the risk of non-sterilization and/or local recurrence as a source of secondary metastases (54) through the effect of radiation-induced apoptosis (55,56).</li> </ul> <p>Numerous randomized trials have assessed the value of this combination.</p> <p>9.7.1 Neoadjuvant hormonal therapy</p> <p>The RTOG study 86-10 included 471 patients with stage T2-4N0-X M0. Androgen deprivation therapy was administered 2 months before irradiation and during irradiation, or in the case of relapse in the control arm. Thirty-two per cent of patients were diagnosed as T2, 70% as T3-4 and 91% as N0. The hormone treatment consisted of oral eulexine, 250 mg 3 times daily, and goserelin acetate (Zoladex), 3.6 mg every 4 weeks by subcutaneous injection. The pelvic target volume received 45 Gy and the prostatic target volume received 20- 25 Gy. At 8 years, ADT was associated with an improvement in local control (42% vs 30%, p=0.016), diseasefree survival (33% vs 21%, p=0.004) and biochemical disease-free survival (PSA &lt; 1.5 ng/mL, 24% vs 10% (p &lt; 0.0001)). In patients with Gleason score 2-6, there was a significant improvement in survival of 70% vs 52% (p=0.015) (57).</p> <p>9.7.3 Adjuvant hormonal therapy</p> <p>The RTOG study 85-31 recruited 977 patients diagnosed with T3-4 N0-1 M0, or pT3 after radical prostatectomy. Androgen deprivation therapy was begun in the last week of irradiation and continued up to relapse (Group I) or was started at recurrence (Group II). A total of 15% of patients in Group I and 29% in Group II had undergone radical prostatectomy, while 14 % of patients in Group I and 26% in Group II were pN1. Goserelin acetate, 3.6 mg subcutaneous, was administered every 4 weeks. The pelvis received 45 Gy and the prostatic bed received 20-25 Gy. Patients diagnosed with stage pT3 received 60-65 Gy. With a median followup time of 7.3 years, a statistical significance was reached for 5-year and 10-year OS in favour of the adjuvant hormonal therapy arm, with 76 vs 71% and 53 vs 38%, respectively (59). In this study, 95 of the 173 pN1 patients who received pelvic radiotherapy with immediate hormonal therapy had a significantly better survival rate without biochemical relapse at 5 years (PSA &lt; 1.5 ng/mL) than</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>those in the arm with delayed hormonal therapy (p=0.0001) (60).</p> <p>SUMMARY OF DEFINITIVE RADIATION THERAPY</p> <p>In locally advanced CaP, OS is improved by concomitant and adjuvant hormonal therapy (with a total duration of 2-3 years) with external irradiation (level of evidence: 1). For a subset of patients, T2c-T3 N0-x with Gleason score 2-6, short-term ADT before, and during, radiotherapy may favourably influence OS (level of evidence: 1b).</p>	
Dutch Urological Association 2007 [71]	keine spezifischen Statements/Empfehlungen zur Behandlung des lymphknotenpositiven Protatakarzinoms identifiziert	-



### 7.7.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literaturbelege
Systematischer Review	Swanson, 2006 [456]	<p>Syst. Literaturrecherche in Medline lt Autor</p> <p>Studien zur Behandlung des LK+ Prostatakarzinoms (keine Angabe darüber ob durch Bildgebung oder histologisch gesichert)</p> <p>kaum RCTs verfügbar, einige Fall-Kontrollstudien, v.a. retrospektive Fallserien, Studien methodisch nicht gekennzeichnet</p>	<p>1) RP allein</p> <p>2) RP +Androgenablation</p> <p>3) RP und Radiotherapie</p> <p>4)Androgenablation allein</p> <p>5) RT allein</p> <p>6)RT und Androgenablation</p> <p>7)Chemotherapie</p> <p>8)kombinierte Therapieformen</p> <p>Bei Patienten mit LK-positivem Prostatkarzinom, T-Stadien Verteilung nicht angegeben, M0</p>	<p>Grundsätzliches Problem der Studien:</p> <p>häufig : bei operierten Patienten weniger LK-Befall im Vergleich zu den anderen Behandlungsstrategien</p> <p>1.operative Therapie allein: (12 Studien 1973-2003 publiziert (1.-12.); n=11-135; med. Follow up 18,3-120 Monate)</p> <p>10 Jahres-Überleben (Angaben aus 4 Studien): 20%-71%</p> <p>10 Jahres- Krankheitsfreies Überleben (Angaben aus 6 Studien): 0-24%</p> <p>Rationale für RP wird in Studien z.T. in Frage gestellt.</p> <p>2. operative Therapie und Androgenablation: (8 Studien, 1990-2004 publiziert , (5., 8., 13.-18.); n=21-243; med. Follow up 72-120 Monate)</p> <p>10 Jahres-Überleben (Angaben aus 5 Studien): 34%-91%</p> <p>10 Jahres-krankheitsfreies Überleben (Angaben aus 6 Studien): 36%-76%</p> <p>Vergleichsstudien zeigen überwiegend Vorteil der kombinierten Therapie gegenüber RP oder Androgenablation allein, dabei fehlt oft eine Risikoadjustierung der Patientenkollektive (z.B. im Hinblick auf Anzahl befallener LK).</p> <p>3. operative Therapie und Bestrahlung (3 Studien, 1992-1998 publiziert (45.-47.), n=24-43; med. Follow up 48-</p>	1-3	<p>1. Kramer et al. 1981</p> <p>2.Catalona et al., 1988</p> <p>3. Messing et al., 2003</p> <p>4. Golimbu et al., 1987</p> <p>5. DeKernion et al., 1990</p> <p>6. Steinberg et al., 1990</p> <p>7. Schmidt et al., 1996</p> <p>8. Zincke et al., 1992</p> <p>9. Hull et al., 2002</p> <p>10.Flocks, 1973</p> <p>11.Pound et al., 1997</p> <p>12. Han et al., 2001</p> <p>13. Frohmuller et al., 1995</p> <p>14 Schmeller and Lubos, 1997</p>

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literaturbelege
				<p>86 Mo)</p> <p>45. zeigt bei 1 bef. LK bei 11 Pat. ein progressionsfreies Überleben bei 18% und bei 13 Pat. mit mehr als 1 bef. LK einen Progress bei allen Pat.</p> <p>46. zeigte nach 5 J ein krankheitsfreies Überleben von 69%, fast alle der 36 Pat. hatten nur mikroskopischen LK-Befall</p> <p>47. 10J. krankheitsfreies Überleben bei 1 LK&lt;5mm positiv: 37%, bei 1Lk &gt; 5mm pos. 25%, bei &gt; 1Lk positiv 10%.</p> <p>4. Androgenablation allein</p> <p>(9 Studien, 1985-2004 publiziert (13., 14., 17., 19.-24.), n=30-83; med. Follow up 34 Monate bis 9,4 Jahre)</p> <p>10 Jahres-Überleben (Angaben aus 4 Studien): 17-46%</p> <p>10 Jahres-krankheitsfreies Überleben (Angaben aus 5 Studien ): 15-45%</p> <p>RCT aus 2004 zeigt keinen signifikante Unterschied zwischen sofortiger Androgenablation und Androgenablation bei klinischer Progression im 5 Jahres-Überleben (20.), war aber unterpowert</p> <p>Eine Studie (13.) zeigte eine hohe lokale Progressionsrate bei alleiniger Androgenablation (69%, bei 33% war eine transurethrale RP erforderlich) – dies spricht für definitive Behandlung der Prostata.</p> <p>4. Radiotherapie allein</p> <p>(15 Studien, 1984-2001 publiziert (1., 7., 25-36) n=19-152; med. Follow up 36-120 Monate)</p> <p>10 Jahres-Überleben (Angaben aus 4 Studien): 29%-44%</p>		<p>15. Messing et al., 2003</p> <p>16. Da Pozzo et al., 2003</p> <p>17. Grimm et al., 2002</p> <p>18. Zwergel et al., 2004</p> <p>19. Aus et al., 2003</p> <p>20. Schroeder 2004</p> <p>21. Kramolowsky, 1988</p> <p>22. Zagars and Pollack, 2001</p> <p>23. Cheng et al., 1993</p> <p>24. Olav et al., 1985</p> <p>25. Lawton et al., 1992</p> <p>26. Gervasi et al., 1989 27. Steinberg et al.,1990 28. Paulson et al., 1982</p>

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literaturbelege
				<p>10 Jahre- krankheitsfreies Überleben (Angaben aus 7 Studien): 5%-48%</p> <p>Kaum prospektive Vergleichsstudien.</p> <p>In einer Studie, bei der aufgrund eines Risikos einer Lymphknotenmetastasierung eine Beckenbestrahlung zusätzlich zu einer Bestrahlung der Prostata erfolgte, zeigte sich in Bezug auf das OS eine Benefit (Seaward et al, .</p> <p>Ein RCT zum Vergleich einer alleinigen Bestrahlung der Prostata mit einer Bestrahlung der Beckenregion bei lymphknotenpositiven Patienten konnte aufgrund mangelnder Rekrutierung nicht durchgeführt werden (RTOG 96-08).</p> <p>Bezüglich einer Beckenbestrahlung einschließlich der paraaortalen Region gegenüber einer reinen Beckenbestrahlung zeigte ein historischer RCT (-RTOG 75-06)- keinen Vorteil. Cave: Biasmöglichkeit Auswahl der Patienten nach Risikoeinteilung und nicht nach histologischem Befund und durch Androgenablation bei Anteil der Patienten (31.)</p> <p>5. Radiotherapie und Androgenablation</p> <p>(6 Studien, 1993-2002 publiziert (23., 30.,37.-40); n=20-106; med. Follow up 9,3-101 Monate)</p> <p>10 Jahres-Überleben (Angaben aus 2 Studien): 64% und 67%</p> <p>10 Jahres-krankheitsfreies Überleben (Angaben aus 2 Studien): 57% und 80%</p> <p>Eine kontrollierte, nicht randomisierte Studie zeigte 25% bRFS bei endokriner Therapie allein verglichen mit 80% bei Kombination mit Radiotherapie. Der Unterschied in der 10 Jahres-Überlebensrate war 19%</p>		<p>29. Smith et al., 1984</p> <p>30. Lawton et al., 1997</p> <p>31. Hanks et al., 1998</p> <p>32. Bagshaw, 1984</p> <p>33. deVere White et al., 1983</p> <p>34. Puthawala et al.,2001</p> <p>35. Lee et Sause, 1994</p> <p>36. Granfors et al., 1998</p> <p>37. Zagars et al., 2001</p> <p>38. Buskirk et al., 2001 39. Granfors et al., 1998</p> <p>40. Robnett et al., 2002</p> <p>41. Steinberg et al., 1990</p>

Studientyp	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literaturbelege
				<p>zugunsten der Kombinationstherapie</p> <p>In einem RCT (RTOG 9413) bei Patienten mit lediglich einem <math>\geq 15\%</math> Risiko eines Lymphknotenbefalls zeigte sich ein signifikanter Benefit einer Beckenbestrahlung im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung der Prostata bei gleichzeitiger Hormontherapie für das bRFS nach 5 Jahren. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben wurde nicht nachgewiesen (44.).</p> <p>6. additive Chemotherapie</p> <p>(2 Studien 1983 und 1996 publiziert (7., 33.), n=12-159; med. Follow up 36 Monate bzw. n.a.)</p> <p>Alle Ergebnisse aufgrund der kleinen Fallzahlen statistisch nicht signifikant.</p> <p>Eingesetzte Substanzen zur Chemotherapie: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Estramustine.</p> <p>7. Verzögerte endokrine Behandlung (Delayed treatment) (5 Studien, 1982-2004 publiziert (20., 29., 41-43); n=17-115, med. Follow up 41-104 Monate)</p> <p>10 Jahresüberleben nur in 1 Studie angegeben: 45%.</p> <p>zu sofortiger versus verzögerter endokriner Behandlung siehe 5.</p> <p>CAVE: In den Studien unterschiedliche Patientenselektion, Kollektive meist nicht risikoadjustiert</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>Vergleich von Therapien aufgrund vorliegender Daten kaum möglich, weiterer Forschungsbedarf, RCTs erforderlich, sowie ein Konsensusverfahren für das aktuelle therapeutische Vorgehen</p>		<p>42. Paulson et al., 1982</p> <p>43. Davidson et al., 1995</p> <p>44. Roach et al, 2003</p> <p>45. Anscher et al, 1992</p> <p>46. Lange et al, 1998</p> <p>47. Schidt et al, 1997</p>

## 7.7.3. Primärliteratur für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
<b>adjuvante RT in N+ nach RP</b>						
Tilki D. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. BJU Int 2016.	773 pat.s with LN-positive PCa - propensity score matched analyses: n=192 w/o tx after RP or sRT in case of BCR (NT/sRT group) vs. n=192 undergoing aRT (aRT group)  RP between 2005 and 2013	aRT = within 6 mo after RP (PSA <0.2 ng)  addition of HT to RT decided by physician	retrospective cohort study (data from 1 institution)  propensity score matching by: year of surgery, number of positive LNs, pT-stage, GSC, surgical margin status and preoperative PSA  outcomes: BCR-free survival rates metastasis-free survival rates  median follow-up: 33.8 mo	[results for comparisons before propensity score matching not shown here due to significant differences in patient characteristics]  oncological outcomes in NT/sRP vs aRT groups: - groups not significantly different regarding year of surgery, preoperative PSA, number of positive LNs, pT stage, GSC and surgical margin status  4y BCR-free survival: 43.0% (95%CI 34.9-51.4) for NT/sRT vs 57.5% (95%CI 49.0-65.5) for aRT (p<0.001 <i>but overlapping confidence intervals</i> ) [4y follow-up data for n=120 vs 114 pat.] 4y metastasis-free survival: 82.5% (95%CI 74.2-88.5) for NT/sRT vs 91.8% (95%CI 85.2-95.6%) for aRT (p=0.021) [4y follow-up data for n=76 vs 85 pat.]	Studientyp - retrospective cohort study Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nach psm: ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja/n.a. ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	2(+/-)
Jegadeesh N. The Role of Adjuvant Radiotherapy in Pathologically Lymph Node Positive Prostate Cancer. Cancer 2017	2569 pat.s with pathol. involvement of regional lymph nodes at RP n=826 with aRT vs 826 w/o aRT after	RP plus subsequent adjuvant ADT	retrospective secondary data analysis (National Cancer Database)  propensity scores calculated in covariates identified	[results for comparisons before propensity score matching not shown here due to significant differences in patient characteristics]  propensity score-matched analysis: - groups were well balanced, no statistically significant differences between	Studientyp - retrospective cohort study Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - nur gesamt-Kohorte ausbalanciert zwischen den Gruppen? - unklar (nicht gezeigt nach psm)	2-  (Kohortenstudie mit hohem Bias-Risiko und signifikantem Risiko, dass die Beziehung

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
	propensity-score matching  diagnosed between 2003 and 2011		as confounders in the final multivariable extended model  outcomes: OS overall survival  mean follow-up: 8.4 y (median: 7.1 y)	groups in any of the tested variables [pat./group characteristics after psm not shown]  5y OS rate: 88% in RT+ADT group vs 81% in ADT-alone group (p=0.004) HR = 1.43 (95%CI 1.10-1.86) [5y follow-up data for n=283 vs 311 pat.]	Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja/n.a. ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	nicht ursächlich ist)
Abdollah F. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol 2014	1,107 consecutive patients with pN1 PCa treated with RP and extended pelvic lymph node dissection (ePLND) - n=386 (35%) received aRT in addition to aHT  treatment between 1988 and 2010	all pat.s received adjuvant HT with or without aRT (mostly WPRT)	retrospective cohort study (data from 2 tertiary care centers - USA + Italy)  adjuvant treatments defined as tx initiated within 90d from RP  regression tree analysis - stratified by risk group (very low / low / intermediate / high / very high)  (propensity score-matched subcohorts according to aRT status / institution)  outcomes:	analyses of original cohort: CSM-free survival, 8y: aRT+aHT 92.4% vs. aHT alone 86.2% (p=0.08) [Δ = 6.2%] OM-free survival, 8y: aRT+aHT 87.6% vs. aHT alone 75.1% (p=0.001) [Δ = 12.5%]  subgroup analyses - CSM-free survival, 8y: significant differences in high-risk (96.5% vs 78.8%; p=0.02) group - not significant in very high, very low, low (all n=131-160); largest group: intermediate-risk (n=552; 93.1% vs 84.2% with overlapping confidence intervals) / 5y data significantly different for high-risk group only (96.5% vs 82.1%) stratified analyses - OM-free survival, 8y: significant differences in intermediate-risk (88.8% vs 70.0%; p<0.001) and high-risk (94.6% vs 74.1%; p=0.04) groups only / 5y data no significant differences  multivariable analyses:	Studientyp - retrospective cohort study Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nein Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statist. Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja / n.a. ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	2-  (Kohortenstudie mit hohem Bias-Risiko und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist)

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
			CSM cancer-specific mortality OM overall mortality  mean follow-up: 8.4 y (median: 7.1 y)	- original cohort: more favorable CSM rate in patients treated with aRT+aHT vs aHT alone (HR = 0.37; p<0.001) - subgroups: more favorable CSM rates for aRT+aHT only in the intermediate-risk (HR = 0.30; p=0.002) and high-risk (HR = 0.21; p=0.02) groups -- no differences in very high, very low, low risk groups OM-free survival by risk group: more favorable rates for aRT+aHT only in the intermediate-risk (HR = 0.42; p=0.001) and high-risk (HR = 0.32; p=0.02) groups  data supplement: propensity score-matched analyses (n = 684 matched by year of surgery; n = 476 matched by institution): high variability in hazard ratios (0.05 to 1.65; 0.06 to 3.81)		
Briganti A. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. Eur Urol 2011	703 consecutive patients with LNI (pT2-4) treated with RP, PLND, and adjuvant tx matched population: - aRT+aHT, n=117 -aHT, n=247  treatment between 1988 and 2003	pat.s treated with either aHT or aHT+aRT (~half non-conformal, half 3DCRT)	retrospective cohort study (data from 2 academic institutions)  pat. matched for age, pT stage and GSC, n of nodes removed, surgical margin status, and length of follow-up (1 aRT pat. matched with up to 4 aHT pat.s)  outcomes: CSS cancer specific survival	In the unmatched population, patients treated with adjuvant HT plus RT were younger and had higher Gleason score distribution, higher rate of pT4 disease, higher mean number of nodes removed, and higher rates of positive surgical margins (all p<0.05).  matched analyses after adjustment for pat. and tumour (incl. NI) characteristics: CSS rates at 5y, 8y, 10y: aRT+aHT (n=117) 95%, 91%, 86% vs. aHT alone (n=247) 88%, 78%, 70% (p = 0.004), regardless of the extent of nodal invasion; patients treated with aRT+aHT had a 2.5-fold higher chance of being free from	Studientyp - retrospective cohort study Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - (ja nach psm) Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statist. Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja / n.a. ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring	2-  (Kohortenstudie mit hohem Bias-Risiko und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist)

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
			OS and overall survival  mean follow-up: 100.8 mo (median: 95.1 mo)	cancer mortality - subgroup ≤2 positive nodes (n=85 vs 180): 98%, 92%, 86% vs 91%, 81%, 74% (p = 0.04, HR =2.3) - subgroup >2 positive nodes (n=32 vs 67): 87%, 87%, 87% vs 78%, 70%, 62% (p = 0.04, HR =2.9)  similar results were found considering OS as the end point (comparison of aRT+aHT vs. aHT alone, all p≤0.006; overall HR=2.3, lower-risk subgroup HR 2.01, higher-risk subgroup HR 3.9)	beschrieben? - ja (keine)	
Da Pozzo LF. 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	250 consecutive patients (w/ follow-up of at least 5y) submitted to RP and ePLND, with histologically proven LNI - aHT + RT: n = 129 - aHT alone: n = 121  treatment between 1988 and 2002	combination of adjuvant HT and RT (26% PORT, 74% WPRT), or adjuvant HT alone	retrospective cohort study (data from 1 tertiary academic centre)  outcomes: BCR-free survival and CSS rates at 5, 8, and 10 yr  mean follow-up: 95.9 mo (median: 91.2mo; 6-233)	significant differences between groups: higher rate of positive surgical margins, higher rate of pT4 disease, younger age in aHT+aRT group   no statistical difference in PSA, GSC, extent of PLND, number of positive nodes, mean duration of postoperative HT  univariable analyses: - BCR-free survival at 5, 8, 10y in aHT+aRT group: 73.2%, 56.2%, 51.0% vs aHT alone: 65.3%, 51.4%, 41.7% (p=0.11)   pathologic stage, GSC, and the number of positive nodes were significant predictors of BCR-free survival (all p≤0.03) - CSS at 5, 8, 10y in aHT+aRT group: 88.4%, 85.2%, 70.3% vs aHT alone: 81.4%, 73.5%, 71.8% (p=0.22)   all variables except for aRT (p=0.22) were significantly	Studientyp - retrospective cohort study Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nur z.T. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statist. Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja / n.a. ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	2-  (Kohortenstudie mit hohem Bias-Risiko und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist)



Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
				<p>associated with CSS (all <math>p \leq 0.003</math>)</p> <p>multivariable analyses: only the number of positive nodes represented an independent predictor of BCR-free survival (<math>p=0.002</math>); aRT reached a highly significant independent predictor status for BCR-free survival prediction (<math>p=0.002</math>); aRT was significantly associated with CSS (<math>p=0.009</math>) as well as preoperative PSA (<math>p=0.02</math>), pathologic Gleason sum (<math>p=0.004</math>), and number of positive nodes (<math>p=0.01</math>)</p> <p>Patients treated with adjuvant HT alone had roughly a 2.6-fold higher risk of dying from PCa compared with patients treated with a combination of adjuvant HT and RT, after accounting for all other predictors.</p>		
Wong AT. Adjuvant radiation with hormonal therapy is associated with improved survival in men with pathologically involved lymph nodes after radical surgery for prostate cancer. Urol Oncol 2016;34(12):529.	<p>cases undergoing RP; N+</p> <p>- aHT + RT: n = 1,198 (16,6%)</p> <p>- aHT alone: n = 2,041 (28.2%)</p> <p>diagnosed between 2004-2011</p>		<p>retrospective cohort study (National Cancer Database)</p> <p>outcomes: 5y-overall survival</p> <p>median follow-up: 46mo</p>	<p>significant differences between groups: age, race, year of dx, Charlson/Deyo score, GSC, pT category, surgical margin status, number of positive nodes</p> <p>univariable analysis [despite significant group differences]</p> <p>5y OS: aHT+aRT group 88.8% vs. aHT group 82.9%   no adj.tx group 85.2% (absolute difference 5.9% (1,198 vs. 2,041 cases)   abs. diff. to no tx = 3.6% / 2.3%)</p> <p>multivariable analyses: postoperative RT + HT associated with improved OS (HR=0.67; 95% CI 0.55-0.83;</p>	<p>Studientyp - retrospective cohort study</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja</p> <p>ausbalanciert zwischen den Gruppen? - nein</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a.</p> <p>Statistische Methoden beschrieben? - ja</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja / n.a.</p>	<p>2--</p> <p>(Kohortenstudie mit hohem Bias-Risiko und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist)</p>

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
				p<0.001), postoperative HT alone (HR=0.99; 95%CI 0.85-1.15; p=0.90) was not. Pathologic Gleason scores of 7 (3+4), 7(4+3), and 8 all associated with improved survival compared with GSC 6. Increasing age, black race, and presence of positive margins all associated with worse survival.	ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - unklar (nicht angegeben)	

## 7.7.4. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Aus, 2003 [457]  (im Review von Swanson geführt)	population sbasierte Kohortens tudie/Falls erie	n=181	alle Patienten mit Prostatakarzino m N1M0 (histologisch verifizierte LK Metastasen) von 1/1987-10/2000 der Süd-Ostregion Schwedens (Registerdaten)  med. Alter 65J	keine Prüfung von intervention en sondern Analyse von Faktoren, die das Überleben beeinflusse n		62 Mo im Mittel	OS DSS multifakto rielle Analyse für T-Stadium Alter PSA Grading (Gleason/WHO) erfolgte Behandlun g	OS median: 6,7J  (nach 13 J lebten noch 31%)  DSS median: 8J CSM: 28% Multivariate Analyse von Prognosefaktoren für OS:  nur Differenzierungsgrad statistisch nahezu signifikant:  gut/mittel dferenziert besser als schlecht differenziert p=0.0523  Keine stat. sign, Differenz für T1/T2 (55,2% der Tumoren) versus T3/T4 Tumoren  Keine stat. sign Differenz nach PSA-Kategorien oder Alter  keine stat. sign. Differenz für Behandlungsstrategie lokal (Radiotherapie/radikale Prostatektomie = 11,6% der Pat.) versus nicht lokal (endokrine Therapie/Wachttfull waiting = 88,4% der Pat.)  Schussfolgerung der Autoren: Bei Präsenz von LK-Metastasen scheinen klassische	relativ aktuelle Daten  Behandlungsst rategie in Schweden bei N1 – keine lokale Therapie  keine Differenzierun g nach Anzahl der positiven LK oder gleichzeitig vorliegender Samenblasen-infiltration	2-3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Prognosefaktoren eine untergeordnete Rolle zu spielen		
Boorjian, 2007 [458]	konsequente Fallserie /Kohortenstudie	n=507	alle N+ mit RPE ,	keine Intervention sonder Stratifizierung nach Anzahl befallener LK	-	10,3J	CSS cancer specific survival	Ten-year cancer specific survival for patients with positive lymph nodes was 85.8% with 56% of the men free from biochemical recurrence at last followup. On multivariate analysis pathological Gleason score 8-10 (p = 0.004), positive surgical margins (p = 0.016), nondiploid tumor ploidy (p = 0.023) and 2 or greater positive nodes (p = 0.001) were adverse predictors of cancer specific survival.	Ergebnisspalte wird noch korrekt ausgefüllt	
Briganti 2009 [459]	konsequente Fallserie/Kohortenstudie	n=703	alle N+, M0 mit RPE, med Anzahl entf. LK 13, med. Anzahl bef. LK 2,3	keine Intervention sondern Stratifizierung nach Anzahl befallener LK	-	112,5	CSS cancer specific survival	cut-off 2 am besten: The most informative cut-off of positive nodes in predicting CSS was 2. Of all, 532 (75.7%) patients had 2 or less positive nodes, while 171 (24.3%) had more than 2 positive nodes. Patients with 2 or less positive nodes had significantly better CSS outcome at 15 year Follow-up compared to patients with more than 2 positive nodes (84% vs 62%; p < 0.001). After adjusting for pathological stage, multivariable predictive accuracy of the new		2-3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								N staging (<math>\geq 2</math> positive nodes) was 65.0% vs 60.1% when the number of positive nodes was not considered (4.9% gain; $p < 0.001$ ).		
Iversen, 2004 [460]  (nicht im Review von Swanson geführt)	Subgruppenanalyse (RCT)	n gesamt =8.113	Pat. mit PCa, Stadium T1b-4, N0, Nx,N+ und M0  Alter>18J. (mittleres Alter 65J.)  n=150 N+ (davon n=86 mit Lymphadenektomie/LK-Dissektion)  n=4.806 N0 (davon n=3.263 mit Lymphadenektomie/LK-Dissektion)  n=3.157 Nx	150 mg Bicalutamid  (nichtsteroidales Antiandrogen)  täglich  und Standardversorgung	Placebo und Standardversorgung	Median Follow up: 3 J	-Abbruch wegen Krankheitsprogression (PSAanstieg)  -Abbruch wegen NW  -Progression (stratifiziert nach LK-Status)  - PSA-doubling (stratifiziert nach LK-	Abbruch wegen Krankheitsprogression  -weniger Pat. aus Bicalutamid-Gruppe: N0: 1,8% vs. 6,0% Nx: 5,0% vs. 16,6% N+: 19,7% vs. 39,7%  Abbruch wegen NW  -gleich für Pat. mit N+ in Bicalutamid- und Placebo-Gruppe (11,8% vs. 11%)  -größer für Pat. mit N0 (30,0% vs. 8,5%) und Nx (23,7% vs. 9,5%) in Bicalutamidgruppe  Progression (gemessen am LK-Status)  sign. Reduktion in Bicalutamidgruppe  -größter Gewinn bei Pat. mit N+ PCa (HR 0,29, 95% CI 0,15-0,56, $p=0,0002$ )  -N0: HR 0,59 [95% CI 0,48-0,73], $p<0,0001$  -Nx: HR0,60 [95% CI 0,50-0,72], $p<0,0001$	lediglich kleine Fallzahl mit LK+Patienten, davon nur 57% histologisch gesichert - unterpowert  ,  bisher nur Surrogatparameter gemessen, keine Überlebensdaten	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Pa- tienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs- Inter- vention	Nach- verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be- merkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)
							Status)	<p>PSA-doubling (gemessen am LK-Status)</p> <p>-sign. Reduktion in Bicalutamidgruppe</p> <p>-größter Gewinn bei Pat. mit N+ PCa (HR 0,16, 95% CI 0,09-0,29, p&lt;0,0001)</p> <p>-NO: HR 0,45 [95% CI 0,40-0,51] p&lt;0,0001</p> <p>-Nx: HR 0,38 [95% CI 0,33-0,44] p&lt;0,001</p> <p>-Pat. mit N+PCa und RP: HR 0,11 [95% CI 0,04-0,30]</p> <p>-Pat. mit N+PCa und RT vs. Placebo: 14,3% vs. 57,1%</p> <p>-Pat mit N+PCa und WW vs. Placebo: 29,4% vs. 67,9%</p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>Die größte Risikoreduktion in Bezug auf die objektive Progression und PSA-doubling wurde bei Pat. mit N+ PCa erreicht. Ein sign. Vorteil in der Behandlung mit Bicalutamid wurde auch bei Pat. mit NO- und Nx PCa erreicht.</p>		
Kleeberg, 2000 [461]	RCT	n=98	Pat. mit LK-pos. PCa	Sofortige endokrine Therapie	Beobachtung nach RP und Lymph-	7,1J	-Überleben -krank-	<u>Überleben</u> -n=7/47 in Interventionsgruppe vs. 18/51	-nur Abstract mit „Commentary“	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			-Z.n. radikaler RP und pelviner Lymphadenektomie	nach RP und Lymphadenektomie:  (Antiandrogentherapie mit Goserelin  oder Orchiektomie)	adenektomie		heitsufreres Intervall	in Kontrollgruppe verstorben, p=0,02  -davon n=3 aus Interventionsgruppe vs. n=16 aus Kontrollgruppe aufgrund PCa verstorben, p<0,01  <u>Krankheitsfreies Intervall</u>  -n=36 (77%) der Interventionsgruppe vs. n=9 (18%) der Kontrollgruppe bei jüugstem Beobachtungsschluss serologisch tumorfrei, p<0,001  -n=42/51 aus Kontrollgruppe mit Tumorprogression; n=13/36 mit palliativer endokriner Therapie und folgender objektiver kompletter Remission; n=16 verstarben aufgrund von PCa  <u>Schlussfolgerung der Autoren:</u> Durch eine adjuvante Antiandrogen-therapie unmittelbar nach RP und pelviner Lymphadenektomie können die Überlebensdauer sowie das krankheitsfreie Intervall von Männern mit nodal positivem PCa signifikant verbessert werden.	vorhanden, nicht im Review von Swanson enthalten  geringe Fallzahl	
Lawton, 2001 [462]	RCT (RTOG 85-13)	n=945	Pat. mit lokal fortgeschrittene m PCa (T3 oder N+)	RT 44-46Gy (Beckenregion nach cranial bis L5/S1, bei bekannten	RT allein und Hormontherapie erst bei Relapse	Median Follow-up: 5,6J	-LF -DM -NED-	LF  -23% in Interventionsgruppe vs. 37% in Vergleichsgruppe nach 8J, p≤0,0001	n=31 in Interventionsgruppe erhielten keine Hormontherapie (häufigster	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			n=263 mit LK- pos. PCa  n=139 mit RPE	Metastasier- ung Iliaca communis oder paraaortal)  + unmittelbar e adjuvante Hormonthe- rapie (LHRH- Agonist)			survival  -biochemi- cal NED- survival  -cause specific failure/ death  -absolute survival	-Pat. mit RPE: n=4/71 vs. n=11/68  DM  -27% in Interventionsgruppe vs. 37% in Vergleichsgruppe nach 8J, p<0,0001  NED-survival  -36% in Interventionsgruppe vs. 25% in Vergleichsgruppe nach 8J, p<0,0001  biochemical NED-survival  -32% in Interventionsgruppe vs. 8% in Vergleichsgruppe nach 8J, p<0,0001  cause specific failure/death  -16% in Interventionsgruppe vs. 21% in Vergleichsgruppe verstarben innerhalb von 8J, n.s.  absolute survival  -n.s.  - Subgruppenanalyse: Pat. mit Gleasonscore 8-10 ohne RPE haben sign. survival benefit in der Interventionsgruppe, p=0,036 und cause specific failure improvement, p=0,019  Schlussfolgerung der Autoren:	Grund: Weigerung des Pat.)	



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Die adjuvante Langzeit-Androgensuppression zusätzlich zur Bestrahlung verbessert die lokale Kontrolle, Freiheit von Fernmetastasen und BFS signifikant bei Pat. mit ungünstiger Prognose bei PCa.		
Lawton 2005 [463]	RCT (update des RTOG 85-13) Subgruppenanalyse	n=173 von n=945 gesamt	Pat. mit lokal fortgeschrittenem Prostatkarzinom und LK pos. Status (histologisch verifiziert)	n=98 mit RT +Hormontherapie (s.o.)	n=75 nur RT und Hormontherapie erst bei Relapse	med. 6.5J med. 9.5J für überlebende Pat.	bPFS absolutes Überleben krankheits-spezifisch Überleben Auftreten von Fernmetastasen	<p><u>1. bPFS (PSA &lt; 1,5ng/ml) 5J</u></p> <p>Interventionsgruppe (RT +HT): 54%</p> <p>Kontrollgruppe (RT und HT bei relapse): 10%</p> <p><u>2. bPFS (PSA &lt;1,5 ng/ml) 9J</u></p> <p>Interventionsgruppe (RT +HT): 33%</p> <p>Kontrollgruppe (RT und HT bei relapse): 4%</p> <p>p&lt;0,0001</p> <p><u>3. Alle anderen outcomes</u></p> <p>signifikant besser für RT +HT.</p> <p><u>Schlussfolgerung Autoren:</u></p> <p>Ergebnis legen einen Vorteil für</p>		1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Pa- tienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs- Inter- vention	Nach- verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be- merkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)
								unmittelbare HT zusätzlich zu RT nahe.		
Messing, 2006 [464]	RCT (multizentrisch)	n=98, geplante Anzahl von N=200 nicht erreicht	Pat. mit LK-pos. PCa nach RPE und pelviner Lymphadenektomie  Mittleres Alter: 65,6J	sofortige Androgen-deprivation nach RPE und Lymphadenektomie	Verzögerte Androgen-deprivation nach RPE und Lymphadenektomie  (bei Klinischer Progression)	Median Follow-up: 11,9J	-PFS/DSS  -Gesamtüberleben	Gesamtüberleben  -n=17 (36%) in Interventionsgruppe vs. 28 (55%) in Vergleichsgruppe verstarben während Follow-up  -mittleres Überleben: 13,9J vs. 11.3J  PFS und DSS  DSS:HR 4,09 (1,76-9,49); p<0,0001  PFS:HR 3,42 (1,96-5,98; p<0,0001  -n=7 in Interventionsgruppe vs. 25 in Vergleichsgruppe verstarben aufgrund PCa  -kein Pat. der Interventionsgruppe brach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab  Schlussfolgerung der Autoren:  Die sofortige Androgen-deprivation bei Pat. nach RPE und Lymphadenektomie zeigt Vorteile bezüglich des Gesamtüberlebens, PFS und DSS.	Interventionsgruppe:  n=13 mit Orchiektomie  n=33 mit Goserelin   Studie unterpowert	1

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Schröder, 2009 [465]	RCT (EORTC 30846)	n=234 randomisiert von n0 320 rekrutierten	Pat. mit LK-pos. PCa (pN1-3M0)  -keine Lokalbehandlung des Primärtumors  -mittleres Alter: 65J	Frühe alleinige Hormonbehandlung (LHRH-Agonist Zoladex s.c. alle 4 Wo und 1. Monat Antiandrogene/Orchiektomie)	Verzögerte alleinige Hormonbehandlung (LHRH-Agonist Zoladex s.c. alle 4 Wo und 1. Monat Antiandrogene/Orchiektomie)	Median Follow-up: 13J	primäres Ziel: Non-Inferiorität verzögerte endokrine Therapie für OS  zusätzlich DSS	<u>OS</u> insgesamt 193 Pat. (82,5%) verstorben n=96 mit sofortiger Hormonbehandlung n=97 mit verzögerter Hormonbehandlung davon 59,4% an Prostatakarzinom  HR 1,22 95%KI [0,92-1,62] für verzögerte Hormonbehandlung: n.s., aber  kein Nachweis von Non-Inferiorität:  med. OS  sofortige Hormonbehandlung: 7,6J 95%KI[6,3-8,3J]  verzögerte Hormonbehandlung: 6,1J 95%KI[5,7-7,3]  <u>DSS</u>  (10 J kumulative Inzidenz für Tod aufgrund PCa)  sofortige Hormonbehandlung: 52,1%  verzögerte Hormonbehandlung: 55,6%  <u>Schlussfolgerung der Autoren:</u>	Keine ausreichende Power, da nicht alle randomisiert und  -n=5 in Interventionsgruppe ohne Intervention  -n=12 in Vergleichsgruppe ohne Intervention  Powerkalkulation nach heutigen Maßstäben nicht ausreichend	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Die Studie zeigt einen nichtsignifikanten Vorteil im Gesamtüberleben beim Einsatz früher Hormonbehandlung an, ist aber unterpowerd um eine Überlegenheit gegenüber der verzögerten Hormontherapie zu bestätigen. Eine Nicht-Inferiorität der verzögerten Hormontherapie wurde nicht gezeigt.  Potenzielle Vorteile der verzögerten Hormontherapie in Bezug auf die Lebensqualität müssen berücksichtigt werden.		
Studer, 2006 [466]	RCT	n=985	-Pat. mit neu diagnostiziertem PCa  -T0-4N0-2M0  -mittleres Alter: 73J  -keine vorherige lokale Behandlung aufgrund von Verweigerung durch Pat. oder Nichteignung	Sofortige Androgen-deprivation	Verzögerte Androgen-deprivation  bei symptomatischer Progression  (LHRH-Analagon/Orchiektomie)	Median Follow-up: 7,8J	-OS  -PSM  -symptom-freies Überleben	-Vergleichsgruppe: mittlere Zeit bis Therapiebeginn 7J  -Orchiektomie signifikant häufiger in Interventionsgruppe (52,1% vs. 36,8%, p<0,0001)  OS und PSM  -median OS: 7,4J [95% CI 6,6-8,5] vs. 6,5J [95% CI 5,9-7,2]; p=0,4341 n.s.; HR 1,25 [95% CI 1,05-1,48] (mortality)  -n=541/985 verstarben nach 7,8J  - davon n=257 in Interventionsgruppe	n=17 in Interventionsgruppe verweigerten die Behandlung    -falsche Klassifikation der Todesursache (PSM) kann laut Autoren nicht	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Pa- tienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs- Inter- vention	Nach- verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be- merkungen	Evidenz- Niveau (SIGN)
			(geringe Lebenserwartung, fortgeschrittenes Tumorstadium, Komorbiditäten)					<p>(n=94 aufgrund PCa)</p> <p>- davon n=284 in Vergleichsgruppe (n=99 aufgrund PCa)</p> <p>-n=193/541 aufgrund PCa</p> <p>-n=185/541 aufgrund kardiovaskulärer Ursachen</p> <p>-survival benefit signifikant (HR=1,29; 95% CI 1,09-1,53) wenn Anpassung an baseline Risikofaktoren (Alter, Symptome, T-Stadium, Grading, PSA, TURP, assoz. chron. Erkrankungen)</p> <p>-PSM: n.s. zwischen den Gruppen nach 5 und 10J</p> <p>symptomfreies Überleben</p> <p>-signifikant häufiger Schmerzen in Vergleichsgruppe, p=0,0002 (Aufreten meist kurz vor Therapiebeginn)</p> <p>-Vergleichsgruppe: signifikant mehr Pat. mit TURP wegen Obstruktion, p&gt;0,0001</p> <p>-Interventionsgruppe: signifikant häufiger Hitzewallungen, Gynäkomastie, Kopfschmerzen, Hautveränderungen, p&lt;0,0001</p> <p>- Interventionsgruppe: signifikant späteres</p>	<p>ausgeschlossen werden</p> <p>-Einfluss der Androgenablation auf längere Lebensdauer aufgrund stressfreierem Lebensstil</p>	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<p>Auftreten von Symptomen, <math>p &lt; 0,0001</math></p> <p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>Sofortige Androgendeprivation führt zu einer geringen aber signifikanten Verbesserung im Gesamtüberleben aber nicht bei PSM und symptomfreien Überleben. Einschränkungen der Lebensqualität sind zu berücksichtigen.</p>		

## 7.8. Thema Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

### 7.8.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgradurierung	Literaturbelege
AUA 2007 [161]	When counseling patients regarding treatment options, physicians should consider the following: Based on outcomes of one RCT, the use of neoadjuvant and concurrent hormonal therapy for a total of six months may prolong survival in the patient who has opted for conventional dose EBRT.	Standard (A)	1+	14
EAU 2007 [1]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy does not provide a significant OS advantage over prostatectomy alone</li> <li>• Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy does not provide a significant advantage in disease-free survival over prostatectomy alone</li> <li>• Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy does substantially improve local pathological variables such as organ-confined rates, pathological down-staging, positive surgical margins and rate of lymph node involvement</li> <li>• Adjuvant hormonal therapy following radical prostatectomy shows no survival advantage at 10 years</li> <li>• Adjuvant hormonal therapy following radical prostatectomy: the overall effect estimate was highly statistically significant (<math>p &lt; 0.00001</math>) in favour of the hormonal arm.</li> </ul>	-		
NICE 2008 [32]	<p>Adjuvant hormonal therapy is recommended for a minimum of 2 years in men receiving radical radiotherapy for localised prostate cancer who have a Gleason score of <math>\geq 8</math>.</p> <p>Neoadjuvant and concurrent luteinising hormone-releasing hormone agonist (LHRHa) therapy is recommended for 3 to 6 months in men receiving radical radiotherapy for locally advanced prostate cancer.</p> <p>Adjuvant hormonal therapy in addition to radical prostatectomy is not recommended, even in men with margin-positive disease, other than in the context of a clinical trial.</p> <p>Adjuvant hormonal therapy is recommended for a minimum of 2 years in men receiving radical radiotherapy for locally</p>	-		

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
	advanced prostate cancer who have a Gleason score of $\geq 8$ .			
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p>Adjuvant or neoadjuvant hormone therapy is not recommended for patients with low- or moderate-risk localised prostate cancer.</p> <p>There is insufficient evidence to support that adjuvant or neoadjuvant hormone therapy improves the chance of survival of patients with localised prostate cancer. This is particularly true for patients with low or moderate risk.</p> <p>If adjuvant hormone therapy is indicated, then a short treatment course (6 months) appears to be sufficient.</p> <p>Neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy should not be given to patients with cT3 prostate cancer.</p> <p>Adjuvant hormone therapy following radical prostatectomy is not recommended for pT3 tumours.</p> <p>For those with high Gleason score, the working group recommends external radiotherapy of at least 70 Gy combined with at least 2 years of hormone therapy.</p>	-		



## 7.8.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTAs für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Validität	LoE
<b>systematic reviews on (neo-)adjuvant HT vs no HT</b>							
Hu J. Neo-adjuvant hormone therapy for non-metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of 5,194 patients. World J Surg Oncol 2015	non-metastatic PCa, intermediate- to high-risk  body of evidence: 15 studies, total of 5,194 PCa pat.s (2,907 neo-adjuv. tx vs 2,287 traditional tx) - 5 studies on nHT+RT vs RT - 10 studies on nHT+RP vs RP	RCTs on neo-adjuvant HT (usually 3mo) prior to RT or RP vs. traditional tx (RT or RP alone)  follow-up mostly >3.7y	meta-analysis  PubMed, EMBASE, Web of Science, and Cochrane Library; reference lists, abstracts, presentations  publications up to Aug.2014	RCTs on neo-adjuvant HT prior to RT or RP vs. traditional tx (RT or RP alone)  outcomes: OS, PSM, DFS (for RP) / OS, bDFS, cDFS (for RT)	Overall survival data from 5 studies (2 on RT, 3 on RP); significantly longer in neo-adjuv. group: OR=1.51 (95%CI 1.22-1.87; p<0.001) - OS in RT trials: OR=1.71 (1.27-2.30); 1.47 (1.01-2.15) - OS in RP trials: OR=0.99; 1.27 (0.49-3.31); 0.68 (0.21-2.14) Disease-specific survival data from 2 studies (on RP); no obvious improvement with neo-adjuv tx: rel. risk=1.00 (95%CI 0.98-1.03, p=0.77)  Positive surgical margin rate data from 9 studies (on RP); significantly lower in neo-adjuvant group: OR=0.30 (95%CI 0.24-0.38; p<0.001) Positive lymph node involvement data from 5 studies (on RP); less frequent in neo-adjuvant group: rel. risk=0.66 (95%CI 0.47-0.94; p=0.02)  Disease-free survival data from 6 studies (2 on RT, 4 or RP); no significant difference: OR=1.52 (95%CI 0.90-2.59; p=0.12) - DFS in RT trials: OR=3.32 (2.22-4.96); 3.55 (1.57-8.05)	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - ja 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja 9. Heterogenität erhoben? - ja 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein (nur eigene - keine)  AMSTAR-Score 7/11	1+

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Validität	LoE
					<p>- DFS in RP trials: OR=1.40 (0.68-2.87); 0.69 (0.39-1.21); 1.41 (0.98-2.01); 0.87 (0.55-1.38)</p> <p>Biochemical disease-free survival data from 3 studies (on RT); significantly increased in neo-adjuv. group: OR=1.95 (95%CI 1.13-3.39; p=0.02)</p> <p>Clinical disease-free survival data from 2 studies (on RT); no significant difference: OR=0.96 (95%CI 0.22-4.18; p=0.95)</p> <p>no subgroup analyses for risk groups</p>		
Schmidt-Hansen M. Hormone and radiotherapy versus hormone or radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer: a systematic review with meta-analyses. Clin Oncol 2014	<p>non-metastatic PCA</p> <p>body of evidence: 14 studies - 3 studies on OS for neoadj. tx with 1478 vs 1494 pat. - 4 studies on OS for adjuv.tx with 1380 vs 1345 pat.</p>	RCTs on RT or HT alone vs. RT+HT (neo-adjuvant or adjuvant)	<p>meta-analysis</p> <p>Medline, Premedline, Embase, Cochrane, Web of Science, Biomed Central</p> <p>publications up to May2013</p>	RCTs on RT or HT alone vs. RT+HT	<p>overall survival</p> <p>- neo-adjuv. (n=3): improved OS in HT+RT group, HR=1.25 (95%CI 1.12-1.39; p&lt;0.001)</p> <p>--- <u>risk groups</u>: significant for intermediate, n.s. in low- and high-risk (Jones et al. subgroups)</p> <p>- adjuvant (n=4): improved OS in HT+RT group, HR=1.32 (95%CI 1.17-1.47; p&lt;0.001)</p> <p>--- <u>risk groups</u>: n.s. in localized (EPC23-25) and GSC2-6 subgroups (RTOG85-31)</p> <p>disease-free survival</p> <p>- neo-adjuv. (n=2): DFS longer in HT+RT group, HR=1.47 (95%CI 1.28-1.68; p&lt;0.001) [not estim. in 2 other studies]</p>	<p>1. a priori Design - nein</p> <p>2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - nein</p> <p>3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - (ja, da 6 DB obwohl kein Zusatz)</p> <p>4. graue Literatur eingeschl. - nein</p> <p>5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein</p> <p>6. Details der eingeschlossenen Studien - ja</p> <p>7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja</p>	1+

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Validität	LoE
					<p>- adjuvant: DFS significantly longer in 2 studies and 1 subgroup, no meta-analysis due to high heterogeneity  --- <u>risk groups</u>: n.s. in localized subgroup (EPC23-25)</p> <p>biochemical disease-free survival  - neo-adjuv. (n=4): bDFS longer in HT+RT group, HR=1.65 (95%CI 1.48-1.83; p&lt;0.001)  - adjuvant: bDFS significantly longer in 2 subgroups [<i>but high heterogeneity and not estimable in 3 other subgr./ studies</i>]</p>	<p>8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja  9. Heterogenität erhoben? - ja  10. Publication bias (funnel plot) - nein  11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein (eigene: NICE)</p> <p>AMSTAR-Score 4-5/11</p>	
<b>systematic reviews on duration of HT</b>							
Leal F. Optimal duration of androgen deprivation therapy following radiation therapy in intermediate- or high-risk nonmetastatic prostate cancer: A systematic review and metaanalysis. Int Braz J Urol. 2015	body of evidence: 6 studies - 4 studies with intermediate- and high-risk - 1 study all risk groups - 1 study only high-risk  - 2 studies on nHT [3 or 4mo vs 8mo] - 4 studies on aHT [4mo vs 24mo; 6mo vs 36mo; 3mo vs 6mo; 18mo vs 36mo]	prospective RCTs comparing different durations of androgen blockade  the shorter duration of hormonal therapy in each trial was considered its control arm	meta-analysis  Pubmed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library, ASCO meetings abstracts	RCTs on different durations of HT  subgroups: long vs short = <12mo vs >12mo short vs shorter = >12mo vs >>12mo longer vs long = <<12mo vs <12mo  outcomes: Overall survival (OS), disease-free survival (DFS), disease-specific survival	overall survival significantly improved with longer HT in 2 of 5 studies, not significant in analysed subgroups pooled analysis: HR = 0.84 (95%CI 0.74-0.96)  disease-free and disease-specific survival DFS: high heterogeneity between trials --> results shown for DSS only: significant benefit for longer HT, HR = 0.73 (95%CI 0.62-0.85)  toxicity no pooled analysis possible; most frequent AEs: hot flashes, diarrhea	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - (nein) 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja	1+

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Validität	LoE
				(DSS), and toxicity		8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja 9. Heterogenität erhoben? - ja 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein (keine eigenen)  AMSTAR-Score 6/11	
Zhou ZR. Short-term versus long-term hormone therapy plus radiotherapy or prostatectomy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2013	body of evidence: 7 RCTs (total 4,152 patients) on RT + short- vs. long-term HT 2 RCTs (total 591 patients) on RP + short- vs. long-term HT  -long-term HT <1y 3mo vs. 8mo 3mo vs. 10mo 4mo vs. 8mo 5mo vs. 10mo  -long-term HT >2y 4mo vs. 28mo 6mo vs. 36mo  - not included in	prospective RCTs comparing different durations of androgen blockade	meta-analysis  EMBASE, PubMed, Web of Science, Cochrane Library; reference lists, abstracts up to Oct.2012	RCTs on different durations of HT  subgroups: long-term HT <1y long-term HT >2y  outcomes: overall survival, biochem. failure rate, clinical progression rate, prostate cancer-specific mortality, disease-free survival; positive surgical margin rate, prostate volume before RP, PSA level	overall survival (4 RCTs) no significant difference, RR=0.95 (95%CI 0.91-1.00) - subgroup long-term HT >2y: RR=0.93 (95%CI 0.88-0.99)  biochemical failure rate (6 RCTs) significantly increased in short- vs.long-term HT, RR=1.34 (95%CI 1.03-1.74) but high heterogeneity  clinical progression rate (3 RCTs) significantly increased in short- vs.long-term HT, RR=1.70 (95%CI 1.50-1.93) --- only for long-term HT >2y  cancer-specific mortality (3 RCTs) significantly higher in short-vs.long-term HT, RR=1.44 (95%CI	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - (nein) 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - ja 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja 9. Heterogenität erhoben? - ja	1+

Zitat	Population	Intervention	Suchstrategie	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Validität	LoE
	metaanalysis: 6mo vs. 18mo			before RP	<p>1.16-1.79) --- only for long-term HT &gt;2y</p> <p>disease-free survival no significant difference between short- vs.long-term HT, RR=0.73 (95%CI 0.46-1.13) but high heterogeneity</p> <p>---</p> <p>data for HT + RP (2 studies): positive surgical margin rate significantly higher in short- vs.long-term HT, RR=1.81 (95%CI 1.22-2.68) prostate volume before RP significantly decreased after long-term HT, SMD=0.27 (95%CI 0.10-0.45) PSA before RP no significant difference, SMD=2.17 (95%CI -0.75-5.09) but high heterogeneity</p>	<p>10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. CoI / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein (eigene: keine)</p> <p>AMSTAR-Score 7/11</p>	

### 7.8.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTAs für 1. Auflage 2009

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonder- heiten/ Bemerkungen	Level of Evidence	Literaturbe- lege
Systemati- scher Review	Kumar 2006 [467]	RCTs von Patienten mit T1-3, N0-x, M0	Neoadjuvante Hormontherapie vor RPE gegen RPE allein, unterschiedliche Therapiezeiten und Therapieformen	<p>neoadj. Hormontherapie vor RPE verlängert das Gesamtüberleben nicht (Meta-analyse von Aus, Klotz, Schulman)</p> <p>neoadj. Hormontherapie vor RPE verlängert das krankheitsfreie Überleben nicht (Meta-analyse aus Klotz, Aus, Schulman, Soloway)</p> <p>neoadjuvante Hormontherapie vor RPE erhöht die Rate an R0-Resektionen (Meta-analyse aus Aus, Dalkin, Klotz, Labrie, Prezioso, Schulman, Selli, Soloway)</p> <p>neoadjuvante Hormontherapie länger als 3 Monate vor RPE erhöht die Rate and R0-Resektionen gegenüber einer Therapiedauer von &lt;= 3 Monaten</p>	Meta-analysen beziehen sowohl Studien mit T3-Stadien und unklarem N-Stadium ein	1++	
Systemati- scher Review	Kumar 2006 [467]	RCTs von Patienten mit T2-4, N0-x, M0	Neoadjuvante Hormontherapie vor Radiatio gegen Radiatio allein, unterschiedliche Therapiezeiten und Therapieformen	<p>neoadj. Hormontherapie vor Radiatio verlängert das Gesamtüberleben für Patienten mit Gleason-Score 2-6 (Pilepich, begrenzt und fortgeschrittene Stadien)</p> <p>neoadj. Hormontherapie vor Radiatio verlängert das krankheitsspezifische Überleben nicht (Meta-analyse Denham, Pilepich)</p> <p>neoadj. Hormontherapie vor Radiatio verlängert das biochemisch definierte krankheitsfreie Überleben (Meta-analyse Denham, Laverdiere, Pilepich)</p> <p>neoadj. Hormontherapie vor Radiatio verlängert das klinisch definierte krankheitsfreie Überleben (Meta-analyse</p>		1+	

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonder- heiten/ Bemerkungen	Level of Evidence	Literaturb elege
				Denham, Pilepich)  die Dauer der neoadj. Hormontherapie vor Radiatio hat keinen Einfluss auf das biochemisch definierte krankheitsfreie Überleben (Meta-analyse aus Denham und Crook)			
Systemati- scher Review	Kumar 2006 [467]	RCTs von Patienten mit T1-4, N0-+, M0	Adjuvante Hormontherapie nach RPE gegen RPE allein, unterschiedliche Therapiezeiten und Therapieformen	adjuvante Hormontherapie nach RPE verlängert das Gesamtüberleben nicht (Meta-analyse Messing und Wirth)  adjuvante Hormontherapie nach RPE verlängert das krankheitsfreie Überleben (Meta-analyse aus Messing und McLeod)		1+	
Systemati- scher Review	Kumar 2006 [467]	RCTs von Patienten mit T1-4, Nx-+, M0	Adjuvante Hormontherapie während und nach Radiatio gegen Radiatio allein, unterschiedliche Therapiezeiten und Therapieformen	adjuvante Hormontherapie zu und nach Radiatio verlängert das Gesamtüberleben nicht (Meta-analyse aus Bolla, Pilepich 2005, Zagars, Tyrrell)  adjuvante Hormontherapie zu und nach Radiatio verlängert das krankheitsspezifische Überleben (Meta-analyse aus Pilepich 2005 und Bolla)  adjuvante Hormontherapie zu und nach Radiatio verlängert das krankheitsfreie Überleben (Meta-analyse aus Bolla, Zagars, Tyrrell und Pilepich 2005)	Studien heterogen	1+	

### 7.8.4. Primärliteratur zum Thema Neoadjuvante Hormontherapie und RPE für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Aus 2002 [468]	RCT	n=111	T1b-3a,Nx,M0,G1-3, Lebenserwartung >10 Jahre	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Triptorelin) +RPE (56)	RPE allein (55)	7 Jahre	Histolog. Grading R-Status Gesamtüberleben PSA-progressionsfreies Überleben	Kein sign. Unterschied im Gesamtüberleben oder krankheitsfreien Überleben, R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie	1+
Klotz 2003 [469]	RCT	n=191	T1-T2,N0M0, PSA<50 ng/ml	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Cyproteron) + RPE (101)	RPE allein (91)	6 Jahre	Nebenwirkugen PSA-Rezidiv Krankheitsfreies Überleben pT staging	Kein sign. Unterschied im Gesamtüberleben oder krankheitsfreien Überleben R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie	1(+) (open label)
Schulman 2000 [470]	RCT	n=398	T2, T3, Nx, M0, PSA >100ng/ml	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Flutamide+ LHRH-Agonist Goserelin) + RPE	RPE allein (209)	4 Jahre	Krankheitsfreies Überleben Fernmetastasierung	Kein sign. Unterschied im Gesamtüberleben und krankheitsfreiem	1+



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
				(189)			Path. Staging R-Status PSA-Spiegel	Überleben, R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie	
Soloway 2002 [471]	RCT	n=275	T2b,Nx unauffällige Knochenszinti, <75 Jahre, PSA <50 ng/ml	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Flutamide+ Leuprolide) + RPE (137)	RPE allein (138)		Krankheitsfreies Überleben R-Status	Kein sign. Unterschied im krankheitsfreien Überleben  R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie	1+
Gleave 2001 [472]	RCT	n=500	T1b,1c, T2	8 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Leuprolide+Flutamide) +RPE (247)	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Leuprolide+Flutamide) + RPE (253)		R-Status PSA-Spiegel	Kein signifikanter Unterschied bezüglich Umgebungs-infiltration	1+
Selli 2002 [473]	RCT	n=393	T2, T3, N0M0	24 Wochen neoadjuvant Hormontherapie (Zoladex + Casodex) + RPE (143)	12 Wochen neoadjuvant Hormontherapie (Zoladex + Casodex) + RPE (128)		Krankheitsfreies Überleben Gesamtüberleben R-Status PSA-Spiegel	R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie,	1(+) open label

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
							Time-to progression		
Van der Kwast 1999 [474]	RCT	n=40	T1-T3	6 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Flutamide+ Lupron) + RPE (18)	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Flutamide+ Lupron) + RPE (18)		R-Status	Kein signifikanter Unterschied bezüglich Umgebungs-infiltration	1 (+) geringe Patientenzahl, keine klaren Einschlusskriterien

### 7.8.5. Primärliteratur zum Thema begleitende Hormontherapie + Radiatio für 5. Auflage 2018

reference	population	intervention	study design	results	methodological validity (adapted from SIGN)	LoE
<b>studies on (neo-)adjuvant HT vs no HT</b>						
Bolla M. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. J Clin Oncol 2016	n = 819 pat.s with non-metastatic Pca  study recruitment 2001-2008 (14 countries: Europe + Israel)	primary RT (70, 74 or 78 Gy) vs. RT + adjuvant androgen suppression (6mo LHRH analog) 409 vs 410 pat.	inclusion criteria: T1b-T2a, PSA >10 or GSC≥7  primary endpoint: biochemical DFS  median follow-up 7.2y	biochemical DFS (5y) RT+aHT group 82.6% (95%CI 78.4-86.1) vs RT group 69.8% (95%CI 64.9-74.2), HR = 0.52 (95%CI 0.41-0.66; p<0.001)  overall survival (5y) RT+aHT group 91.3% (95%CI 88.0-93.7) vs RT group 88.4% (95%CI 84.7-91.3); additional follow up is required for this end point.  quality of life no clinically relevant difference between the groups; hormonal treatment symptoms, sexual activity and functioning scales, were clinically significantly impaired by AS at month 6 and at year 1; no marked difference between the arms from year 2  safety - adverse effects of 6-mo androgen suppression: hot flushes more than 1/d in 31.5%; gynecomastia (6.7%); diarrhea grade ≥3 (0.5%); elevation of ALT/AST (5.0%). 5.9% vs 3.6% (RT+HT vs RT) with late grade 3-4 GU tox. (p=0.14), 27.0% vs 19.4% with severe sexual function impairment (p=.010).	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - n.a. Details der Verblindung beschrieben? - keine Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - nein / n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja	1(+)
McPartlin AJ. PMH 9907: Long-term outcomes of a randomized phase 3 study of short-term	n = 252 pat.s with non-metastatic PCa  study recruitment 1999-2006	DE-EBRT (75.6-79.8Gy /42fr or 78Gy /39fr) + antiandrogen (bicalutamide:	inclusion criteria: T1b-T2, GSC 6-8, PSA ≤20  primary endpoint:	(PSA difference between groups not at randomization but at RT)  biochemical failure - 5y: bicalutamide group 17% (95%CI 11-25) vs	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - n.a. Details der Verblindung beschrieben? - keine Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja	1(+)

reference	population	intervention	study design	results	methodological validity (adapted from SIGN)	LoE
bicalutamide hormone therapy and dose-escalated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer. Cancer 2016	study closed early (intended recruitment 338 pat.s)	5mo neoadjuvant and adjuvant)	biochemical failure median follow-up 9.1y	24% (95%CI 17-33) in RT-only group, not significant - 9y: 40% (95%CI 31-51) vs 47% (95%CI 37-58), p=0.32  overall survival (9y) - bicalutamide group 82% (95%CI 75-90) vs 86% (95%CI 80-94) in RT-only group, p=0.37  toxicity: stop of bicalutamide tx in 4.3% due to gynecomastia or pain no effect of bicalutamide on GI or GU toxicity higher IMRT dose significantly correlated with higher acute $\geq 2$ GU and late $\geq 2$ GI tox.	ausbalanciert zwischen den Gruppen? - (ja) Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - nein / n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja ("small" unrestricted grant from Astra-Zeneca)	
<b>studies on duration of HT</b>						
Zapatero A. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015	n = 355 pat.s with non-metastatic PCa (T1c-T3b)  study recruitment 2005-2010	4mo neoadjuv. and concomm. HT with RT, followed by 24mo adjuv.HT in long-term ADT group	inclusion criteria: intermediate or high-risk, PSA<100, Karnofsky $\geq 70$  primary endpoint: biochem. disease-free survival  median follow-up 63mo	5y-bDFS long-term group 90% (95%CI 87-92) vs short-term 81% (78-85), HR=1.88 (95%CI 1.12-3.15; p=0.01)  5y-overall survival long-term group 95% (95%CI 93-97) vs short-term 86% (83-89), HR=2.48 (95%CI 1.31-4.68; p=0.009)  5y metastasis-free survival long-term group 94% (95%CI 92-96) vs short-term 83% (80-86), HR=2.31 (95%CI 1.23-3.85; p=0.01)  subgroup analyses	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - n.a. Details der Verblindung beschrieben? - keine Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - nein / n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (AstraZeneca)	1(+)

reference	population	intervention	study design	results	methodological validity (adapted from SIGN)	LoE
				- intermediate-risk: benefit not significantly different for none of the endpoints - high-risk: significant benefit for overall survival (HR=3.43, 95%CI 1.26-9.32) and metastasis-free survival (HR=2.27, 95%CI 1.04-5.01)		
Denham JW. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial. Lancet Oncol 2014	n = 1071 pat.s - short-term: 268 - inter.-term: 268  study duration 2003-2007	short-term nHT (6mo) + RT vs. intermediate-term aHT (6+12mo) + RT	inclusion criteria: NOM0 with T2b-4 and any GSC, or T2a and GSC $\geq$ 7 and PSA $\geq$ 10; ECOG 0-1  primary endpoint: PCa-specific mortality secondary endpoints: PSA, local, distant, bone progression; time to secondary intervention, all-cause mortality  median follow-up 7.4y (IQR 6.5-8.4)	cancer-specific mortality: intermediate-term 7.4% (95%CI 4.6-11.0) vs. short-term 4.1% (95%CI 2.2-7.0), n.s. all-cause mortality: intermediate-term 19.4% (95%CI 15.0-24.7) vs. short-term 17.0% (95%CI 13.0-22.1), n.s.  post-hoc subgroup analyses (intermediate vs. short) - GSC $\leq$ 7: significant differences for PSA progression, HR=0.65 (95%CI 0.43-0.97); secondary therapeutic intervention, HR=0.49 (95%CI 0.29-0.84); other endpoints n.s. - GSC 8-10: no significant differences for all endpoints analysed	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - n.a. Details der Verblindung beschrieben? - keine Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - nein / n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (verschiedene Pharma., aber nicht auf Analyse und Manuskript)	1(+)
Nabid A. Duration of androgen deprivation therapy in high risk prostate cancer: Final results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr	n = 630 pat.s with high-risk PCa (N0) - long: n=310 - shorter: n=320  study recruitment 2000-2008	pelvic RT with 36mo or 18mo ADT (neo-adjuvant, concomitant, adjuvant)  36 (arm 1) vs 18 months (arm	inclusion criteria: high-risk (T3-T4, PSA >20 or GSC>7)  primary endpoint: overall survival, quality of life  median follow-up of 9.4y	10-y overall survival long-HT group 62.4% (95%CI 56.4-67.8%) vs. short-HT group 62.0% (95%CI 56.1%-67.3%), HR=1.024 (p=0.8411)  quality of life significant difference (p < 0.001) in 6 scales and 13 items favoring 18 months ADT with two of them presenting a clinically relevant	[Beurteilung auf Abstract-Basis nicht möglich] Randomisierung? - xx Allocation concealment beschrieben? - xx Details der Verblindung beschrieben? - xx Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - xx ausbalanciert zwischen den Gruppen? - xx Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - xx Statistische Methoden beschrieben? - xx	vmtl. 1(+)

reference	population	intervention	study design	results	methodological validity (adapted from SIGN)	LoE
5008, ASCO meeting)		2)		difference in mean scores of $\geq 10$ points	angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - xx ITT-Analyse? - xx Gab es ein Cross-over? - xx Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - xx	
Nabid A. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: A randomized trial. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA4510, ASCO meeting)	n = 630 pat.s with high-risk PCa (N0)  study recruitment 2000-2008	pelvic RT with 36mo or 18mo ADT (neo-adjuvant, concomitant, adjuvant)  36 (arm 1) vs 18 months (arm 2)	inclusion criteria: high-risk (T3-T4, PSA >20 or GSC>7)  primary endpoint: overall survival; cancer-specific survival  median follow-up of 6.5y / 78mo	5y-overall survival long-HT group 91.1% (87.9-94.3) vs. short-HT group 86.1% (82.3-90.0), not significant (p=0.06) 10y-overall survival long-HT group 61.9% (54.1-69.7) vs. short-HT group 58.6% (49.8-67.4), not significant (p=0.275)  5y-cancer-specific survival long-HT group 96.6% (94.5-98.7) vs. short-HT group 95.3% (92.8-97.7), not significant (p=0.427) 10y-cancer-specific survival long-HT group 84.1% (77.6-90.6) vs. short-HT group 83.7% (76.3-91.1), not significant (p=0.819)  no significant differences in the rates of biochemical, regional, or distant failure between groups	[Beurteilung auf Abstract-Basis nicht möglich] Randomisierung? - xx Allocation concealment beschrieben? - xx Details der Verblindung beschrieben? - xx Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - xx ausbalanciert zwischen den Gruppen? - xx Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - xx Statistische Methoden beschrieben? - xx angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - xx ITT-Analyse? - xx Gab es ein Cross-over? - xx Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - xx	vmtl. 1(+)

### 7.8.6. Primärliteratur zum Thema Neoadjuvante Hormontherapie + Radiatio für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Denham 2005 [413]	RCT	n=802	T2b-T4, NOM0, Lebenserwartung <5Jahre	3 Monate/6 Monate vor und während Radiatio neoadjuvant Hormontherapie (Zoladex + Flutamide) + Radiatio (265/267)	Radiatio allein (270)	5 Jahre	Lokale Progression Krankheitsfreies Überleben, Fernmetastasierung	Kein signifikanter Unterschied im krankheitsspezifischem Überleben für 3 Monate, aber Vorteil für 6 Monate neoadj. Therapie, krankheitsfreies Überleben signifikant höher bei neoadj. Therapie (PSA + klinisch)	1+
Laverdiere 2004 [475]	RCT	n=148	T2-T3, M0	3 Monate vor und während Radiatio neoadjuvant Hormontherapie (LHRH Agonist + Antiandrogen) + Radiatio	Radiatio allein	7 Jahre	Progressionsfreies Überleben	krankheitsfreies Überleben signifikant höher bei neoadj. Therapie (PSA)	1(+) spärliche Patienten-charakteristika
Pilepich 2001 [476]	RCT	n=456	T2b—T4, NxM0	2 Monate vor und während Radiatio neoadjuvant Hormontherapie (Goserelin + Flutamide) + Radiatio (226)	Radiatio allein (230)	8 Jahre	Fermetastasen, lokale Progression Gesamtüberleben, PSA-progressionsfreies Überleben	Kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben für alle Patienten, aber signifikanter Überlebensvorteil durch neoadj. Therapie bei Gleason 2-6; signifikant niedrigere krankheitsspezifische Mortalität in neoadj. Gruppe, krankheitsfreies Überleben signifikant höher bei neoadj. Therapie (PSA + klinisch)	1+

### 7.8.7. Primärliteratur zum Thema Adjuvante Hormontherapie und RPE für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
McLeod 2006 [477]	RCT	n=	T1-4, jedes N, M0	Adjuvante Hormontherapie (Casodex) unmittelbar nach RPE	RPE allein	7,4	Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben	signifikant höheres krankheitsfreies Überleben im adjuvanten Arm	1+
Messing 1999 [478]	RCT	n=98	T2-T3, N-Befall, M0, Z.n. Lymphadenektomie	Adjuvante Hormontherapie unmittelbar nach RPE (Goserelin oder Orchiektomie) (40)	RPE allein (38)	7,3 Jahre	Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Nebenwirkungen	Signifikant höheres Gesamtüberleben mit adjuvanter Therapie, signifikant höheres krankheitsspezifisches Überleben mit adjuvanter Therapie	1+
Wirth 2004 [479]	RCT	n=309	T3-4, N0M0, >75 Jahre	Adjuvante Hormontherapie (Flutamide) unmittelbar nach RPE (152)	RPE allein (157)	6,1 Jahre	Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben	Kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, signifikant höheres krankheitsfreies Überleben im adjuvanten Arm	1+



### 7.8.8. Primärliteratur zum Thema Adjuvante Hormontherapie und Radiatio für 1. Auflage 2009

Siehe hierzu auch Abschnitt Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Tyrrell 2005 [480]	RCT	n=1.370	T1-4, jedes N, M0	Adjuvante Hormontherapie nach Radiatio (Bicalutamide)	Radiatio allein	7,4 Jahre	Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben	signifikant höheres Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben mit adjuvanter Therapie nur für Gruppe der lokal fortgeschrittenen	1+
Zagars 1988 [481]	RCT	n=78	Stadium C (lokal fortgeschritten, T3+4)	Adjuvante Hormontherapie nach Radiatio (DES) (38)	Radiatio allein (40)	15 Jahre	Krankheitsfreies Überleben Gesamtüberleben	Kein signifikant höheres Gesamtüberleben mit adjuvanter Therapie, aber überlegenes krankheitsfreies Überleben im adjuvanen Arm	1- kleine Fallzahl, spärliche Studien- und Patientencharakteristika
D'Amico 2004 [482]	RCT	n=201	T1-T2, NxM0	Hormontherapie 2 Monate vor, während und 2 Monate nach Radiatio: LHRH-Analogon (Goserelin oder Leuprolide) + Flutamide (n=98)	Radiatio allein (n=103)	Median 4,5 Jahre	Gesamtüberleben	Geringgradig, aber signifikant höheres Gesamtüberleben mit adjuvanter Therapie (5-Jahres-Überleben 88% vs. 78%)	1+
D'Amico 2008 [483]	RCT	206	pT1b-2b, mindestens 1 neg. prognost. Faktor, Alter	EBRT 3D-CRT 70 Gy + 6 M HT	EBRT 3D-CRT 70 Gy ohne HT	median 7,6 J	time to all-cause mortality, OS, MVA für Einflussfaktoren	8-J-OS alle Pat. EBRT+HT 74% EBRT	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
			median 72,5 J, 157 mit keiner oder geringer KM, 49 mit moderater bis schwerer KM				auf OS	61%  keine/geringe KM 90% 64%  höhere KM 25% 54%  HR für all-cause mortality EBRT+HT vs EBRT nach Adjustierung für Alter, Komorbidität, cT, PSA: 3,0 (p=0,003)	

## 7.9. Thema Primäre Hormontherapie und Watchful Waiting

### 7.9.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien zu alleiniger Hormontherapie für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
NICE 2008 [32]	<p>Für lokal begrenztes PCa wird HT nicht als Therapieoption angegeben.</p> <p>Für lokal fortgeschrittenes PCa:</p> <p>There are two main methods of achieving control of prostate cancer by hormonal manipulation: (i) androgen withdrawal (using luteinising hormone-releasing hormone agonists (LHRHa) or bilateral orchidectomy), which removes the supply of endogenous hormone; or (ii) androgen receptor blockade (anti-androgens), which reduces the effect of endogenous hormones. Both forms of therapy have proven efficacy for different states of the disease. Each method has associated morbidity and potentially specific impacts on the individual's quality of life.</p> <p>For many men with locally advanced prostate cancer, hormonal therapy will be the primary therapy.</p>	keine Empfehlung		-
EAU 2007 [1]	<p>Für lokal begrenztes PCa wird HT nicht als Therapieoption angegeben.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In advanced CaP, ADT delays progression, prevents potentially catastrophic complications and effectively palliates symptoms, but does not prolong survival (level of evidence: 1b)</li> <li>2. In advanced CaP, all forms of castration as monotherapy (orchiectomy, LHRH and DES) have equivalent therapeutic efficacy (level of evidence: 1b)</li> <li>3. Non-steroidal antiandrogen monotherapy (e.g. bicalutamide) is an effective alternative to castration in patients with locally advanced disease (level of evidence: 1b)</li> <li>4. In advanced CaP, the addition of a non-steroidal antiandrogen to castration (CAB) results in a small advantage in OS over castration alone but is associated with increased adverse events, reduced QoL and high costs (level of evidence: 1a)</li> <li>5. Intermittent and 'minimal' ADT should still be regarded as experimental therapies (level of evidence: 3)</li> <li>6. In advanced CaP, immediate (given at diagnosis) androgen suppression significantly reduces disease progression and</li> </ol>		-	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
	<p>complication rate due to progression itself compared to deferred (delivered at symptomatic progression) androgen deprivation (level of evidence: 1b)</p> <p>7. Bilateral orchiectomy may be the most cost-effective form of ADT, especially if initiated after occurrence of symptoms from metastatic disease (level of evidence: 3).</p>			
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p>Für lokal begrenztes PCa wird HT nicht als Therapieoption angegeben.</p> <p>Für lokal fortgeschrittenes PCa: Hormone therapy is a treatment option for patients with cT3 prostate cancer who refuse external radiotherapy or for whom external radiotherapy is contraindicated. Given the risk of adverse events associated with hormone therapy, delayed initiation of therapy is preferred.</p> <p>When counselling patients, it is important to discuss the adverse events associated with long-term hormone therapy, which include impotence and bone decalcification.</p>			
AUA 2007 [161]	Keine RCTs, lediglich retrospektive Studien, die z.T. auch lokal fortgeschrittene Stadien einschließen. Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes. Alleinige Hormontherapie keine Standardtherapie für lokalisierte Stadien. Option für symptomatische palliative Patienten mit kurzer Lebenserwartung.	Recommendation	2+	66-68

### 7.9.2. Aggregierte Evidenz: Leitlinien zu Watchful Waiting für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
NICE 2008 [32]	Men with localised prostate cancer who have chosen a watchful waiting regimen and who have evidence of significant disease progression (that is, rapidly rising prostate specific antigen (PSA) level or bone pain) should be reviewed by a member of the urological cancer MultiDisciplinary Team.  Qualifying statement: In the absence of evidence there was GDG consensus that this recommendation would avoid unnecessary investigations.		-	-
EAU 2007 [1]	Options for WW in locally advanced disease (stage T3-T4): Asymptomatic patients with well- or moderately differentiated cancer, CaP and a short life expectancy	-	level of evidence: 3	-
Dutch Urological Association 2007 [71]	Active monitoring and initiation of hormone therapy when symptoms or metastases arise can be considered for patients with limited life expectancy (< 10 years).	-	Level 3	Adolfsson, Rana (s.u.)

### 7.9.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Autoren, Jahr	Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft?	Welche Outcomes?	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
Boustead 2007 [484]	Syst. Review/ Meta-analyse	7 RCTs aus systematischer Suche in CENTRAL, BIOS, DARE, EMBASE, MEDLINE bis Juli 2006	Sofortige vs verzögerte HT bei „Standard treatment“ (RPE, RT, WW) bei lokal fortgeschrittenem nichtmetastasiertem PCa	Sterblichkeit (overall mortality), PCSM, OP, LP, DP	Subgruppen-Analyse für WW-Patienten: RR für Sterblichkeit geringer bei sofortiger vs. verzögerter HT: 0,88 (95%CI 0,81-0,96)  Keine Subgruppen-Analysen für übrige Outcome-Parameter	Subgruppen-Analyse nicht graphisch dargestellt; MRC- und Studer-Studie (s.u.) mit eingeschlossen	1+	23-30

Autoren, Jahr	Studien- typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behand- lungen wurden geprüft?	Welche Out- comes?	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur- belege
Conti 2007 [485]	Syst. Review/ Meta- analyse	5 RCTs aus systematischer Suche in CENTRAL (Cochrane) 2002-2006, MEDLINE 1966-2006, EMBASE 1980-2006, LILACS 1982-2006	Intermittierende (IAS) vs. kontinuierliche Androgen- Suppression (CAS)	Nebenwirkun- gen, einziges Effekt- Outcome: FBP in nur einer Studie	Meta-analyse auf Grund uneinheitlicher Outcomes nicht möglich  FBP ohne signifikante Unterschiede zwischen IAS und CAS  Impotenzraten signifikant geringer bei IAS als bei CAS  Übrige Nebenwirkungen ohne signifikante Unterschiede: gastrointestinal, Hitzewallungen, Sehstörungen, Leberenzymveränderung, Gynäkomastie, Anämie, Alkoholintoleranz	Kurzes Follow-up der Studien, geringe Fallzahl, kaum Effekt- Outcomes; Fazit der Autoren: „In the light of currently available information on impotence, IAS may have slightly fewer outcomes for side effects than CAS and has lower treatment costs...“	1+	Calais 2002, de Leval 2002, EAU TULP 2002, Hering 2000, Yamanaka 2005
Hummel 2003 [486]	HTA- Bericht	eine Fallserie mit 110 nacheinander eingeschlossenen Patienten, die lokale Therapie abgelehnt hatten, Durchschnittsalter 67, Stadien T1-3, durchschnittliches PSA 13,2 ng/ml, durchschnittlicher Gleason 6,6	Dreifache Androgenblockade (LH-RH-Agonist+ Antiandrogen+ Finasterid, im Mittel für 13 Monate	PSA-Verlauf	Mediane Nachbeobachtung 36 Monate, nach 3 Monaten Abfall von PSA unter 0,1 ng/ml in 95% der Patienten, danach stabil niedrige Spiegel  keine Vergleichsintervention, keine systematische Erhebung anderer Outcomes als PSA		3	40
PCTCG 2000 [487]	Syst. Review/ Meta- analyse	27 RCTs aus systematischer Suche, 8275 Patienten	MAB vs AS bei Pat. mit M1 (88%) und T3/4 M0 („locally advanced“)	Sterblichkeit (all cause mortality)	Subgruppen-Analyse für alle M0-Patienten: kein signifikanter Unterschied in Sterblichkeit	Suchstrategie sehr spärlich	1+	10-35

Autoren, Jahr	Studien-typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behand-lungen wurden geprüft?	Welche Out-comes?	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Wilt 2001 [488]	Syst. Review/ Meta-analyse	4 RCTs (2.167 Pat) aus systemat. Suche in MEDLINE, EMBASE, CancerLit, Cochrane u.a. von 1966 bis August 2001	Frühe vs. verzögerte AS bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten PCas	OS, PCSS, PFS	10-Jahres-OS signifikant besser für frühe Therapie, 1-, 2-, 5-Jahres OS etwas besser für frühe Therapie, aber nicht signifikant  PCSS etwas besser für frühe Therapie, aber nicht signifikant  PFS in allen Studien besser für frühe Therapie, aber kein Daten-Pooling möglich auf Grund variierender Definitionen von PFS	Sowohl Patienten mit lokal fortgeschrittenem als auch metastasiertem PCa, keine Subgruppen-Analysen	1++	Messing 1999, MRC 1997, Jordan 1977, Byar 1973

## 7.9.4. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bill-Axelson 2005 [210]	Siehe Evidenztabelle zum Kapitel Active Surveillance									
Herr 2000 [489]	Retrospektive Kohorte	144	cT3 oder Rezidiv nach RPE oder RT, medianes Alter 66 J	HT (Orchiektomie oder LHRHa oder LHRHa+ Antiandrogenen)	WW	1 J	QOL (EORTC-, Intrusion-, QL-Fragebögen)	Baseline-Scores vor Therapie ohne signifikante Unterschiede  kombinierte Werte nach 6 und 12 Monaten:  signifikant schlechtere Werte in HT-Gruppe bezüglich „Physical Function“, „Fatigue“, „Sexual Problems“, allgemeine QOL  signifikant schlechtere Werte für LHRHa (Leuprolide)+/- Flutamide im Vergleich zu Orchiektomie	Geringe Patientenzahl, keine Randomisation	2(-)
Iversen 2006 [490]	RCT	1.218	cT1-4 Nx M0; 59,5% T1/2, 40,4% T3/4; „standard care“: 12,7% RPE, 6,4% RT/Brachy, 80,1% WW	Standard care + HT (Bicalutamide) (607 Pat)	Standard care ohne HT (611 Pat)	Median 7,1 J	HR für Progression (PFS) und Tod (OS), NW	HR für PFS HT vs keine HT: T1-4: 0,65 (signifikant) T1-2: 0,85 (n.s.) T3-4: 0,47 (signifikant)  HR für OS HT vs. keine HT: T1-4: 0,91 (n.s.)	für viele Patienten wurde HT „open label“ unverblindet eingesetzt	1(+)



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<p>T1-2: 1,23 (n.s.)</p> <p>T3-4: 0,65 (signifikant)</p> <p>HR für OS HT vs. keine HT in WW-Subgruppe:</p> <p>T1-2: 1,18 (n.s.)</p> <p>T3-4: 0,67 (signifikant)</p> <p>NW Bicalutamide: Brustschmerz (63,6%), Gynäkomastie (58,5%), Impotenz (17,4%), Libidoverminderung (3,8%)</p>		
MRC 1997 [491]	RCT	938	cT2-4 „too advanced for curative treatment“ 500 M0 (54%), 173 Mx (19%), 261 M1 (28%)	Sofortige HT (Orchiektomie oder LHRHa) (n=469); M0 n=256)	Verzögerte HT (n=465); M0 n=244	?	TTDDP, TTD overall, TTD from prostate cancer	<p>für M0-Patienten:</p> <p>signifikanter Unterschied in TTDDP: höher für sofortige HT</p> <p>signifikanter Unterschied in TTD overall und TTD prostate cancer: höher für sofortige HT</p>	Spärliche Randomisationsangaben, TURP und Bestrahlung ebenfalls eingeschlossen, Vermischung cT2 und cT3/4; medianes Follow-up nicht angegeben; Ergebnisse in Meta-analyse von Boustead enthalten	1(-)
Parker 1985 [492]	Retrospektive Kohorte	263		Initiale HT	WW, HT bei Symptomen	?, mind. 5 J	OS, DFS	<p>Medianes OS 39,6 Mo</p> <p>Kein Unterschied im Ansprechen und</p>	Daten nicht Gleason- oder PSA-adjustiert, inhomogene	2(-)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								DFS im Vergleich initiale HT vs WW	Patientengruppe	
Rana 1994 [493]	Prospektive Kohorte	199	Alter durchschn. 74J, T2-4 Nx M0	Orchiektomie entweder nach Diagnose oder erst bei symptomatischer Metastasierung oder dazwischen, Vergleich mit Outcomes mit altersgemachter Bevölkerung		?, mindestens 4,2 J	OS, DSS, MVA auf prädiktive Faktoren für OS und DSS	<p>5-J-OS PCa 42% = 17% geringer als gesunder Altersdurchschnitt</p> <p>10-J-OS PCa 16% = 15% geringer als gesunder Altersdurchschnitt</p> <p>5-J-DSS 70%</p> <p>10-J-DSS 50%</p> <p>Grenzwertig signifikanter Prädiktor für OS: Alter</p> <p>Deutlich signifikanter Prädiktor für DSS: Gleason, Stadium (geringer Einfluss)</p> <p>Ohne prädiktive Bedeutung: frühe vs. späte Orchiektomie</p>	Geringe Fallzahl, Bias-Gefahr durch nicht-randomisiertes Design, ungenaue Follow-up-Angabe, Vergleich mit nicht-PCa-Männern sinnvoll	2(+)
Sieber 2004 [494]	„RCT“, open label	103	cT1-4, Nx, M0	LHRH-Agonist (n=52)	Bicalutamid (n=51)	96 Wo	BMD, FFM, Serum-Lipide, andere NW	Statistisch signifikant geringerer BMD-Verlust nach 96 Wochen in Bicalutamid-Arm, keine Unterschiede bezüglich FFM und Lipide	Vermischung c1/2 mit c3/4 ohne Subgruppen-Analyse, Open Label, warum wurden cT1/2 nicht lokal kurativ behandelt?, Begleittherapien? Randomisation,	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
									Verblindung etc. nicht beschrieben	
Studer 2008 [495]	Subgruppen-Analysen aus RCT von 2006 (s.u.)	939	cT0-4 N0-2 M0, lokale Therapie abgelehnt oder technisch nicht möglich	Sofortige HT (ADT) (Buserelin oder Orchiektomie) n=493	verzögerte HT (ADT) (Buserelin oder Orchiektomie) n=492	7,8J	OS, prostate-cancer mortality, Stratifikation nach Baseline-PSA und PSAD	<p>HR für PCSM in beiden Armen mit Baseline-PSA korreliert (&gt;50 vs ≤8) HR im Arm sofortige HT: 4,3</p> <p>HR im Arm verzögerte HT: 3,5</p> <p>Kein signifikanter Unterschied bezüglich PCSM zwischen beiden Armen wenn Baseline-PSA zwischen 8 und 50 lag</p> <p>Kein signifikanter Unterschied bzgl. PCSM zwischen beiden Armen wenn Baseline-PSA &gt;50</p> <p>Auswertung der PSAD im verzögerten Arm für Patienten mit Baseline-PSA zwischen 8 und 50:</p> <p>PCSM bei PSAD≤12 Mo vs. &gt;12 Mo: RR = 7,5</p>	Schlussfolgerung der Autoren: Patients with a baseline PSA > 50 ng/ml and/or a PSADT < 12 mo were at increased risk to die from PCa and might have benefited from immediate ADT, whereas patients with a baseline PSA < 50 ng/ml and a slow PSADT (>12 mo) were likely to die of causes unrelated to PCa, and thus could be spared the burden of immediate ADT.	2+
Studer 2006 [466]	RCT	985	cT0-4 N0-2 M0, lokale Therapie abgelehnt oder technisch nicht möglich	Sofortige HT (Buserelin oder Orchiektomie) n=493	verzögerte HT (Buserelin oder Orchiektomie) n=492	7,8 J	OS, prostate-cancer mortality, symptom-free	OS significant höher für sofortige HT, wobei PCa-Mortalität und symptomfreies Überleben nicht unterschiedlich waren; OS-Vorteil durch weniger nicht-PCa-assoziierte Todesfälle in der sofort therapierten	Methodisch gute Studie; Ergebnisse in Meta-analyse von Boustead enthalten	1++

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
							survival	Gruppe		
Tyrrell 1998 [496]	RCT	1.453	cT3/4 M0 oder cTx M1;	HT mit Bicalutamid (Casodex) (n=1.027)	HT mit Kastration (Goserelin oder Orchiektomie; n=423)	100 Wo	TTD	Daten für M0-Gruppe „unreif“, daher nicht ausgewertet	Angegebene Patientenzahlen decken sich nicht mit Angaben in Tabellen, Randomisation nicht beschrieben, ungleiche Patientenzahlen in den Gruppen	1-
Tyrell 1991 [497]	RCT	571	cT3/4 M0 (43%) oder cTx M1	Goserelin+ Flutamid (n=287)	Goserelin (n=284)	25 Mo	Subjektives und objektives Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, TTP, TTF, OS	Keine signifikanten Unterschiede in M0-Gruppe bezüglich objektivem Ansprechen und OS; übrige Parameter ebenfalls ohne signifikante Unterschiede, aber hier keine getrennte Analyse für M1 vs M0-Patienten	Randomisation nicht beschrieben	1(-)
Ueno 2006 [498]	Retrospektive Kohorte	628	cT1/2 (61%) cT3 (39%), N0 M0	CAB (LHRHa+NSAA oder LHRHa+SAA) in 63,5% oder einfache AS/Kastrati	keine	?; >8 J	DSS, OS	8-J-DSS 89,1% 8-J-OS 75%  Kein signifikanter Unterschied zwischen lokal begrenzt und fortgeschritten  8-J-DSS nach D'Amico-Risiko-Gruppen: Low: 97,6%	Retrospektive Kohorte – keine Vergleichsgruppe	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
				on in 36,5%				Intermediate: 95,5% High: 78,6%  Signifikant besserer Verlauf in Gruppe mit PSA-Nadir innerhalb von 6 Monaten gegenüber signifikant schlechterem Verlauf in Gruppe, deren PSA nicht unter 0,2 abfiel		

## 8. Evidenztabelle zum Kapitel ‚Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms‘

### 8.1. Thema Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

#### 8.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
NICE 2008 [32]	<p>Analyse serial prostate specific antigen (PSA) levels after radical treatment using the same assay technique.</p> <p>Biopsy of the prostatic bed should not be performed in men with prostate cancer who have had a radical prostatectomy.</p> <p>Biopsy of the prostate after radiotherapy should only be performed in men with prostate cancer who are being considered for local salvage therapy in the context of a clinical trial.</p> <p>For men with evidence of biochemical relapse following radical treatment and who are considering radical salvage therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Routine MRI scanning should not be performed prior to salvage radiotherapy in men with prostate cancer</li> <li>- Perform an isotope bone scan if symptoms or PSA trends are suggestive of metastases.</li> </ul> <p>Biochemical relapse (a rising PSA) alone should not necessarily prompt an immediate change in treatment.</p> <p>Biochemical relapse should trigger an estimate of PSA doubling time, based on a minimum of 3 measurements over at least a 6 month period.</p>	
EAU 2007 [1]	<p><i>Definition of recurrence</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Following radical prostatectomy, PSA values &gt; 0.4 ng/mL represent recurrent cancer.</li> <li>• Following radiation therapy, a PSA value 2 ng/mL above the nadir after radiation therapy represent recurrent cancer.</li> </ul> <p><i>Definition of local and systemic failure</i></p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Local failure following radical prostatectomy is predicted with an 80% probability by PSA increase &gt; 3 years after radical prostatectomy, PSADT &gt; 11 months, Gleason score &lt; 6, stage &lt; pT3a pN0, pTx R1.</li> <li>• Systemic failure following radical prostatectomy is predicted with &gt; 80% accuracy by a PSA increase &lt; 1 year after radical prostatectomy, PSADT of 4-6 months, Gleason score 8-10, stage pT3b, pTxpN1.</li> <li>• Local failure after radiation therapy is documented by a positive prostatic biopsy and negative imaging studies.</li> <li>• Prostatic biopsy after radiation therapy is only necessary if local procedures such as salvage prostatectomy are indicated in an individual patient.</li> </ul> <p>Diagnostic procedures in patients with PSA relapse</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Following radical prostatectomy, CT scans of the pelvis and abdomen are of low sensitivity and specificity in patients with PSA levels &lt; 20 ng/mL or a PSA velocity of &lt; 20 ng/mL/year.</li> <li>2. Endorectal MRI or PET scans may help to detect local recurrences if PSA is &gt; 1 - 2.0 ng/mL but is not yet part of routine clinical use.</li> <li>3. If available, the capromab pentetide scan shows a diagnostic yield of 60% to 80% independent of the PSA serum level.</li> <li>4. Following radiation therapy, local recurrence is documented by a positive biopsy &gt; 18 months after the procedure.</li> </ol>	
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p><u>How is PSA recurrence diagnosed after radical prostatectomy with curative intent?</u></p> <p>To diagnose PSA recurrence after radical prostatectomy requires two PSA tests of &gt; 0.2 ng/mL with an interval of 2-3 months.</p> <p>If the PSA doubling time is less than 10 months, it is likely that metastases or micrometastases are present.</p> <p><u>Additional tests for PSA recurrence after radical prostatectomy</u></p> <p>Biopsy of the prostate bed, ultrasound of the prostatic region, and DRE are not required to diagnose local recurrence after radical prostatectomy if the PSA level is low (&lt; 2.0 ng/mL).</p> <p>Requesting a bone scan is not necessary for asymptomatic patients with PSA recurrence after radical prostatectomy and PSA &lt; 20 ng/mL.</p> <p>Given its low sensitivity for detecting local recurrence in patients with PSA recurrence after radical prostatectomy, CT scan of the lower abdomen is not recommended.</p> <p>MRI is not recommended for detecting local recurrence.</p>	-

## 8.2. Thema Therapie des PSA-Rezidivs/der PSA-Progression sowie der PSA-Persistenz

### 8.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
NICE 2008 [32]	<p>It is not known whether treating biochemical relapse, rather than waiting until there are clinical signs of disease, will influence survival. Biochemical relapse after radical treatment, in many cases, does not lead to metastases or death from prostate cancer. Whether men with biochemical relapse should be treated depends in part on the timing and rate of rise of PSA as a predictor of clinical progression. Management options can be divided into local salvage therapies and systemic therapies.</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemical relapse (a rising PSA) alone should not necessarily prompt an immediate change in treatment.</li> <li>• Biochemical relapse should trigger an estimate of PSA doubling time, based on a minimum of 3 measurements over at least a 6 month period.</li> </ul> <p>Qualifying statement: There is evidence from longitudinal studies and clinical trials to support making these recommendations.</p> <p>Local Salvage Therapy</p> <p>For men with biochemical relapse following radical prostatectomy</p> <p>Surveys of current practice in the UK have shown a large variation in the selection of men for salvage radiotherapy: whether to give radiotherapy as soon as relapse is confirmed or when a PSA threshold is reached; whether to treat just the prostate bed or surrounding tissues as well; and whether or not to use adjuvant hormonal therapy in addition.</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Men with biochemical relapse after radical prostatectomy, with no known metastases, should be offered early radical radiotherapy to the prostatic bed. Qualifying statement: There is a range of evidence to support this recommendation.</li> <li>• Men with biochemical relapse should be considered for entry to appropriate clinical trials. Qualifying statement: This recommendation is based on GDG consensus.</li> </ul> <p>For men with biochemical relapse following radical radiotherapy (external beam or brachytherapy)</p>	n.a.



Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Salvage local therapies for biochemical relapse after radiotherapy (external beam or brachytherapy) include radical prostatectomy, cryotherapy and high intensity focused ultrasound. Radical prostatectomy as salvage has been shown to produce biochemical control in highly selected men but carries a higher risk of incontinence, impotence and rectal damage than when used as primary treatment.</p> <p>Systemic Therapy</p> <p>Hormonal therapy may control symptomatic, progressive or metastatic disease following either surgery or radiation. There are variations in practice with regard to the indications for, and the timings of, hormonal therapy in these situations. Other systemic therapies such as chemotherapy, bisphosphonates and celecoxib are being investigated in continuing clinical trials.</p> <p>Recommendation</p> <p>- Hormonal therapy is not routinely recommended for men with prostate cancer who have a biochemical relapse unless they have: - symptomatic local disease progression, or - any proven metastases, or - a PSA doubling time of &lt; 3months.</p> <p>Qualifying statement: There is evidence from randomised controlled trials to support this recommendation.</p>	
EAU 2007 [1]	<p>MANAGEMENT OF PSA RELAPSE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Local recurrences are best treated by salvage radiation therapy with 64-66 Gy at a PSA serum level &lt; 1.5 ng/mL</li> <li>2. Expectant management is an option for patients with presumed local recurrence unfit for, or unwilling to undergo, radiation therapy</li> <li>3. PSA recurrence indicative of systemic relapse is best treated by early ADT resulting in decreased frequency of clinical metastases</li> <li>4. LHRH analogues/orchiectomy or bicalutamide at 150 mg/day can both be used when there is indication for hormonal therapy</li> </ol> <p>MANAGEMENT OF PSA RELAPSE AFTER RADIATION THERAPY</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Local recurrences may be treated by salvage radical prostatectomy in carefully selected patients).</li> </ol>	<p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>A</p> <p>C</p>

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>2. CSAP and interstitial brachytherapy are alternative experimental procedures in patients not suitable for surgery.</p> <p>3. ADT is an option in patients with patients with presumed systemic relapse.</p> <p>GUIDELINES FOR SECOND-LINE THERAPY AFTER CURATIVE TREATMENT</p> <p>1. Presumed local failure Patients with presumed local failure only may be candidates for salvage after radical radiotherapy. This should be given with at least 64 Gy and preferably prostatectomy before PSA has risen above 1.5 ng/mL. Other patients are best offered a period of watchful waiting (active monitoring) with possible hormonal therapy later on.</p> <p>2. Presumed local failure Selected patients may be candidates for salvage radical prostatectomy after radiotherapy although patients should be informed concerning the comparatively high risk of complications. Other patients are best offered a period of watchful waiting (active monitoring) with possible hormonal therapy later on.</p> <p>3. Presumed distant There is some evidence that early hormonal therapy may be of benefit in +/- local failure delaying progression and possibly achieve a survival benefit in comparison with delayed therapy. The results are not without controversy. Local therapy is not recommended except for palliative reasons .</p>	<p>C</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>B</p>
<p>Dutch Urological Association 2007 [71]</p>	<p>1. PSA-Rezidiv nach Radikaler Prostatkektomie</p> <p><i>Optimal treatment - outcomes following radiotherapy</i></p> <p>External radiotherapy may be considered for patients with PSA recurrence after radical prostatectomy suspected of having local recurrence, provided that the PSA value is &lt; 1.0 ng/mL.</p> <p><i>Optimal treatment - outcomes following hormone therapy</i></p> <p>Hormone therapy is not recommended for the treatment of PSA recurrence.</p> <p>The decision to treat or not to treat should be based not only on what is known about the natural course of the disease, but also on the patient's health status, life expectancy, and willingness to accept the side effects associated with additional therapy. In principle, there are two treatment options for patients with PSA recurrence after radical prostatectomy: radiotherapy and hormone therapy. Outcomes following radiotherapy Schild found no evidence that radiotherapy improves survival in patients with PSA recurrence, compared with historical controls (Schild 2001). Similarly, in a study reported by Nelson and Lepor, the 5-year rate of PSA control after radiotherapy for PSA recurrence was only 25-35% (Nelson 2003). The results</p>	<p>-</p>

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>of multiple retrospective analyses suggest that new PSA progression and metastasis-free survival depend on the level of PSA at the start of radiotherapy, indicating a threshold PSA value of 2.0 ng/mL (Leventis 2001). In a comparative study, the 5-year survival rate after treatment with radiotherapy was 96% in patients with increased PSA only (n=60) and 78% in those with palpable local recurrence (n=42; p=0.02) (Macdonald 2004). Stephenson et al evaluated 250 patients with PSA recurrence treated with salvage external beam radiation therapy (EBRT) at five university clinics in the USA (Stephenson 2004). With a median Follow-up of 45 months, 50% of patients had confirmed further progression. The most important prognostic factors for progression were Gleason score, PSA value prior to radiotherapy, negative surgical margins, seminal vesicle invasion, and PSA doubling time. In a review article, Bowers Hayes and Pollack found that the most important factors associated with unfavourable outcomes after salvage radiotherapy were PSA doubling time (&lt; 10 months) and pre-radiotherapy PSA value (&gt; 1.0 ng/mL) (Bowers Hayes 2005). The addition of hormone therapy to radiotherapy may be beneficial, particularly in patients with unfavourable prognostic factors (pre-RT PSA, seminal vesicle invasion, Gleason score &gt; 7). There is evidence that external radiotherapy induces a biochemical response in 20-65% of patients with PSA recurrence. Level 3: C Nelson 2003, Macdonald 2004, Stephenson 2004. There is evidence that response to external radiotherapy is better if the PSA level at recurrence is low, and before local recurrence is detectable (by biopsy, DRE, or ultrasound of the prostate bed). Level 3: C Bowers Hayes 2005</p> <p>Outcomes following hormone therapy</p> <p>No studies were found that evaluated the survival benefit of hormone therapy in patients with PSA recurrence after radical prostatectomy. The working group is of the opinion that hormone therapy in patients with PSA recurrence after curative therapy is not supported by the results of scientific research. <a href="#">Level 4</a></p>	
	<p>2. PSA-Rezidiv nach EBRT</p> <p>Radical salvage prostatectomy</p> <p>The decision to perform salvage prostatectomy is made on an individual basis, considering the patient's life expectancy, comorbidity, and tumour characteristics as well as the patient's assessment of the benefits and risks of this intervention.</p> <p>Centralisation of this intervention is preferred. A minimum number of procedures per year is required to gain experience with salvage prostatectomy. This experience can only be accumulated if treatment is centralised.</p> <p>There is evidence that salvage prostatectomy reduces PSA to undetectable levels in 50% of patients.</p> <p>Level 3: C Gheiler 1998, Vaidya 2000, Stephenson 2005. There is evidence that salvage prostatectomy results in adverse events in a large proportion of patients. <a href="#">Level 4</a></p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>For which patients with local recurrence following EBRT should brachytherapy be considered?</p> <p>The decision to perform salvage brachytherapy is made on an individual basis, considering the patient's life expectancy, comorbidity, and tumour characteristics as well as the patient's assessment of the benefits and risks of this intervention.</p> <p>Centralisation of this intervention is preferred. A minimum number of procedures per year is required to gain experience with salvage brachytherapy. This experience can only be accumulated if treatment is centralised. Experience with this technique is insufficient at this time to formulate recommendations for a guideline on standard patient care. Further research on the long-term efficacy and safety of brachytherapy in this setting is warranted. There is limited evidence that, in a selected group of patients, brachytherapy for PSA recurrence after external radiotherapy may have favourable effects with relatively few adverse events. Level 3: C Grado 1999, Battermann 2000</p> <p>Hormone therapy</p> <p>Hormone therapy is not recommended for patients with PSA recurrence. If the patient wishes to undergo hormone therapy, the benefits and risks of adjuvant hormone therapy must be weighed against active monitoring.</p>	
	<p>3. PSA-Rezidiv nach Brachytherapie</p> <p>Optimal treatment</p> <p>Salvage treatment after brachytherapy may be considered only after a long interval (4-5 years). The choice of therapy for patients with local recurrence following brachytherapy is made on an individual basis, considering the patient's life expectancy, comorbidity, and tumour characteristics. The benefits and risks of treatment should be weighed against active monitoring.</p> <p>Curative treatment options for PSA recurrence after brachytherapy are salvage radical prostatectomy, external radiotherapy, and repeat brachytherapy. Experience with cryotherapy and high intensity focused ultrasound (HIFU) is not sufficient to recommend them as salvage therapy at this time; it is clear that the rate of complications with these modalities is not less than that with other modalities (de la Taille 2000). The indications for treatment with curative intent after brachytherapy are similar to the indications after EBRT. The latter is difficult to estimate but known pre-brachytherapy risk factors, such as PSA, Gleason score, and clinical stage, may be useful. A PSA doubling time &gt; 6 months is associated with a lower risk of metastases (Tefilli 1998). An interval between brachytherapy and PSA recurrence measured in years suggests local recurrence, whereas early PSA recurrence is indicative of metastases.</p> <p>Salvage prostatectomy</p> <p>Salvage prostatectomy is rarely performed because it is associated with severe adverse events. Little data have been published on the use of salvage</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>prostatectomy after brachytherapy (Beyer 2003 Battermann 2004).</p> <p>External radiotherapy</p> <p>Few studies have evaluated salvage EBRT after brachytherapy. A long interval is favourable for two reasons: the risk of metastases is lower, and the risk of severe radiation damage is lower. Careful patient selection is important in this setting (Beyer 2003).</p> <p>Second brachytherapy</p> <p>A second round of brachytherapy as salvage therapy has been applied on a limited scale (Wallner 1990 , Battermann 2000). As with EBRT, a long interval is favourable. A long interval is associated with an increased chance of local recurrence only, better outcomes, and a limited risk of severe adverse events.</p> <p>Palliative hormone therapy</p> <p>Conclusions: No studies were found evaluating hormone therapy for PSA recurrence after external radiotherapy. There is little data on the effects of curative therapy after brachytherapy. Treatment options include radical salvage prostatectomy, external radiotherapy, and brachytherapy, but use depends greatly on the interval between primary therapy and the confirmation of recurrence. A short interval is associated with a greater risk of long-term adverse events and complications than a long interval. Level 4</p>	

### 8.2.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
PSA-Rezidiv nach RPE						
syst. Review	Jereczek- Fossa, 2007 [499]	systematische Recherche 1990- 3/2007 (Medline)  Suchbegriffe: prostate cancer AND radiotherapy  unter den Treffern nur nicht-randomisierte Studien	Strahlentherapie bei Prostatakarzinom hier nur  Salvage Strahlentherapie bei PSA- Rezidiv nach RPE dargestellt	<ul style="list-style-type: none"> <li>- günstige Resultate bei niedrigem PSA (&lt;1 ng/ml)</li> <li>- GS, SVI, absolutes PSA-Niveau, PSA-DT wichtige bestimmende Faktoren für Erfolg der RT</li> <li>- sollten gleichzeitig Wahl der Rezidivtherapie (nur lokal, lokal und systemisch, nur systemisch) mitbestimmen</li> <li>- keine starke Evidenz für optimale Dosierung der RT</li> <li>- Dosis von 64-70 GY scheint Krankheitskontrolle signifikant zu beeinflussen (retrospektive Daten)</li> </ul>	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buskirk SJ, et al. J Urol 2006</li> <li>- Cheung R, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005</li> <li>- Hayes SB, Pollack AE. J Clin Oncol 2005</li> <li>- Parker C, et al. Radiother Oncol 2001</li> <li>- Stephenson AJ, Slawin KM. Nat Clin Pract Urol 2004</li> <li>- Simmons MN, et al. Eur Urol 2007</li> <li>- Cox J, et al. J Clin Oncol 1999</li> </ul>

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben				LoE	Literatur- belege	
				- als ‚ideale‘ Voraussetzung für lokale Rezidivtherapie wird beschrieben: PSA-Anstiegsgeschwindigkeit $\leq 2$ ng/ml/J vor Behandlung, PSA-rezidivfreies Intervall $> 3$ J, PSA-DT nach Behandlung $\geq 12$ Monate, GS $< 8$ , kein SVI o. Lymphknotenbefall				3	- Lee AK, D’Amico AV. J Clin Oncol 2005	
				- auch bei hochmaligner Erkrankung u./o. schneller PSA-DT (wahrscheinliche Vorhersage progressiver Metastasierung) kann durch RT ein Therapieansprechen, das durch die Autoren als dauerhaft eingeschätzt wird, erzielt werden (retrospektive Daten)				k.A.	- Stephenson AJ, et al. JAMA 2004	
				- bei PSA $> 0.9$ ng/ml Biopsie der Harnröhrenanastomose empfohlen - bei neg. Biopsie eher systemische Therapie als RT				k.A.	- Roscigno M, et al. Radiother Oncol 2007	
				- Wirksamkeitsnachweis für RT bei klinisch offensichtlichem Rezidiv begrenzt				k.A.	- Choo R, et al. Radiother Oncol 2005	
syst. Review	Pasquier, 2008 [447]	systematische Recherche in Pubmed, CancerLit und Medline 1990-2008,  MeSH: prostate cancer, prostatectomy, radiotherapy, adjuvant radiotherapy, postoperative, salvage radiotherapy, u.a.	adj. und Salvage-Strahlentherapie  (hier nur Ergebnisse zu Salvage-Strahlentherapie dargestellt)	Autor	n	med. PSA (ng/ml)	med. Dosis (Gy)	PSA-Rezidivfreiheit	3	siehe Befunde
				Catton et al. 2001	22	2.8	60	19% at 5 y		
				Cadeddu et al. 1998	82	4.1	64	10% at 5 y		
				Garg et al. 1998	78	1.2	66	65% at 3 y		
				Pisansky et al. 2000	166	0.9	64	46% at 5 y		
					89	1.4	66	50% at 4 y		
								24% at 5 y		

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben					LoE	Literatur- belege
		+Handsuche		Anscher et al. 2000	49	2.1	66	35% at 5 y		
				Leventis et al. 2001	54	1.3	64.8	66% at 5y		
				Chawla et al. 2002	71	0.8	70	35% at 8 y		
				Taylor et al. 2003	368	0.7	64.8	57% at 5 y		
				Buskirk et al. 2006	41	0.5	65	30% at 8 y		
				Kalapurakal et al. 2002	57	1.2	65	42% at 5 y		
				Tsien et al. 2003	62	2.5	65	55% at 5 y		
				Peyromaure et al. 2003	91	4.5	64	40% at 5y		
				Hagan et al. 2004	307	0.8	64	25% at 10 y		
				Pazona et al. 2005				34% at 10 y		
					211	0.6	64	32% at 6 y		
				Ward et al. 2004	1540	1.1	65	35% at 5 y		
				Stephenson et al. 2004	171	1.1	60-66			
				Neuhof et al. 2007						
PSA-Pogression nach RT										



Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
syst. Review	Nguyen, 2007 [500]	syst. Recherche in Pubmed 1990-2005 (+Handsuche in Referenzlisten)  Suchbegriffe: salvage therapy, radiation failure, radiation recurrence, prostate cancer, salvage brachytherapy, salvage prostatectomy, salvage cryotherapy, reirradiation	Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Komplikationen bei lokaler Rezidivtherapie bei PSA-Rezidiv nach RT	<u>RPE:</u>  - insgesamt 14 Studien seit 1990 (n=531)  - 5J-Raten für RFS (biochemical) nach RPE zwischen 50% und 60%  - bei PSA<10ng/ml z.Zt. der RPE signifikant geringere PSA-Rezidive als bei PSA≥10ng/ml	k.A.	1. Bianco FJ Jr, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005  2. Ward JF, et al. J Urol 2005  3. Cheng L, et al. Cancer 1998
				<u>Zystoprostektomie (CP):</u>  - 5J-Raten für RFS (biochemical) schlechter im Vergleich zu RPE  - (lokal ausgedehnte Karzinome) cave: systematischer Fehler durch Patientenauswahl nicht auszuschließen!  -Schlussfolgerung der Autoren: stellen CP als Monotherapie in Frage	k.A.	- siehe 2.  4. Gheiler EL, et al. Urology 1998
				<u>neoadjuvante Androgendeprivation:</u>  - nur retrospektive Daten verfügbar:  SM+-Raten nicht geringer, auch keine weiteren positiven Resultate  - geringster Anteil SM+ = 21% (n=24), gleichzeitig - 5J-Raten für RFS (biochemical) = 80%  -Schlussfolgerung der Autoren: insgesamt keine Empfehlung für Routineanwendung neoadjuvanter ADT vor Rezidiv-OP	k.A.	- siehe 1. und 2.  5. van der Poel HG, et al. Eur Urol 2007  6. Garzotto M, Wajsman Z. J Urol 1998  7. Sanderson

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
						KM, et al. J Urol 2006
				<p><u>Komplikationen bei operativer Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risiko durch Veränderungen nach RT insgesamt größer als bei Primärtherapie</li> <li>- wichtigste unerwünschte Folgen (Mittelwerte): Inkontinenz (41%), rektale Verletzungen (4,7%), BlasenhalSRTrikturen (24%), Tod (1 Ereignis)</li> <li>- im Laufe der Jahre weniger rektale Verletzungen (bis 1992 15% nach 1992 2%)</li> <li>- Reduktion der Nebenwirkungen (Grad 2 bis 4) insgesamt von 33% auf 13% vor bzw. nach 1993</li> <li>- keine Verringerungen bei Inkontinenz und BlasenhalSRTrikturen</li> </ul>	k.A:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gunderson LL, Tepper JE. Clinical Radiation Oncology. 2. ed. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone; 2007</li> <li>- siehe 1. und 2./4. bis 7.</li> <li>- Dall'Oglio MF, et al. Int Braz J Urol 2006</li> <li>- Darras J, et al. Eur J Surg Oncol 2006</li> <li>- Link P, Freiha</li> </ul>

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
						FS. Urology 1991  - Moul JW, Paulson DF. Cancer 1991  - Pisters LL, et al. J Urol 2000  - Stein A, et al. Urology 1992  - Vaidya A, Soloway MS. J Urol 2000  - Vallancien G, et al. J Urol 2003  - Stephenson AJ, et al. J Urol 2004

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
				<p><u>Kryotherapie (KT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insgesamt 8 Studien seit 1990 (n=510)</li> <li>- Vergleich erschwert durch verschiedene Definitionen von PSA-Rezidiv und verschieden langes Followup</li> <li>- Prediktoren für sign. Abnahme der PSA-Werte: PSA-Niveau &gt;10ng/ml vor Kryotherapie, klinisch T3 o. T4 (vor KT bzw. nach RT) und GS &gt;8 (vor RT bzw. ≥8 vor KT)</li> <li>- PSA-DT &lt;16Mon. mit schlechteren PSA-Werten nach Therapie verbunden</li> <li>- im Allgemeinen RFS (biochemical) nach KT etwas geringer als nach RP</li> <li>- mögliche Erklärung: unvollständige Entfernung der Prostata</li> <li>- aber weniger unerwünschte Folgen</li> </ul> <p><u>Komplikationen bei KT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inkontinenz bei 36% (besonders bei vorangegangener TURP+RT)</li> <li>- fehlender urethraler Wärmekatheter anderer wichtiger Risikofaktor für Inkontinenz</li> <li>- Schleimhautablösungen bei 11%</li> <li>- BlasenhalSRikturen oder Harnverhalt bei 17%</li> <li>- perianale Schmerzen bei 36% (zum Teil so stark, dass Alltagsleben beeinträchtigt)</li> <li>- auch hier Zusammenhang mit fehlendem Wärmekatheter wahrscheinlich</li> <li>- Fisteln bei 2,6% (besonders bei T3/T4)</li> </ul>	k.A:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Izawa JI, et al. J Clin Oncol 2002</li> <li>- Chin JL, et al. J Urol 2001</li> <li>- Spiess PE, et al. Cancer 2006</li> <li>- Bahn DK, et al. Clin Prostate Cancer 2003</li> <li>- Bales GT, et al. Urology 1995</li> <li>- Donnelly BJ, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2005</li> <li>- Ghafar MA, et al. J Urol 2001</li> <li>- Han KR, et al. J Urol 2003</li> <li>- Miller RJ Jr, et al. Cancer 1996</li> <li>- Izawa JI et al. J Urol 2000</li> <li>- Long JP, et al. J</li> </ul>

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
				- Tod sehr selten		Urol 1998  - Perrotte P, et al. J Urol 1999  - Pisters LL, et al. J Urol 1997
				<u>Brachytherapie (BT):</u> - insgesamt 10 Studien seit 1990 - Vergleich erschwert durch verschiedene Definitionen von PSA-Rezidiv und verschieden langes Followup - keine stat. signifikanten Prediktoren für die Verbesserung der PSA-Werte berichtet - die Senkung der PSA-Werte durch BT scheint vergleichbar mit Effekt von RPE - etwas besser als durch KT <u>Komplikationen bei BT:</u> - kontraindiziert bei Pat. mit proctopathy oder Blasenentzündungen nach vorangegangener RT (hohes Risiko für rektale oder Blasenverletzungen)	k.A:	- Grado GL, et al. Urology 1999 - Koutrouvelis P, et al. Technol Cancer Res Treat 2003 - Lee B, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 - Lo K, et al. Int J Radiat

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inkontinenz bei 6%</li> <li>- Nebenwirkungen (Grad 3 o. 4) bei 5,6%</li> <li>- Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes (Grad 3 o. 4) bei 17%</li> <li>- besonders Fisteln (Prostata-Rektum) bei 3,4%</li> <li>- Risiko der Nebenwirkungen (Grad 3 o. 4) steigt mit kürzerem Abstand zwischen der primären RT und der Rezidiv-RT (&lt;4,5J Abstand = Vorteil)</li> <li>- Anzahl der Rektalverletzungen nach BT ähnlich KT und OP</li> <li>- Anzahl der Inkontinenzfolgen geringer als bei KT und OP</li> <li>- Häufigkeit von Fisteln gering, aber mit bedeutendem Einfluss auf die LQ</li> </ul>		<p>Oncol Biol Phys 2005</p> <p>- Nguyen PL, et al. Cancer 2007</p> <p>- Wong WW, et al. J Urol 2006</p> <p>- Beyer DC. Urology 1999</p> <p>- Wallner KE, et al. J Urol 1990</p> <p>- LoEning SA, Turner JW. Prostate 1993</p> <p>- Dattoli M, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1997</p>
				<p><u>Hochintensiv focussierter Ultraschall (HIFU):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach primärer RT</li> <li>- 30Mon.-Rate für RFS bei 38% (n=71)</li> <li>- Nebenwirkungen: Inkontinenz (Grad 3) bei 7%, BlasenhalSRTrikturen bei 17%, Rektalfisteln bei 6% (Followup 14,8Mon.)</li> </ul>	k.A:	<p>- Gelet A, et al. Urology 2004</p> <p>- Kadoch C, et al. Oncologist 2005</p> <p>- Master VA, et</p>

Studien- typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur- belege
				<u>weitere experimentelle Therapieansätze:</u> - ferromagnetische Thermoablation (ferromagnetic thermal ablation) - interstitielle Hyperthermie (interstitial microwave thermal therapy) - werden zurzeit in Studien überprüft		al. J Urol 2004 - McCann C, et al. Phys Med Biol 2003

### 8.2.3. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
1. PSA-Rezidiv nach RPE										
Freedland, 2005 [501]	retrospektive Fallserie-Kohortenstudie	Gesamtkohorte: (n=5.096) mit RPE bei PCa (1982-2000), Studienpopulation (n=379)	Alter bei OP: 59,7J±6,2J, PSA vor OP: 14,4ng/ml±15,0, GS (Biopsie): 2-6=47% 7=39% 8-10=14%  Tumorstadium: T1b=2% T1c=19% T2a=34% T2b=32% T2c=8% T3=5% GS (OP):	keine Intervention, sondern Erhebung PCa-Mortalität (siehe Outcome) stratifiziert nach Einflussfaktoren	-	im Mittel =10,3J (SD 4,7J)  Median 10J  Range 1-20J	PCa-spezifische Mortalität stratifiziert nach  1. PSA-DT, 2. GS (OP), 3. RFS	- bei PSA-Rezidiv mittlere Überlebenszeit der gesamten Kohorte (16J) nicht erreicht  <u>Gruppierung nach univariater Explorationsanalyse:</u>  1. PSA-DT (<3,0 vs. 3,0-8,9 vs. 9,0-14,9 vs. ≥15,0 Monate)  2. GS (≤7 vs. 8-10)  3. RFS (≤3 vs. >3J)  <u>multivariat signifikante Prediktoren für PCa-spezifische Mortalität:</u>  - PSA-DT<3,0Mon. (HR 27,48; 95% CI 10,66-70,85; p<0,001)  - PSA-DT 3,0-8,9Mon. (HR 8,76; 95% CI 3,74-20,5; p<0,001)  - RFS ≤3J (HR 3,53; 95% CI 1,59-7,84; p=0,002)  - GS (OP)≥8 (HR 2,26; 95% CI 1,35-3,77; p=0,002)  <u>Tabelle zur Schätzung des DSS (aus PSA-DT, GS (OP), RFS) nach PSA-Rezidiv</u>	<u>Fazit der Autoren:</u>  - klinische Parameter (PSA-DT, GS (OP), RFS (biochemical)) ermöglichen Risikostratifizierung und PCa-spezifischer Sterblichkeit für Pat. mit PSA-Rezidiv nach RPE  - nützlich zur Identifikation von Hochrisikopatienten.,  - frühzeitig entsprechend aggressive Therapien	2-3



Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
			2-6=14% 7=51% 8-10=34% SM+ 47%, ECE 89% SVI 38% regionäre Lk.-Metastasen 33%					- Beispiel: 5J-DSS für Pat. mit PSA-DT<3Mon., RFD≥3J, GS 8-10 ohne frühe Hormontherapie bei 50%  - für ähnlichen Pat. aber mit PSA-DT 3-8,9Mon. bei 78%	beginnen  -Überleben bei geringem Risiko kann ausgedehnt werden	
Goluboff, 2001 [502]	RCT (03-10/1998)	Interventionsgruppe (n=47)	Mittlerer GS 6,6 PSA 2,18±1,95, Median 1,75  mittlere PSA-DT 8,12 Mon.  Metastasierungsrisiko:  gering (n=17)  mittel (n=14)  hoch (n=8)  nicht klassifizierbar	250mg Exisulind = Aptosyn (2x tgl. p.o.)	Placebo	12 Monate	PSA, PSA-DT, PSA progression-free survival	<u>Gesamtgruppenvergleich:</u>  - Exisulind verringerte, verglichen mit Placebo, PSA-Zunahme statistisch signifikant (p=0.017)  - mittlere PSA-DT unter Exisulind verlängert von 8,12 auf 29,75 Mon., unter Placebo verkürzt von 7,34 auf 4,49 Mon.  - unter Exisulind 22% Progression, unter Placebo 67% Progressio  <u>Subgruppenvergleich:</u>  - Resultate auch statistisch sign. bei hohem Risiko für Metastasierung (p=0.0003)	<u>Fazit der Autoren:</u>  - Exisulind hemmte Zunahme PSA (gesamt)  - dehnte PSA-Verdopplungszeit aus  - Exisulind verlängert	

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			(n=6)					- mittlere PSA-DT bei Hochrisikopatienten unter Exisulind verlängert (2,12 Mon. Zunahme) verglichen mit Kontrollgruppe (3,37 Monate Abnahme, p=0,048)  - Exisulind gut vertragen	potenziell Zeit vom PSA-Rezidiv bis zur Notwendigkeit der Androgen-deprivation  <u>Bemerkung ÄZQ:</u>  - unterpowert,  - Subgruppen-analysen mit sehr kleinen Zahlen	
		Kontroll-gruppe (n=49)	Mittlerer GS 6,5 PSA 2,71±2,70, Median 1,70  mittlere PSA-DT 7,34 Mon.  Metastasierungs-risiko:  gering (n=16)  mittel (n=21)  hoch (n=6)  nicht klassifizierbar (n=4)		Placebo					
Jereczek-Fossa, 2009 [503]	Kohortenstudie, nicht klar, ob prospektiv	n=431	med. Alter 66J  med. Prä-OP PSA-Wert: 9,4ng/ml	postoperative perkutane Strahlentherapie innerhalb	perkutane Salvage Strahlentherapie	48 Mo	Toxizitäten  krankheitsfr eies Überleben(	postop. ST SRT  akute Darmtox 1+2 44,2% 42,2%	unklar, wie viele nach OP einen PSA-Wert im Nullbereich	2+

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)																					
			Med: Gleason-Score: 7	<6 Mo nach RPE 70Gy	70Gy		biochemisch und klinisch) multivariate Analyse von Prognosefaktoren	<table border="0"> <tr> <td>Grad 3</td> <td>0,8%</td> <td>1,2%</td> </tr> <tr> <td>Akute Blasentox 1+2</td> <td>51,2%</td> <td>37,6%</td> </tr> <tr> <td>Grad 3</td> <td>2,3%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>späte Darmtox1+2</td> <td>14,7%</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>Grad 3</td> <td>0,8%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>späte Blasentox1+2</td> <td>28,3%</td> <td>19,3%</td> </tr> <tr> <td>Grad 3</td> <td>3,7%</td> <td>0,6%</td> </tr> </table> <p>Grad 4 nur bei postop ST späte Blasentox. - sign. mehr späte Blasentox. Nach postop. STrahlentherapie</p> <p>FFS 79,8% 60,5% (Failure free Survival) p&lt;0,0001</p> <p>Prognostische Faktoren für kürzeres FFS: PSA-Wert vor RT &gt; =,2ng/ml p&lt;0,0001 GI-Score <math>\geq 6</math> p&lt;0,025 präop Androgendepr. p=0,002</p>	Grad 3	0,8%	1,2%	Akute Blasentox 1+2	51,2%	37,6%	Grad 3	2,3%	0%	späte Darmtox1+2	14,7%	15%	Grad 3	0,8%	0%	späte Blasentox1+2	28,3%	19,3%	Grad 3	3,7%	0,6%	erreichten	
Grad 3	0,8%	1,2%																													
Akute Blasentox 1+2	51,2%	37,6%																													
Grad 3	2,3%	0%																													
späte Darmtox1+2	14,7%	15%																													
Grad 3	0,8%	0%																													
späte Blasentox1+2	28,3%	19,3%																													
Grad 3	3,7%	0,6%																													
Loeb, 2008	retrospektive Kohortenstudie	Gesamtkohorte	Mittleres Alter 62J (Range 36–79)	keine Intervention,	-	67 Monate (Range	7-J-RFS (biochemical),	<u>SRT:</u> - Median PSA bei Indikation 0,7ng/ml	<u>Fazit der Autoren:</u>	2-3																					

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[504]	Studie	(n>4.000) mit RPE bei PCa (1983-2005), davon n=1.060 mit SM+/ECE o. SVI o. beidem, davon n=859 ohne ART (Studien-population)	Median PSA (vor RPE) 6,6 ng/ml (Range 0,2-75,9) Median GS (Biopsie) 6 (Range 2-10) T1 45%, T2 52%, T3 3% RPE pathology SM+/ECE 81%, SVI 19%, GS (nach OP) ≤6 49%, 7 38%, 8-10 13% D'Amico low risk group (PSA 10ng/ml, GS <7, ≤T2a): 37% D'Amico medium risk group (PSA 10,1-20ng/ml, GS 7, or T2b/T2c): 49% D'Amico high risk group (PSA >20ng/ml, GS >7,	Outcome-Beobachtung und Stratifizierung nach verschiedenen Risikofaktoren		0-233) nach RPE	CSS, OS bei SRT Anteil über 5J. nicht nachweisbares PSA,	(Range: 0,2-13,6) - mittlere Dosis 63,00 Gy <u>SRT-Indikation bei PSA&lt;1ng/ml vs. PSA&gt;1ng/ml:</u> - nicht nachweisbares PSA für 5 Jahre nach SRT 58% bzw. 29% - Metastasierung 0% bzw. 11%, p=0,003 - Mortalitätsrate 0% vs. 4%, p=0,10 <u>SM+/ECE:</u> - 7-J-RFS (bio-chemical): 62% - CSS: 98% - OS: 93% - nicht nachweisbares PSA für 5 Jahre nach SRT 56% - Langzeitraten für nicht nachweisbares PSA nach mit SRT 83% <u>SVI:</u> - 7-J-RFS (bio-chemical): 32% - CSS: 87%	- nach RPE ist SRT bei PSA-Rezidiv wirkungsvolle Strategie für Patienten mit SM+ = pos. Schnittränder, /ECE 0 extracapsular extension - für einige Patienten mit SVI ebenfalls	

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			<p>or <math>\geq</math>T3a): 14%</p> <p>SRT (n=192)</p> <p>Hormontherapie (n=143):</p> <p>SM+/ECE 10%,</p> <p>SVI 42%</p>					<p>- OS: 75%</p> <p>- nicht nachweisbares PSA für 5 Jahre nach SRT 26%</p> <p>- Langzeitraten für nicht nachweisbares PSA nach mit SRT 50%</p> <p><u>Risikovergleich nach GS:</u></p> <p>- PSA-Rezidiv (6,7 vs. 6,3; p&lt;0,0001)</p> <p>- Metastasierung (7,5 vs. 6,4; p=0,0009)</p> <p>- DSM (7,3 vs. 6,5; p=0,01)</p> <p><u>multivariate Analyse der Prediktoren für PSA-Rezidiv:</u></p> <p>- PSA (vor OP): HR 1,03 (95% CI 1,02-1,04; p&lt;0,001)</p> <p>- SVI: HR 2,2 (95% CI 1,7-2,9; p&lt;0,0001)</p> <p>- GS<math>\geq</math>7: HR 1,7 (95% CI 1,3-2,2; p&lt;0,0001)</p>		
Moul 2004 [505]	retro-spektive, multi-center, Kohortenstudie	Gesamtkohorte (n=12.606) mit PCa, davon n=4.976 mit RPE als	<p>Alter (MW 63,7J, Med. 64,3J)</p> <p>T1 38,5%</p> <p>T2 59,3%</p> <p>T 3-4 2,1%</p>	HT nach PSA-Rezidiv (n=355)	keine HT (n=997)	nach RPE: MW 5,2J, Median 4,7J, Range	RFS (klinische Metastasierung), Stratifizierung nach	<p><u>HT-Start:</u></p> <p>- PSA&gt;0,2-2,5ng/ml 16,3%</p> <p>- PSA&gt;2,6-5,0ng/ml 3,5%</p> <p>- PSA &gt;5,1-10,0ng/ml</p>	<p><u>Fazit der Autoren:</u></p> <p>- frühe HT kann bei Hochrisikoat. metastasen-</p>	2-3

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		Primär-therapie (zw. 1988-2002), davon n=1.352 mit postop. PSA >0,2ng/ml und postop. followup >6 Mon. ohne HT (Studien-population )	PSA vor OP (MW 11,1ng/ml, Med. 6,9ng/ml) GS (Biopsie): ≤6 64,3% 7 27,2% 8-10 8,5% GS (nach OP): ≤6 45,8% 7 39,1% 8-10 15,1% ECE 40,8% MS+ 37,5% SVI 11,3% N1 5,5% nicht heilbar (ECE und GS (nach OP)>6 oder SM+ oder SVI): n=644			0,5-13,9J nach PSA-Rezidiv: MW 4,2J, Median 3,7J, Range 0,1-13,0J	bestimmten Prädiktoren	- PSA>10,0ng/ml 3,6% <u>univariate Vergleiche:</u> - signifikante Unterschiede zwischen HT-Start-Gruppen bei PSA (vor OP), GS (Biopsie), GS (OP), ECE, MS+, SVI, PSA-DT <u>univariat signifikante Prädiktoren für Metastasierung:</u> - in Gesamtstudienpopulation: keine heilbare Erkrankung (HR 2,49; 95% CI 1,62-3,83; p<0,0001) - in Gruppe mit PSA-Reziv ≤1J nach Primärtherapie: keine heilbare Erkrankung (HR 2,71; 95% CI 1,4-5,26; p=0,0032) - in Gruppe mit GS>7 o. PSA-DT≤12Mon.: keine HT o. PSA>5 (HR 2,17; 95% CI 1,26-3,74; p=0,005) und keine heilbare Erkrankung (HR 2,32; 95% CI 1,14-4,7; p=0,02) <u>multivariat signifikante Prädiktoren für Metastasierung:</u> - in Gesamtstudienpopulation: keine heilbare Erkrankung (HR 2,55; 95% CI 1,58-4,11; p=0,0001) - in Gruppe mit PSA-Reziv ≤1J nach Primärtherapie: keine heilbare Erkrankung	freies Intervall verlängern  <u>SC:</u> Zuteilung der Hochrisikopatienten durch Überschneidungen der Parameter unklar	

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								(HR 2,73; 95% CI 1,33-5,61; p=0,0061)  - in Gruppe mit GS>7 o. PSA-DT≤12Mon.: keine HT o. PSA>5 (HR 2,12; 95% CI 1,2-3,73; p=0,01) und keine heilbare Erkrankung (HR 2,54; 95% CI 1,14-5,66; p=0,023)		
Trock, 2008 [506]	retro-spektive Kohortenstudie	Gesamtkohorte n=926 (06/1982-08/2004),  davon n=635 mit Rezidivtherapie	Rezidiv nach RPE bei PCa (T1-T2),  <u>Kontrollgruppe:</u> sign. höhere N1-Prävalenz (30% vs. 3-4%; p<0,001)  <u>SRT+HT-Gruppe:</u> sign. kürzeres RFS, kürzere PSA-DT, höheres PSA zu Beginn RT	RT (n=160) oder RT und HT (n=78)	keine Rezidivtherapie (n=397)	Med. 6J nach Rezidiv, 9J nach PCa,	Effekt von RT als Rezidivtherapie, CSS, OS,	- 1J (Median, Range <1-8) zw. Zeit von Rezidiv-Diagnose und Therapiebeginn  - 18% verstorben, davon 22% ohne Rezidivtherapie, 11% SRT, 12% SRT+HT  - sign. unterschiedliches 5/10J-CSS bei drei Gruppenanalyse (no ST 0,88/0,62 vs. SRT 0,96/0,86 vs. SRT+HT 0,96/0,82)  - kein sign. unterschiedliches CSS bei SRT vs. SRT+HT (s.o.)  - sign. Assoziationen zw. CSS und PSA-DT, RFS, GS (OP)≥8, N1, SRT  - SRT mit o. ohne HT stat. sign. assoziiert mit verringertem Todesrisiko (ca. 60%),  - nach Adjustierung (PSA-DT, RFS, Jahr der OP, GS (OP)) SRT mit o. ohne HT stat. sign. assoziiert mit verringertem Todesrisiko (ca. 65%)  - nach RT 3fach erhöhte CSS im Vergleich zu no ST (HR 0,32 [95%-CI 0,19-0,54] p<0,001)	<u>Fazit der Autoren:</u>  - RT innerhalb von 2J nach PSA-Rezidiv bei PSA-DT <6 Monate ist unabhängig von anderen Prognosefaktoren verbunden mit signifikanter Zunahme des CSS  <u>SC:</u>  Einfluss des N1-Überhangs stat. geprüft,	2

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								- zusätzliche HT ohne weitere Zunahme CSS (HR 0,34 [95%-CI 0,17-0,69] p=0,003) - Zunahme CSS durch RT begrenzt auf Pat. mit PSA-DT <6 Monate - auch nach Adjustierung für Stadium und andere prognostische Faktoren - RT >2J nach Rezidiv bringt keinen bedeutenden CSS-Anstieg - RT ohne anschließende PSA-Senkung brachte kein zusätzliches CSS - RT assoziiert mit OS	Zahlen aus Abstract nicht im Text/Tabelle n zu finden	
<b>2. PSA-Rezidiv nach RT</b>										
Heidenreich, 2010 [507]	retrospektive Fallserie	n=55	Pat mit durch Biopsie bestätigtem Rezidiv eines PCa nach EBRT oder Brachytherapie	Salvage Prostatektomie (SRP), +ePNLD	keine Vergleichsintervention, Stratifizierung nach prognostischen Faktoren für ein Lokalrezidiv	23 MO nach SRP  68 MO nach RT	Rezidiv organbegrenzt  LK-Status  Schnittrand  multivariate Analyse von Prädiktoren eines in sano zu operierende	n=40 (72.7%): organbegrenzt PCa n=15 (27.3%) local fortgeschr. PCa n=11 (20%) LK+ n=7 (12.7%) R1 (pos. Schnittrand) Multivariate Analyse : signifikante Prädiktoren eines organbeschränkten Rezidivs mit negativen Schnitträndern: 1. Gleason Score aus der Biopsie vor SRP (		3



Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							n Rezidivs  OP-Daten	p=0.02),  2. <50% positive Stenzen (p=0.001),  3. PSA-Verdopplungszeit >12 mo ( p=0.001),  4. Z.n. LDR ( p=0.001)  Med. OP-Zeit: 120 Min  Mde. Intraop. Blutverlust: 360ml		
Leonardo , 2009 [508]	retrospektiv e Fallserie	n=32	2001-2004 operiert  initial CT1b-CT3a  Mittl. PSA-Wert initial	Salvage-Prostatektomie	-	n.a.	Operationsdaten  PSA-Rezidiv	mittl. Operationszeit: 122 Min  intraop. Blutverlust 550ml  Mittl. Länge des stat. Aufenthalts: 5 Tage  Mittl. Länge der Katheterisierung: 12 Tage  25% mit PSA-Rezidiv (8/32)		3
Tenenholz, 2007 [509]	retrospektive Kohortenstudie	Gesamtkohorte n=635 mit PCa (1989-1999),  davon n=124 mit PSA-Rezidiv nach primärer	GS:  not recorded=0,8%  2-5=34,7%  6-7=32,3%  8-10=32,3%  pretreatment PSA	frühe Androgenablation (PSA ≤15ng/ml o. PSA-DT >7 Mon.)	späte Androgenablation	Median 6,2J	OS, DSS,  Hormonkontrolle (HC)	<u>Pat. ohne Metastasen:</u>  - davon 6 Pat. ohne PSA-Kontrolle nach RT  - zu Beginn der Hormontherapie Median PSA-DT >7Mon. (Range 1->48Mon.)/ Median PSA 13,6ng/ml (Range 1-799ng/ml)  <u>univariante Analyse:</u>  - frühe Androgenablation (PSA ≤15ng/ml o. PSA-DT >7 Mon.) ergab statistisch	<u>Fazit der Autoren:</u>  - Überlebenszeit-nutzen rechtfertigt Gebrauch von Androgenablation bei Pat. mit PSA-	2

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		RT und Hormon-therapie als Rezidivthe rapie (Studien-population )	(ng/ml): <10=26,8% 10-20=17,9% 20,1-30=17,9% >30=37,4%  T-Stadium: T1=14,5% T2=40,3% T3/T4=45,2%  RPE=14,5%  adjuvante Hormontherapie= 4,8%  Metastasen (n=32)					bedeutende Verbesserung in allen primären Outcomes  - <u>multivariate Analyse:</u>  - PSA-DT zu Beginn der HT gleich-bleibendster Prediktor für die outcomes  - PSA-DT (log) Prediktor für OS (HR 5,43; CI 0,058-0,589;p=0,004)  - PSA-DT (log) Prediktor für DSS (HR 29,4; CI 0,005-0,223; p<0,005)  - PSA-DT (log) Prediktor für HC (HR 5,52; CI 0,057-0,581;p=0,004)  - Überleben für Pat. mit Hormonstart bei PSA-DT <5Mon. ähnlich dem der Pat. mit klinischen Metastasen	DT≥7 Monaten	
<b>3. Lebensstiländerungen (ohne Berücksichtigung der Primärtherapie)</b>										
Schröder , 2005 [510]	RCT, cross over	49	PCa, PSA-Anstieg (0,1-10,0ng/ml zu min. 2 Messzeitpun-kten	Nahrungs-ergänzungen (Soja, Isoflavone, Lycopin, Silymarin,	Placebo	10 Wochen im Wechsel mit 4 Wochen	PSA-Anstieg/ PSA-DT	-keine Gruppenunterschiede zu Beginn der Studie  - fünf Teilnehmer lost to Follow-up  - 46 in ITT-Analyse/ 42 in PP-Analyse mit	<u>Fazit der Autoren:</u>  - sojabasierte Nahrungser	1-

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			innerhalb von 3 Monaten), RPE (n=34) o. RT (n=15), Lebenserwartung von min. 12 Monaten, keine Rezidivtherapie in Form von Hormonen, Chemo, RT oder transurethraler Prostataresektion	Antioxidantien als Hauptbestandteile)		wash out		min. 5 PSA-Werten  - PP: bedeutende Abnahme der PSA-Steigung (p=0,03)  - bedeutet 2,6fache Zunahme der PSA-DT (445 bis 1150 Tagen)  - keine behandlungsbasierten Änderungen der Sicherheitsparameter beobachtet	gän-zung kann PSA-Rezidiv nach kurativ intendierter Primärtherapie verzögern  Anmerkung ÄZQ: unterpowert,	
Carmody , 2008 [511]	RCT	36	PCa, abgeschlossene Primärtherapie,  PSA-Rezidiv, innerhalb der letzten 6 Monate keine Rezidivtherapie	11 Ernährungs- und Kochkurse (mit Unterstützung zur bewußten Verhaltensänderung)	normale Versorgung mit Option der Warteliste	3 Mon.	Nahrungsaufnahme, QOL, PSA	- in Interventionsgruppe deutlich geringere Aufnahme gesättigter Fette  - erhöhte Aufnahme Gemüseproteine und gleichzeitig Minderung tierischer Eiweiße (einschließlich Milchprodukte)  - auch erhöhte QOL  - im Vergleich keine bedeutende Änderung der Rate des PSA-Anstiegs  - mittlere-PSA-DT für Interventionsgruppe nach 3 Mon. wesentlich länger	<u>Fazit der Autoren:</u>  - „Prostatadiät“ fördert QOL  - keine Unterschiede im PSA-Anstieg  - jedoch bei PSA-DT	1-

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkun-gen	Evidenz-Niveau (SIGN)
									Anmerkung ÄZQ: unterpowert	
Grainger, 2008 [512]	RCT	41	abgeschlossene Primärtherapie (RPE, RT, Brachy),  PSA-Rezidiv (2 aufeinander-folgende PSA-Anstiege),  20 mit antiandrogener Therapie (unverändert fortlaufend seit 2 Mon. vor und während der Studie),  derzeit keine Chemo, RT, biolog. Therapie, pathologische Nieren-/Leberfunktion,  malabsorptive o.a. metabolische Störungen, die	- 4 Wochen nur Tomatenpro- dukte (min. 25mg Lycopin/Tag)  - Woche 4 bis 8 kombinierte tomatenreich e Diät mit Sojazusätzen	4 Wochen nur Sojaprodukte (40g Sojaproteine/ Tag)  - Woche 4 bis 8 kombinierte tomatenreiche Diät mit Sojazusätzen	8 Wochen, vorher 1 Wo. wash out	VEGF,  Testo- steron,  IGF-I,  PSA,  Carotiniode	- keine Toxizitäten (Grad II bis IV) beobachtet  - mittlere Lycopinaufnahme (Wochen 0 bis 4) Gruppe A 43mg±15mg  - mittlere Sojaproteinaufnahme (Wochen 0 bis 4) Gruppe B 39g±1g  - während Wochen 4 bis 8 jeweils ähnlich geblieben  - Serumlycopinerhöhung von 0,72±0,09µmol/l bis 1,21±0,1µmol/l (p<0,0001) nach 8 Wochen Diät  - Isoflavonausscheidung (Urin) von nicht nachweisbar bis 54,1±5,7µmol/l (p<0,05) nach 8 Wochen Diät  - Serum PSA sank zw. Woche 0 und 8 bei 14/41 Männern (34%)  - Serum VEGF in Gesamtgruppe reduziert von 87 auf 51ng/ml (p<0,05)	- exzellente Compliance  - positive Lebenskraft aus pflanzlichen Wirkstoffen	1-

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
			spezielle Diätänderungen erfordern, in Anamnese							

## 8.3. Thema Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms

### 8.3.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
ASCO 2004 und 2007 [513; 514]	<p><i>What are the standard initial treatment options?</i></p> <p>Bilateral orchiectomy or medical castration with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists are the recommended initial treatments for metastatic prostate cancer. A full discussion between practitioner and patient should occur to determine which is best for the patient. Diethylstilbestrol should not be considered as a standard first-line treatment option and currently is no longer commercially available in North America.</p>			Robinson 1995, Byar 1973, Byar 1988, VACURG 1967
ASCO 2004 und 2007 [513; 514]	<p><i>Are Antiandrogens As Effective As Other Castration Therapies?</i></p> <p>Nonsteroidal antiandrogen (NSAA) monotherapy may be discussed as an alternative, but steroidal antiandrogen (AA) monotherapy should not be offered.</p>			Seidenfeld 2000
ASCO 2004 und 2007 [513; 514]	<p><i>Is Combined Androgen Blockade Better Than Castration Alone?</i></p> <p>Combined androgen blockade (CAB) should be considered.</p>			Akaza 2004, Klotz 2004, Samson 2002, Schmitt 2001, PCTCG 2000, Eisenberger 1998, Bayoumi 2000
ASCO 2004 und 2007 [513; 514]	<p><i>Does Early ADT Improve Outcomes Over Deferred Therapy?</i></p> <p>For patients with metastatic or progressive prostate cancer, there is a moderate decrease (17%) in relative risk (RR) for prostate cancer-specific mortality, a moderate increase (15%) in RR for non-prostate cancer-specific mortality, and no overall survival advantage for immediate institution of ADT versus waiting until symptom onset for patients. Therefore, the Panel cannot make a strong recommendation for the early use of ADT. PSA kinetics and other metrics allow the identification of populations at high risk for prostate cancer-specific and overall mortality. Further studies must be completed to assess</p>			Wilt 2003, McLeod 2005, Schroder 2004, Studer 2004, Kirk 2004, Studer 2006, Messing 1999,

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
	whether patients with adverse prognostic factors gain a survival advantage from immediate ADT. If a patient decides to wait until symptoms for ADT, he should have regular visits for monitoring. For patients with recurrent disease, clinical trials should be considered if available.			Byar 1988, Bayoumi 2000, Byar 1973, Wirth 2001, Borkowski 2003, Jordan 1977, MRC 2000
ASCO 2004 und 2007 [513; 514]	<i>What Is the Role of Intermittent Androgen Blockade?</i> <i>2007 recommendation.</i> Currently, data are insufficient to support the use of intermittent androgen blockade outside of clinical trials.			de Leval 2002
NICE 2008 [32]	Healthcare professionals should offer bilateral orchidectomy to all men with metastatic prostate cancer as an alternative to continuous LHRHa therapy.  Combined androgen blockade is not recommended as a first-line treatment for men with metastatic prostate cancer.  For men with metastatic prostate cancer who are willing to accept the adverse impact on overall survival and gynaecomastia in the hope of retaining sexual function, antiandrogen monotherapy with bicalutamide (150 mg) <sup>1</sup> is appropriate. Healthcare professionals should begin androgen withdrawal and stop bicalutamide treatment in men with metastatic prostate cancer who are taking bicalutamide monotherapy and who do not maintain satisfactory sexual function.  Intermittent androgen withdrawal may be offered to men with metastatic prostate cancer providing they are informed that there is no long-term evidence of its effectiveness.		-	-
EAU 2007 [1]	1. In advanced CaP, ADT delays progression, prevents potentially catastrophic complications and effectively palliates symptoms, but does not prolong survival (level of evidence: 1b)  2. In advanced CaP, all forms of castration as monotherapy (orchidectomy, LHRH and DES) have equivalent therapeutic efficacy		-	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
	<p>(level of evidence: 1b)</p> <p>3. Non-steroidal antiandrogen monotherapy (e.g. bicalutamide) is an effective alternative to castration in patients with locally advanced disease (level of evidence: 1b)</p> <p>4. In advanced CaP, the addition of a non-steroidal antiandrogen to castration (CAB) results in a small advantage in OS over castration alone but is associated with increased adverse events, reduced QoL and high costs (level of evidence: 1a)</p> <p>5. Intermittent and 'minimal' ADT should still be regarded as experimental therapies (level of evidence: 3)</p> <p>6. In advanced CaP, immediate (given at diagnosis) androgen suppression significantly reduces disease progression and complication rate due to progression itself compared to deferred (delivered at symptomatic progression) androgen deprivation (level of evidence: 1b)</p> <p>7. Bilateral orchiectomy may be the most cost-effective form of ADT, especially if initiated after occurrence of symptoms from metastatic disease (level of evidence: 3).</p>			
<p>Dutch Urological Association 2007 [71]</p>	<p><u>Hormone therapy</u></p> <p>Hormone therapy is the treatment of choice for patients with metastatic prostate cancer. The preferred methods are bilateral orchiectomy, LHRH analogue, or parenteral oestrogen. Maximal androgen blockade is not recommended as first-line therapy.</p> <p><u>Optimal timing of hormone therapy</u></p> <p>The time to start hormone therapy is determined on an individual basis.</p> <p><u>Optimal schedule of hormone therapy:</u></p> <p>Intermittent hormone therapy for patients with metastatic prostate cancer is an experimental approach that is preferably given in the context of a clinical trial only.</p>		-	



### 8.3.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 3. Auflage 2016

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung	LoE
<b>Thema: frühe Hormon-Chemotherapie (Übersichtsarbeiten)</b>				
Vale CL. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17(2):243-56.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Syst. Review &amp; Meta-Analyse von 3 RCT</li> <li>· bis 30/09/2015 (Autoren sind auch Autoren der STAMPEDE-Studie, daher auch Zugang zu den Rohdaten vor Publikation im März 2016)</li> <li>· RCT zum Vergleich Standardtherapie allein oder mit Docetaxel oder mit Zoledronsäure für hormonsensitives, metastasiertes PCa oder high risk lokal bergenztes PCa</li> <li>· Endpunkte: Overall-Survival, Failure-free Survival (adverse Events nicht analysiert)</li> </ul> <p><b>Ab hier nur Daten für relevante Fragestellung: Docetaxel für metastasiertes, hormonsensitives PCa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Body of Evidence: 3 RCT mit insgesamt 3206 eingeschlossenen Männern, davon Daten für 2992 Männer und 1271 Todesfällen (GETUG15; CHAARTED, STAMPEDE);</li> <li>· Herkunft: UK, Schweiz; Frankreich, Belgien, US</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· mäßige Heterogenität der Studien (für OS: <math>I^2=37,5\%</math>);K geringe heterogenität für failure free survival</li> <li>· Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>o OS (primärer Endpunkt) Addition of Docetaxel improved OS (HR 0,77, 95%CI 0,68 - 0,87, <math>p&lt;0,0001</math>); entspricht einer absoluten Lebensverlängerung um 9 Monate im Vergleich zu Standardbehandlung (nur ADT)</li> <li>o Failure-free Survival (FFS): Addition of Docetaxel improved FFS (HR 0,64, 95%CI 0,58 - 0,70, <math>p&lt;0,0001</math>), entspricht einer absoluten Reduktion um 16% von 80 Failure auf 64% Failure unter early Docetaxel nach median 4 Jahren</li> <li>o Sicherheit nicht analysiert, nur folgende allgemeine Hinweise: insgesamt 16 Todesfälle durch Docetaxel-Therapie registriert; Anzahl der berichteten Grad 3-4 Toxizität war höher in Docetaxelgruppe, v.a. Neutropenie.</li> <li>· Kein Hinweis darauf, dass nur sehr fitte, eher junge Männer eingeschlossen wurden (Alter CHAARTED: median 64; GETUG15: median 63,5; STAMPEDE median 65; ECOG bzw WHO-Status überwiegend 0)</li> </ul> </li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Protokoll für Review vorhanden - ja</li> <li>2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - nein</li> <li>3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz ja,</li> <li>4 Bericht über Ausschlüsse - ja</li> <li>5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien nein</li> <li>6 Details der eingeschlossenen Studien - ja</li> <li>7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja (eingeschränkt)</li> <li>8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja (eingeschränkt)</li> <li>9 Wenn gepoolte Analyse: Heterogenität erhoben? Sensitivitätstests- ja</li> <li>10 Publication bias berichtet (funnel plot) - nein</li> <li>11 Col/funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein</li> </ol> <p>--&gt; AMSTAR-Score 7/11 mittlere methodische Qualität des Reviews, Limitation v.a. nicht adressieren der Studien-Limitationen</p>	1+

Quelle	Population	Populationen - detailliert	Intervention	Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Bewertung AMSTAR	LoE
<b>Thema: intermittierende Androgendeprivation</b>								
Magnan S. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2015;1(9):1261-9.	patients with prostate cancer (any stage) n=6856 patients from 15 trials	2x locally advanced, metastatic, or BCR;  2x locally advanced or metastatic;  2x BCR (after ?);  6x metastatic;  1x not reported	intermittent vs continuous androgen deprivation therapy ADT (any regimen) (detailed in Table 1)	search of Cochrane CENTRAL, Medline, Embase, and Web of Science; abstracts and conference proceedings in BiosisPreviews; ongoing trials at clinicaltrials.gov and controlled-trials.com; gray-literature sources: National Technical Information Service (NTIS), OpenSIGLE, and Google Scholar; references from published guidelines, narrative and systematic reviews identified in the systematic search  - searches from inception of databases through March 2014 - search for randomized clinical trials	22 articles from 15 RCTs (6856 pat.s) published between 2000 and 2013  primary outcomes: overall survival, quality of life secondary outcomes: cancer-specific survival, progression-free survival (biochemical and/or clinical) [time to castration resistance, skeletal-related events, drug-related adverse effects]  noninferiority analysis for primary outcome overall survival: absolute difference of 5% at median survival was considered as clinically relevant (difference equivalent to an upper boundary of the HR for death of less than	overall survival: no significant difference between intermittent and continuous therapy HR for death 1.02 (95%CI, 0.93-1.11; I2 = 23%) (based on pooled results of 8 trials, 5352 pat.s)  quality of life: disparity of instruments used and unavailability of quantitative data did not allow meta-analysis  cancer-specific survival: no significant difference between intermittent and continuous therapy HR for death 1.02 (95%CI, 0.87-1.19; I2 = 14%) (based on pooled results of 5 trials, 3613 pat.s)  progression-free survival: no significant difference between intermittent and	1 Protokoll/Suchstrategie/Fragestellung vorhanden - <b>ja</b> 2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - <b>ja</b> 3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - <b>ja</b> 4 graue Literatur - <b>ja</b> 5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - <b>nein</b> 6 Details der eingeschlossenen Studien - <b>nein</b> 7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - <b>ja</b> 8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - <b>ja</b> 9 Heterogenität erhoben? - <b>ja</b> 10 Publication bias berichtet (funnel plot/verbal) - <b>ja</b> 11 CoI/funding für Review UND für alle Studien berichtet - <b>nein</b>	1(+)

Quelle	Population	Populationen - detailliert	Intervention	Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Bewertung AMSTAR	LoE
					1.15) [all but 1 study had an unclear or high risk of bias]	continuous ADT - HR for progression 0.96 (95% CI, 0.76-1.21; I2 = 75%) (based on pooled results for time to progression: 5 trials, 3523 pat.s) / HR for progression 0.94 (95% CI, 0.84-1.05; I2 = 0%) (based on pooled results for progression-free survival: 4 trials, 1774 pat.s)	--> AMSTAR-Score 8-9/11	
Niraula S. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. J Clin Oncol 2013;31(16):2029-36.	patients with rising PSA after radical treatment for localized disease, advanced, or metastatic disease n=5508 pat.s from 9 trials	1x locally advanced, metastatic, or BCR after RP; 4x locally advanced or metastatic; 1x BCR after RP; 1x BCR after RT; 2x metastatic	intermittent vs continuous androgen deprivation therapy ADT (GnRH agonist + / - concurr. peripheral antiandrogen; pat.s with PSA decline to <4ng/mL after initial ADT randomized to IAD or CAD)	search of Medline, Embase, Cochrane library; references provided in review articles and proceedings of major oncology / genitourinary conferences - searches from inception of databases through September 2012 - search for randomized controlled trials comparing IAD and CAD if reporting overall survival or biochemical / radiologic time to disease progression	Nine RCTs (5508 patients) published between 2002 and 2013  outcomes: overall survival, time to progression, cancer-specific survival, quality of life, adverse events	overall survival: not significantly different between IAD and CAD. HR 1.02 (95% CI 0.93-1.11, I2 10%) (based on pooled HRs from 4 studies, 4,101 pat.s)  time to progression: not significantly different between IAD and CAD. HR 0.96 (95% CI 0.76-1.20, I2 74%) (based on pooled HRs from 3 studies, 2,596 pat.s)  cancer-specific survival: not significantly different between IAD	1 Protokoll/Suchstrategie/ Fragestellung vorhanden - ? 2 Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - <b>ja</b> 3 Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - <b>ja</b> 4 graue Literatur - <b>nein</b> 5 Vollständige Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien - <b>nein</b> 6 Details der eingeschlossenen Studien - <b>ja</b> 7 Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - <b>ja</b> 8 In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - <b>ja</b>	1(+)

Quelle	Population	Populationen - detailliert	Intervention	Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse	Methodische Bewertung AMSTAR	LoE
						<p>and CAD. HR 0.98 (95% CI 0.85-1.38, I2 62%) (based on pooled HRs from 3 studies, 2,566 pat.s) more PCa-specific deaths in IAD groups while more non-cancer related deaths in CAD groups</p> <p>quality of life: better scores in favor of IAD in some domains of QoL and less treatment-related AEs in 6/9 studies, significant superiority of overall QoL in 1 study</p>	<p>9 Heterogenität erhoben? - <b>ja</b> 10 Publication bias berichtet (funnel plot/verbal) - <b>ja</b> 11 Col/funding für Review UND für alle Studien berichtet - <b>nein</b></p> <p>--&gt; AMSTAR-Score 7-8/11</p>	

### 8.3.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Autoren, Jahr	Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Welche Outcomes?	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
Boustead 2007 [484]	Syst. Review/ Meta-analyse	7 RCTs aus systematischer Suche in CENTRAL, BIOS, DARE, EMBASE, MEDLINE bis Juli 2006	Sofortige vs verzögerte HT bei „Standard treatment“ (RPE, RT, WW) bei lokal fortgeschrittenem nichtmetastasiertem PCa	Sterblichkeit (overall mortality), PCSM, OP, LP, DP	Subgruppen-Analyse für WW-Patienten: RR für Sterblichkeit geringer bei sofortiger vs. verzögerter HT: 0,88 (95%CI 0,81-0,96)  Keine Subgruppen-Analysen für übrige Outcome-Parameter	Subgruppen-Analyse nicht graphisch dargestellt; MRC- und Studer-Studie (s.u.) mit eingeschlossen	1+	23-30
Conti 2007 [485]	Syst. Review/ Meta-analyse	5 RCTs aus systematischer Suche in CENTRAL (Cochrane) 2002-2006, MEDLINE 1966-2006, EMBASE 1980-2006, LILACS 1982-2006	Intermittierende (IAS) vs. kontinuierliche Androgen-Suppression (CAS)	Nebenwirkungen, einziges Effekt-Outcome: FBP in nur einer Studie	Meta-analyse auf Grund uneinheitlicher Outcomes nicht möglich  FBP ohne signifikante Unterschiede zwischen IAS und CAS  Impotenzraten signifikant geringer bei IAS als bei CAS  Übrige Nebenwirkungen ohne signifikante Unterschiede: gastrointestinal, Hitzewallungen, Sehstörungen, Leberenzymveränderung, Gynäkomastie, Anämie, Alkoholintoleranz	Kurzes Follow-up der Studien, geringe Fallzahl, kaum Effekt-Outcomes; Fazit der Autoren: „In the light of currently available information on impotence, IAS may have slightly fewer outcomes for side effects than CAS and has lower treatment costs...“	1+	Calais 2002, de Leval 2002, EAU TULP 2002, Hering 2000, Yamanaka 2005
PCTCG	Syst. Review/	27 RCTs aus systematischer Suche,	MAB vs AS bei Pat. mit M1	Sterblichkeit (all cause)	alle Patientengruppen:	Suchstrategie sehr	1+	10-35

Autoren, Jahr	Studien-typ	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Be-handlungen wurden geprüft	Welche Out-comes?	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
2000 [487]	Meta-analyse	8.275 Patienten	(88%) und T3/4 MO („locally advanced“)	mortality)	<p>Unterschied im 5-J-Überleben von 25,4% (MAB) vs. 23,6% (AS) (n.s.)</p> <p>Trend für höhere Tox in MAB- vs AS-Gruppe (n.s.)</p> <p>Subgruppen Nilutamide+Flutamide zusammen analysiert: Unterschied im 5-J-Überleben von 27,6% (MAB) vs 24,7% (AS) (p=0,005)</p> <p>Subgruppen Cyproteron allein analysiert: Unterschied im 5-J-Überleben von 15,4% (MAB) vs 18,1% (AS) (p=0,04)</p> <p>Subgruppen-Analyse Orchiektomie vs. medikamentöse Blockade: kein Unterschied</p> <p>Subgruppen-Analyse für alle M0-Patienten: ebenfalls kein signifikanter Unterschied in Sterblichkeit</p>	spärlich		
Wilt 2001 [488]	Syst. Review/ Meta-analyse	4 RCTs (2.167 Pat) aus systemat. Suche in MEDLINE, EMBASE, CancerLit, Cochrane u.a. von 1966 bis August 2001	Frühe vs. verzögerte AS bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten PCas	OS, PCSS, PFS	<p>10-Jahres-OS signifikant besser für frühe Therapie, 1-, 2-, 5-Jahres OS etwas besser für frühe Therapie, aber nicht signifikant</p> <p>PCSS etwas besser für frühe Therapie, aber nicht signifikant</p> <p>PFS in allen Studien besser für frühe Therapie, aber kein Daten-Pooling möglich auf Grund variierender Definitionen von PFS</p>	Sowohl Patienten mit lokal fortgeschrittenem als auch metastasiertem PCa, keine Subgruppen-Analysen	1++	Messing 1999, MRC 1997, Jordan 1977, Byar 1973

### 8.3.4. Primärliteratur für 5. Auflage 2018

Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
n = 1199 pat.s - abiraterone group: 597 - placebo group: 602  study duration Feb2013- Dec2014  median follow- up 30.4mo	ADT + abiraterone acetate (1000 mg /d) and prednisone (5 mg/d) or ADT + placebos  median tx with abiraterone: 24mo (placebo: 14mo)	randomized, blinded trial inclusion criteria: newly ( $\leq 3$ mo) diagnosed, metastatic, castration-sensitive PCa (with at least 2 of 3 risk factors: GSC $\geq 8$ , $\geq 3$ bone lesions, visceral metastasis) ECOG performance-status 0-2  exclusion criteria: previous chemotherapy, radiation therapy, or surgery for metastatic PCa, exception: 3mo or less of ADT  stratification according to the presence or absence of measurable visceral disease and ECOG score (0 or 1 vs. 2)  primary efficacy end points: overall survival and radiographic progression-free survival	3-y overall survival rate: abiraterone group 66% vs placebo 49%; relative risk of death 38% lower in the abiraterone group than in the placebo group (HR=0.62; 95%CI 0.51-0.76; p<0.001) - prespecified subgroup analyses: treatment effect favorable in most - n.s. in $\geq 75$ y, GSC <8, Asia, West Europe, rest of world (effect significant in East Europe)  radiographic progression-free survival: abiraterone group 33.0mo vs placebo group 14.8mo (239 events vs. 354 events); relative risk of radiographic progression or death 53% lower in the abiraterone group than in the placebo group (HR=0.47; 95%CI 0.39-0.55; p<0.001) - prespecified subgroup analyses: treatment effect favorable in most - n.s. in GSC <8, rest of world  secondary endpoints: superiority of abiraterone shown for all (time to pain progression, time to PSA progression, time to next symptomatic skeletal event, time to chemotherapy, time to subsequent PCa therapy; pat. with PSA response)  safety: grade 3 or 4 events reported in 63% of abiraterone group vs 48% of placebo group AEs leading to treatment discontinuation: 12% vs 10% AEs leading to dose modification or interruption: 32% vs 17% grade 3 mineralocorticoid-related toxic effects more frequent in abiraterone group (hypertension 20% vs 10%, hypokalemia 10% vs 1%)	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - (ja - s.Protokoll) Details der Verblindung beschrieben? - nein Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - ja Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (sponsoring, trial conduct, analyses etc by manufacturer)	1+
n = 1917 pat.s - combination	standard-of- care (long-term	randomized, open-label trial inclusion criteria:	3-y overall survival rate: combination tx 83% vs 76% ADT- alone; HR=0.63 (95%CI 0.52-0.76; p<0.001)	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - n.a.	1+

Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
therapy: 960 - ADT alone: 957  study duration Nov2011- Jan2014  median follow- up 40mo	ADT) + abiraterone (1000 mg /d) and prednisone (5 mg/d) (or without)  treatment intended for 2y or until progression	newly diagnosed PCa; metastatic, node-positive, or high-risk locally advanced (with at least 2 of: stage T3 or T4, GSC 8-10, PSA≥40), or disease previously treated with RP or RT now relapsing with high-risk features  stratification according to randomizing center, age, the presence of metastases, planned use of RT, nodal involvement, WHO performance status, type of ADT, and regular long-term use of aspirin or NSAIDs  primary outcome: overall survival; intermediate primary outcome: FFS	- preplanned subgroup analyses: treatment effect significant for metastatic disease, GSC≥8, age <70y, no use of NSAID, no planned RT [small subgroups for recurrent disease]  3-y failure-free survival rate: combination tx 75% vs 45% ADT-alone; HR=0.29 (95%CI 0.25-0.34; p<0.001); mean failure-free survival time: 43.9mo vs 30.0mo (in the first 54mo after random.); effect (significant) seen for all subgroups  other efficacy outcome measures: significant differences for progression-free survival (80% vs 62%; HR=0.40), symptomatic skeletal events (88% vs 78%; HR=0.46)  safety: grade 3 or higher adverse events during trial reported in 47% of combination tx group vs 33% of ADT-alone group; 9 of 12 grade5 events in combination tx group  treatment after disease progression: time from relapse to life-prolonging tx for CRPC similar in groups but higher numbers of pat.s with tx after progression in ADT-alone group (82% vs 34%)	Details der Verblindung beschrieben? - n.a. Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - nein Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - nein Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (Janssen: approval of study design, grant funding, drug; further funding from other pharma.)	



### 8.3.5. Primärliteratur für 3. Aktualisierung 2016

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung	LoE
<b>Thema: frühe Hormon-Chemotherapie (Primärliteratur)</b>				
Gravis G. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. Eur Urol 2015.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Studientyp: RCT, multicenter open label, post hoc analyse zu impact of metatstatic burden</li> <li>· ADT + Doce (75mg/m<sup>2</sup> 21d/ 9 cycles) vs. ADT alone</li> <li>· median follow up 83,9 mo</li> <li>· nicht verblindet, unterschiedliche Monitorings,</li> <li>· Population: (n=385; 1:1 Randomisierung ), m &gt;18J; N+ oder M+ (radiologisch bestätigt); Karnowsky &gt;70%; adäquate hämatolog., Leber- &amp; Nierenfunktion</li> <li>· primärer Endpunkt OS, sekundäre Endpunkte radiographic progression, biochemical progression;</li> <li>· 2004 - 2008 (recruitment), follow up</li> <li>· Ort: Frankreich &amp; Belgien</li> <li>· high volume metastases defined as in CHAARTED: visceral Metastases or ≥4 bone lesions with ≥ 1 beyond vertebral bodies and pelvis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Baseline-Patientencharakteristika Age 63,5 Y; ≥ 95% ECOG 0; high volume dis. 47,5 %</li> <li>o Pat. in intervention group younger (63y. vs. 64 y.)</li> <li>· benefit:</li> <li>o OS not significantly different (HR 0.88; 95%CI 0.68 - 1.14, p=0.3)</li> <li>OS +4,9 mo (39.8 vs. 35.1) in patients with high volume disease, not staistically significant (HR: 0.78, 95%CI 0.67 - 1.55; p=0.9)</li> <li>o bPFS significantly longer in intervention group (22.9 mo vs. 12.9 mo, HR 0.67, 95%CI 0.54 - 0.84, p=&lt;0,001), but not for low volume disease</li> <li>o rPFS significantly longer in intervention group (22.9 mo vs. 15.3 mo; HR 0.69,95%CI 0.55 - 0.87, p=0.002</li> <li>· Adverse events not reported (see earlier publication)</li> <li>· authors conclusion: post hoc analyses demonstrated a non-significant 20%reduction in risk of death for high volume disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Randomisierung</li> <li>· Allocation concealment nicht beschrieben</li> <li>· nicht verblindet, unterschiedliche Monitorings (Intervention group engmaschigere Kontrolle)</li> <li>· Patientencharakteristika beschrieben; körperlich sehr fitte Patienten (&gt;95% ECOG 0); Patienten im Interventionsarm etwas jünger</li> <li>· Drop-out beschrieben</li> <li>· Statistische Methoden beschrieben</li> <li>· OS beschrieben (kein Benefit); sekundäre outcomes rPFS und bPFS nicht patientenrelevant; Subgruppenanalyse high volume vs. low volume post hoc</li> <li>· Intention-to-treat-Analyse</li> <li>· Finanzierung durch frz. Ministerium, Unterstützung durch Sanofi-Aventis; Astra-Zeneca-Amgen</li> </ul>	1(+/-)
Gravis G. 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Studientyp: RCT, multicenter open label,</li> <li>· ADT + Doce (75mg/m<sup>2</sup> 21d/ 9 cycles) vs. ADT alone</li> <li>· median follow up 50 mo</li> <li>· nicht verblindet, unterschiedliche Monitorings,</li> <li>· Population: (n=385; 1:1 Randomisierung ), m &gt;18J; N+ oder M+ (radiologisch bestätigt); Karnowsky &gt;70%; adäquate hämatolog.,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Baseline-Pat.charakteristika ausgewogen Age 63,5 Y; ≥ 95% ECOG 0;</li> <li>o Pat. in intervention group younger (63y. vs. 64 y.), mehr Gleason 8-10 in control group (59% vs. 55%), beides nicht signifikant</li> <li>· benefit:</li> <li>o OS not significantly different (176 deaths =46% per group, HR 1,01, 95%CI 0,75 - 1,36, p=0.955)</li> <li>o bPFS significantly longer in intervention group (22.9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Randomisierung</li> <li>· Allocation concealment nicht beschrieben</li> <li>· nicht verblindet, unterschiedliche Monitorings (Intervention group engmaschigere Kontrolle)</li> <li>· Patientencharakteristika beschrieben; körperlich sehr fitte Patienten (&gt;95% ECOG 0); Patienten im Interventionsarm</li> </ul>	1+

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung	LoE
2013;14(2):149-58.	<p>Leber- &amp; Nierenfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· primärer Endpunkt OS, sekundäre Endpunkte radiographic progression, biochemical progression;</li> <li>· 2004 - 2008 (recruitment),</li> <li>· Ort: Frankreich &amp; Belgien</li> </ul>	<p>mo vs. 12.9 mo, HR 0.67, 95%CI 0.54 - 0.84, p=&lt;0,001)</p> <p>o rPFS significantly longer in intervention group (22.9 mo vs. 15.3 mo; HR 0.69,95%CI 0.55 - 0.87, p=0.002</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Adverse events: grade 3/4: 32% neutropenia; 7% febrile neutropenia; 2% infections with neutropenia; abnormal liver function test 2%; 4 treatment related deaths in intervention Group (2 due to neutropenia)</li> <li>- after amendment: granulocyte colony stimulating factor (5µg/kg/day from day 5-10 after each Doce treatment) rate fell to 15% neutropenia and 6% febrile neutropenia)</li> <li>· QoL Scores significantly lower in intervention group (p=0,005); no differences in mean global and functional scores</li> </ul>	<p>etwas jünger</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Drop-out beschrieben</li> <li>· Statistische Methoden beschrieben</li> <li>· OS beschrieben (kein Benefit); sekundäre outcomes rPFS und bPFS nicht patientenrelevant;</li> <li>· Intention-to-treat-Analyse</li> <li>· Finanzierung durch frz. Ministerium, Unterstützung durch Sanofi-Aventis; Astra-Zeneca-Amgen</li> </ul> <p>relativ kleine Patientenzahl, aber langes follow up und hohe Ereignisrate für primären Endpunkt (46% deaths per intervention group)</p> <p>Kommentar: Design birgt Risk of bias für Effekt in der Interventionsgruppe, da dieser trotz Verzerrungsrisiko nicht signifikant, upgrading der Qualität (analog GRADE)</p>	
Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015;373(8):737-46.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· multicenter RCT</li> <li>· Studiendesign: Randomisierung ADT + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wo, 6 Zyklen + Prednison vs. ADT alone</li> <li>· Follow-up median 28.9 mo</li> <li>· Keine Verblindung, eingangs unterschiedliche Monitorings für intervention arm (alle 3 Wo während Dosisanpassung)</li> <li>· Population: (n=790, 1:1 Randomisierung), m mit PCa Diagnose und radiolog. nachgewiesenen Metastasen ECOG 0-2</li> <li>· primary Endpoint: OS, secondary EP: Time to castration resistant PCa; time to clinical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Baseline characteristics balanced between groups: age median 64, 85% white; 69% ECOG 0; high volume 66% (intervention) vs. 63% (control); 61% Gleason 8-10; PSA median 51 ng/ml; 78% no local therapy</li> <li>· treatment effects: <ul style="list-style-type: none"> <li>o OS: 57,6 mo (intervention group) vs. 44 mo (control), HR 0,61, 95%CI 0,47 - 0,80; p&lt; 0,001);</li> <li>o OS signifikant für high volume metastases: 49,2 mo vs. 32,2 mo (HR 0,60, 95%CI 0,45 - 0,81, p&lt;0,001), nicht signifikant für low volume disease</li> <li>o time to castration-resistant PCa: 20,2 mo vs. 11,7 mo (HR 0,61, 95%CI 0,0,51 - 0,72, p&lt;0,001);</li> <li>o Time to clinical progression 33,2 mo vs. 19,8 mo (HR 0,61, 95%CI 0,50 - 0,75, p=0,001)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Randomisierung</li> <li>· Allocation concealment nicht beschrieben</li> <li>· nicht verblindet; engeres monitoring für interventiongroup während Dosisanpassung</li> <li>· Patientencharakteristika ausbalanciert zwischen den Gruppen, aber größtenteils sehr fitte Patienten</li> <li>· Statistische Methoden beschrieben</li> <li>· relevante Methoden und Definitionen beschrieben, Endpunkte definiert</li> <li>· primärer Endpunkt OS / patientenrelevant/ Fazit auf Basis OS,</li> </ul>	1 (+/-)

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung	LoE
	<p>progression</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>enrollment: 2006 - 2012; interimanalyse: 12/2013</li> <li>USA/ ECOG/ACRIN, Southwest Oncology Group, Alliance for clinical trials in Oncology, NRG oncology</li> <li>high volume metastases: visceral Metastases or <math>\geq 4</math> bone lesions with <math>\geq 1</math> beyond vertebral bodies and pelvis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adverse Events in intervention group: 2% Grad 3/4 allergic reaction; 4% grad 3/4 fatigue; 12,1% neutropenia grad 3/4; 6,1% febrile neutropenia; 2,3% infection with neutropenia; 1,3 % anemia ; 1 sudden death</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ITT-Analyse</li> <li>Interimanalyse</li> <li>Interessenkonflikte nicht beschrieben/ Finanzierung durch NIH, Sponsoring durch Sanofi</li> </ul> <p>Da keine Verblindung, ggf. Bias zugunsten Intervention, kurzes follow up, gesamt-Ereignisraten: 85 Todesfälle interventiongroup vs. 114 Todesfälle control group (Unterschied: 29/790)</p>	
James ND. 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.	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCT, vierarmig, multizentrisch</li> <li>ADT vs. ADT+Zoledronsäure vs. ADT+Docetaxel vs. ADT+Zoledronsäure+Docetaxel; Randomisation 2:1:1:1 (Regime Docetaxel: 6 3-wöchige Zyklen 75mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>Follow-up median 43 mo</li> <li>keine Verblindung</li> <li>Population: n=2962, PCa M+, N+ oder MONO high risk; "fit for chemotherapy", keine kardiovaskulären Ereignisse in der Vorgeschichte</li> <li>Primary Endpoints: OS and failure-free survival</li> <li>secondary: prostate-cancer-specific survival and adverse events</li> <li>Studienzeitraum: 2005 - 2013 (recruitment)</li> <li>UK &amp; Schweiz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baseline-Patientencharakteristika ausgewogen zwischen den Armen:; 62% N+M+; age median 65; 75% WHO performance status 0</li> <li>Effektivität</li> <li>o OS: kein Effekt für Zoledronsäure+ADT (HR 0,94; 95%CI 0,79 - 1,11); Effekt für Docetaxel+ADT (Überleben median 81 mo vs. 71 mo nur ADT; HR 0,78; 95%CI 0,66 - 0,93, p=0,006); (175 Todesfälle, davon 143 PCa); Effekt für Doce+Zol.+ADT (Überleben median 76mo vs. 71 mo nur ADT; HR 0,82; 95%CI 0,69-0,97; p=0,022); (187 Todesfälle, davon 150 PCa)</li> <li>o failure-free-survival: kein Effekt für Zoledronsäure + ADT Effekt für Doce+ADT: 315 Ereignisse; HR 0,61; 95%CI 0,54-0,70 Effekt für Doce+Zoledr.+ADT: 316 Ereignisse; HR 0,62; 95%CI 0,54-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomisierung</li> <li>Allocation concealment beschrieben</li> <li>keine Verblindung, aber gleiches Monitoring für alle Gruppen</li> <li>Patientencharakteristika ausbalanciert zwischen den Gruppen, aber nur sehr fitte Patienten eingeschlossen (WHO performance status 0 &gt; 75%?)</li> <li>Drop-out beschrieben, nicht relevant</li> <li>Statistische Methoden beschrieben</li> <li>Effekt für OS als primären, pat.rel. Endpunkt</li> <li>ITT-Analyse ab Randomisierung?</li> <li>Interessenkonflikte angegeben und massiv vorhanden</li> <li>Finanzierung durch Medical Research Council UK, keine finanzielle Pharmabeteiligung</li> </ul> <p>große Patientenzahl (~ 600 pro Arm, 1.200 für control), mittleres follow-up</p>	1+

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung	LoE
		<p>0,70</p> <p>o pre-planned analysis <b>OS for metastatic disease</b> only:            Doce+ADT: 60 mo vs. 45 mo ADT only; HR 0,76;            95%CI 0,62-0,92;            p=0,005;            Doce+Zole+ADT: 55mo vs.45 ADT only; HR 0,79;            95%CI 0,66-0,96;            p=0,015</p> <p>· Adverse Events Grad 3/4/5:            Doce+ ADT 52% vs. 15% ADT allein            Doce+Zoledr. + ADT 52% vs. 15% ADT allein</p> <p>darunter febrile Neutropenie: 15%            Neutropenie: 12%</p>	(31/2 Jahre), mittlere Ereignisrate	

## 8.3.6. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Iversen 2006 [490]	RCT	1.218	cT1-4 Nx M0; 59,5% T1/2, 40,4% T3/4; „standard care“: 12,7% RPE, 6,4% RT/Brachy, 80,1% WW	Standard care + HT (Bicalutamid e) (607 Pat)	Standard care ohne HT (611 Pat)	Median 7,1 J	HR für Progression (PFS) und Tod (OS), NW	<p>HR für PFS HT vs keine HT:</p> <p>T1-4: 0,65 (signifikant)</p> <p>T1-2: 0,85 (n.s.)</p> <p>T3-4: 0,47 (signifikant)</p> <p>HR für OS HT vs. keine HT:</p> <p>T1-4: 0,91 (n.s.)</p> <p>T1-2: 1,23 (n.s.)</p> <p>T3-4: 0,65 (signifikant)</p> <p>HR für OS HT vs. keine HT in WW-Subgruppe:</p> <p>T1-2: 1,18 (n.s.)</p> <p>T3-4: 0,67 (signifikant)</p> <p>NW Bicalutamide: Brustschmerz (63,6%), Gynäkomastie (58,5%), Impotenz (17,4%), Libidoverminderung (3,8%)</p>	für viele Patienten wurde HT „open label“ unverblindet eingesetzt	1(+)
MRC 1997	RCT	938	cT2-4 „too advanced for curative treatment“	Sofortige HT	Verzögerte	?	TTDDP, TTD overall, TTD	für M0-Patienten:	Spärliche Randomisation	1(-)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[491]			500 M0 (54%), 173 Mx (19%), 261 M1 (28%)	Orchiectomie oder LHRHa (n=469);  M0 n=256)	HT (n=465);  M0 n=244		from prostate cancer	signifikanter Unterschied in TTDDP: höher für sofortige HT  signifikanter Unterschied in TTD overall und TTD prostate cancer: höher für sofortige HT  <u>für alle Patienten (M0+M1):</u>  signifikanter Unterschied TTD overall und TTD prostate cancer: höher für sofortige HT  wenn Mx- und M1-Patienten separat analysiert werden, ergibt sich kein signifikanter Unterschied	sangaben, TURP und Bestrahlung ebenfalls eingeschlossen , Vermischung cT2 und cT3/4; medianes Follow-up nicht angegeben; Ergebnisse in Metaanalyse von Boustead enthalten	
Studer 2006 [466]	RCT	985	cT0-4 N0-2 M0, lokale Therapie abgelehnt oder technisch nicht möglich	Sofortige AD (Buserelin oder Orchiectomie) n=493	verzögerte AD (Buserelin oder Orchiectomie) n=492	7,8 J	OS, prostate-cancer mortality, symptom-free survival	OS significant höher für sofortige HT, wobei PCa-Mortalität und symptomfreies Überleben nicht unterschiedlich waren; OS-Vorteil durch weniger nicht-PCa-assoziierte Todesfälle in der sofort therapierten Gruppe	Methodisch gute Studie; Ergebnisse in Meta-analyse von Boustead enthalten	1++
Tyrrell 2006 [515]	RCT	248	cT3/4M0 oder cTxM1, Alter median zwischen 70 und 72 J	Bicalutamide verschiedene Dosierungen	Orchiectomie	median 5 J	Tolerabilität, Sexualhormonspiegel, HR of death, OS	HR of death Bicalutamide (450/600 mg) vs Orchiectomie 0,88 (95%CI 0,62-1,26, n.s.)  OS ebenfalls ohne signifikante Unterschiede zwischen Bicalutamide (450/600 mg) und	open label, Patienten nur z.T. randomisiert, klinische Endpunkte waren nicht primär	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Orchiektomie	von Interesse	
Usami 2007 [516]	RCT	205	Stadium C/D	LHRH-A plus Bicalutamid e 80 mg	LHRH-A plus Placebo	median 127 Wo (2,4 J)	Time to PSA $\leq 4$ ng/ml, TTF, TDP, OS	<p>Time to PSA <math>\leq 4</math> signifikant kürzer für LHRH-A+ Bicalutamide vs. LHRH-A allein</p> <p>TTF signifikant länger für LHRH-A+ Bicalutamide vs. LHRH-A allein</p> <p>TDP signifikant länger für LHRH-A+ Bicalutamide vs. LHRH-A allein</p> <p>OS ohne signifikanten Unterschied</p>	update von Akaza 2004 (s. ASTRO guideline), kurzes Follow-up, kein Unterschied im OS	1+

## 8.4. Thema Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten PCa

### 8.4.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 2. Aktualisierung 2014

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
Cookson 2013 [517]	- January 1996- February 2013  - English language, peer-reviewed			Meta-analysis conducted but not presented  Systematic literature research conducted in multiple databases  Conflict of Interest reported  Critical appraisal of included studies  Guideline reviewed, reviewer names stated  Panel consisted of medical oncologists and urologists	see column left  "Bemerkungen"
	Guideline statement 4: Asymptomatic or minimally symptomatic (without opioids), no prior docetaxel, mCRPC	Standard		no head-to-head comparison available	



Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	<p>patient (Index patient 2):</p> <p>Clinicians should offer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abiraterone + prednisone or</li> <li>- Docetaxel or</li> </ul> <p>(- Sipuleucel-T)</p>	<p>Grade A (high)</p> <p>Grade B (moderate)</p> <p>(Grade B (moderate))</p>	<p>Ryan et al. NEJM 2013 [9313]</p> <p>Tannock et al. NEJM 2004, Petrylak et al NEJM 2004</p> <p>(Kantoff et al. NEJM 2010)</p>		
	<p>Symptomatic, no prior docetaxel, good performance (ECOG: 0-2), mCRPC patient (Index patient 3):</p> <p>Guideline statement 6: Clinicians should offer docetaxel</p> <p>Guideline statement 7: Clinicians may offer abiraterone acetate + prednisone</p>	<p>Standard, Grade B (moderate)</p> <p>Recommendation, Grade C (low)</p>	<p>Tannock et al. NEJM 2004, Petrylak et al NEJM 2004, Berthold et al. J Clin Oncol 2008</p> <p>Ryan et al. NEJM 2013 [9313]</p>	<p>Abiraterone RCT conducted in asymptomatic /mildly symptomatic patients</p>	
	<p>Symptomatic, no prior docetaxel, poor performance (ECOG: 3-4), mCRPC patient</p>			<p>No RCT in ECOG 3-4 patients</p>	

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	(Index patient 4):  Guideline statement 10: Clinicians may offer abiraterone acetate + prednisone  Guideline statement 12: clinicians may offer docetaxel (..) in selected cases, specifically when the performance status is directly related to the cancer	Recommendation, Grade C (low)  Expert Opinion	Ryan et al. NEJM 2013 [9313]		
	Symptomatic, prior docetaxel, good performance (ECOG: 0-2), mCRPC patient (Index patient 5):  Guideline statement 14: Clinicians should offer <ul style="list-style-type: none"> <li>• abiraterone acetate + prednisone or</li> <li>• cabazitaxel or</li> <li>• enzalutamid (..)</li> </ul> Guideline statement 16: Clinicians may offer retreatment with docetaxel to pts who were benefitting at the time of discontinuation (due to reversible side effects)	Standard  Grade A (high) Grade B (moderate) Grade A (high)  Option, Grade C(low)	de Bono et al. NEJM 2011 [9259] de Bono et al. Lancet 2010 [9064] Scher et al NEJM 2012 [9317]		
	Symptomatic, prior docetaxel, poor performance (ECOG: 3-4),	Expert opinion			

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	mCRPC patient (Index patient 6):  Guideline statement 17: Clinicians should offer palliative care. Alternatively, for selected patients, clinicians may offer abiraterone + prednisone or enzalutamide (..)				
Heidenreich 2013 [26]	20.11 Recommendations on salvage treatment after docetaxel:  - Cabazitaxel is a valid option for management of progressive CRPC following docetaxel therapy.  - Abiraterone and enzalutamide are both valid options for management of progressive CRPC following docetaxel therapy.  - No definitive strategy regarding treatment choice (which drug/which drug family first) can be devised	LE: 1b, Grade: A  LE: 1b, Grade A  LE: 4	De Bono et al. Lancet 2010 [9062]  Scher et al. NEJM 2012 [9317], de Bono et al. NEJM 2011 [9259], Fizazi et al Lancet Onc 2012 [9316]	- Guideline based on systematic literature search  - Extraction of evidence not recorded  - critical appraisal of single studies partly stated  - Conflicts of interest declared  - No external sources of funding have been involved  - details on formal consensus methods can not be found	see column left "Bemerkungen"



Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	<p>advantage in pain relief.</p> <p>- In patients with relapse following first-line docetaxel chemotherapy cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide are regarded as first-choice options for second-line treatment.</p> <p>- Second-line docetaxel can be offered to previously responding docetaxel-treated patients.</p> <p>Otherwise, treatment should be tailored to the individual patient. In case patients are not eligible for cabazitaxel, abiraterone or enzalutamide, docetaxel re-challenge is an option.</p>	<p>Grade A</p> <p>Grade B</p> <p>Grade A</p>			
Climent 2012 [518]	- Docetaxel in a three-weekly schedule (75 mg/m <sup>2</sup> ), plus prednisone (5 mg bid), is considered the standard first-line chemotherapy in metastatic	LE: Ia; Grade A	<p>- Petrylak DP et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. NEJM 2004;</p> <p>- Tannock IF et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone</p>	<p>- No guideline, rather position statement</p> <p>- The development</p>	see column left "Bemerkungen"

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	<p>CRPC</p> <p>- All patients with symptomatic metastatic CRPC should be treated with docetaxel in a three-weekly schedule, plus prednisone</p>	LE: Ia; Grade A	<p>plus prednisone for advanced prostate cancer. NEJM 2004.</p> <p>- Berthold DR et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008.</p> <p>- Berthold DR et al: Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clin Cancer Res 2008;14:2763-7.</p> <p>- Armstrong AJ et al: A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. Clin Cancer Res 2007.</p>	<p>of this consensus was supported by a Grant from Novartis Pharmaceuticals</p> <p>- The authors declare that they do not have any conflicts of interest that could inappropriately influence their work.</p> <p>- Systematic literature search</p> <p>- No information about inclusion and exclusion of studies found in literature search</p> <p>- No information regarding member of panel</p> <p>- Consensus procedure not described</p>	

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
	Treatment with abiraterone should be considered for patients with metastatic CRPC following progression with docetaxel	LE: Ib; Grade A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O'Donnell A et al: Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. Br J Cancer 2004.</li> <li>- Attard G et al: Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. J Clin Oncol 2008.</li> <li>- Reid AH et al: Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. J Clin Oncol 2010.</li> <li>- Danila DC et al: Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2010.</li> <li>- de Bono JS et al. ESMO 2010 late-breaking abstracts - abiraterone acetate (AA) plus low dose prednisone (P) improves overall survival (OS) in patients (PTS) with metastasis castration-resistant prostate cancer (MCRPC) who have progressed after docetaxel-based chemotherapy (CHEMO): results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo-controlled phase III study. Ann Oncol 2010. (Abstract)</li> </ul>	- based on Abstract /congress presentation of COU-AA-301	
	Cabazitaxel should be considered for the treatment of patients with metastatic CRPC with progressive disease after docetaxel-based treatment	LE: Ib; Grade A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bissery M-C et al: Preclinical evaluation of XRP9881A, a new taxoid. In: AACR meeting abstracts. 2004.</li> <li>- Mita AC et al: Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2009.</li> <li>- de Bono JS et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone</li> </ul>		

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			<p>for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010.</p> <p>- Smith TJ et al: 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors:an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 2006.</p>		
	<p>Alternative treatments after docetaxel and/or cabazitaxel and/or abiraterone include docetaxel rechallenge, mitoxantrone, oral cyclophosphamide or vinorelbine</p> <p>chemotherapy</p>	LE: IIb; Grade B	<p>- Buonerba C et al: Docetaxel rechallenge in castration-resistant prostate cancer: scientific legitimacy of common clinical practice. Eur Urol 2010.</p> <p>- Eymard JC et al: Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. BJU Int 2010.</p> <p>- Loriot Y et al: The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. Eur J Cancer 2010.</p> <p>- Di Lorenzo G et al. 2010 Genitourinary cancers symposium – phase II study of docetaxel retreatment in docetaxelpretreated castration-resistant prostate cancer. Abstract No. 47. Available at: <a href="http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&amp;vmview=abst_detail_view&amp;confID=73&amp;abstractID=30106">http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&amp;vmview=abst_detail_view&amp;confID=73&amp;abstractID=30106</a> [accessed 30.05.11].</p> <p>- Abratt RP et al: Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. Ann Oncol 2004.</p> <p>- Nelius T et al: Clinical outcome of patients with docetaxel-resistant hormone-refractory prostate cancer treated with</p>		



Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			second-line cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. Med Oncol 2010.		

### 8.4.2. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NICE 2008 [32]	<p>When men with prostate cancer develop biochemical evidence of hormone-refractory disease, their treatment options should be discussed by the urological cancer multidisciplinary team (MDT) with a view to seeking an oncological and/or specialist palliative care opinion as appropriate.</p> <p>Docetaxel is recommended, within its licensed indications, as a treatment option for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer only if their Karnofsky performance-status score is 60% or more.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• It is recommended that treatment with docetaxel should be stopped:</li> <li>• at the completion of planned treatment of up to 10 cycles, or</li> <li>• if severe adverse events occur, or</li> <li>• in the presence of progression of disease as evidenced by clinical or laboratory criteria, or by imaging studies.</li> </ul> <p>Repeat cycles of treatment with docetaxel are not recommended if the disease recurs after completion of the planned course of chemotherapy.</p> <p>A corticosteroid such as dexamethasone (0.5 mg daily) daily is recommended as thirdline hormonal therapy after androgen withdrawal and anti-androgen therapy for men with hormone-refractory prostate.</p>	n.a.	n.a.	Leitlinie basiert auf systematischen Literatur-recherche, transparente Aufarbeitung der Evidenz in Evidenztabelle
EAU 2011 [30]	<p>Summary of treatment after hormonal therapy</p> <p>Recommendations</p> <p>It is recommended to stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented.</p> <p>No clear-cut recommendation can be made for the most effective drug for secondary hormonal manipulations because data from randomised trials are scarce.</p> <p>Recommendations for cytotoxic therapy in CRPC; Patients with CRPCa should be counselled, managed and treated in a multidisciplinary team.</p>	<p>B</p> <p>C</p> <p>B</p>	n.a.	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der Evidenz

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	In non-metastatic CRPCa, cytotoxic therapy should only be used in clinical trials.	B		
	In patients with a PSA rise only, two consecutive increases of PSA serum levels above a previous reference level should be documented.	B		
	Prior to treatment, testosterone serum levels should be below 32 ng/dL.			
	Prior to treatment, PSA serum levels should be > 2 ng/mL to assure correct interpretation of therapeutic efficacy.	C		
	Potential benefits of cytotoxic therapy and expected side-effects should be discussed with each individual patient.			
	In patients with metastatic CRPCa who are candidates for cytotoxic therapy, docetaxel at 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks is the drug of choice since it has shown a significant survival benefit.	A		
	In patients with symptomatic osseous metastases due to CRPCa, either docetaxel or mitoxantrone with prednisone or hydrocortisone are viable therapeutic options. If not contraindicated, docetaxel is the preferred agent based on the significant advantage in pain relief.	A		
	In patients with relapse following first-line docetaxel chemotherapy, based on the results of prospective randomised clinical phase III trials, Cabazitaxel and Abiraterone are regarded as first choice option for second-line treatment.	A		
	Second-line docetaxel may be considered in previously responding docetaxel-treated patients. Otherwise treatment is to be tailored to the individual patients. In case patients are not eligible for cabazitaxel or abiraterone, docetaxel is an option.	A		

### 8.4.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
SR	McKeage 2012 [519]	Medline and EMBASE: search terms: docetaxel, castration-resistant metastatic prostate cancer (1996-16/07/2012; clinical trial registries/databases; unpublished data requested from company developing the drug.	Use of docetaxel for the first-line treatment of advanced castration-resistant prostate cancer	3-weekly docetaxel remains the optimum first line chemotherapy for most pts with advanced CRPC; weekly/ 2-weekly docetaxel may have a place in very elderly or frail patients in order to improve tolerability  survival has not been extended with the use of newer combination regimes with agents that showed additive or synergistic activities with docetaxel in preclinical studies.	no critical appraisal of included studies; limitations or risk of bias of single studies not discussed  no flow-diagram of study selection shown  no inclusion or exclusion criteria described  systematic literature search, and additional hand search conducted  manufacturer of the agent under review was offered an opportunity to comment on the review before publication → comments and changes made based on this comments are not described	Kellokumpu-Lehtinen P et al (47th meeting of the American Society of Clinical Oncology 2011, Abstract No. 4527)  Tannock et al NEJM 2004  Petrylak et al NEJM 2004  Machiels et al J Clin Oncol 2008  Kelly et al J Clin Oncol 2012  Scher et al J Clin Oncol 2011	1-

#### 8.4.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011

Autor, Jahr Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien/ Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Bemerkung
Nachtnebel A. et al, 2011 [520] Systematischer Review	Systematische Recherche in Pubmed, Embase, CRDC, EMA 12/2010	Cabacitaxel (25mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wo in Komb. Mit Prednison) als Second-Line-Chemotherapie für das kastrationsresistente PCa	Eingeschlossen wurde ein Phase III RCT „TROPIC TRIAL“ von de Bono et al, 2010 – Ergebnisse siehe Evidenztabelle	De Bono J.S. et al, TROPIC investigators, Lancet 2010	1+	Ergebnisse siehe Evidenztabelle

#### 8.4.5. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LOE	Literatur-belege
Winquist 2006 [521]	Syst. Review	27 RCTs aus Suche in Embase, Medline, Cochrane Library, DSR, ASCO conference proceedings bis März 2004, Ausschluss: nicht-randomisierte Studien, RCTs mit <50 Pat. pro Arm  Einschluss: Z.n. AD, klinisch relevante Endpunkte: OS, PFS, TTF, tumor response,	nicht-hormonelle medikamentöse Therapien, keine Zweitlinientherapien, keine Radionuklide, keine Bisphosphonate	Aufteilung der Ergebnisse in Substanzklassen:  <u>verschiedene Zytostatika (4 ältere RCTs):</u>  Cisplatin, MTX, Cyclophosphamid, 5-FU, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin C  Ergebnisse: keine Verbesserung des OS (4 RCTs) oder DP (2 RCTs), keine Verbesserung tumor response (3 RCTs), keine Verbesserung von Symptomen bzw. Schmerzen (1 RCT), Verbesserung der TTF durch Mitomycin vs Epirubicin+EMP (1 RCT), keine QOL erhoben  <u>nichtzytostatische Substanzen (8 RCTs):</u>	Schlussfolgerung der Autoren:  Docetaxel-based chemotherapy given every three weeks was the only treatment that demonstrated an overall survival benefit in men with HRPc. Most men receiving docetaxel had metastases, so the timing of	1++	Weißbach 1998, Newling 1993, Murphy 1988, LoEning 1983  Carducci

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LOE	Literatur-belege
		PSA response, QOL, Tox		<p>Liariozol, Suramin, Atrasentan, Prinomastat, APC8015</p> <p>Ergebnisse: keine Verbesserung des OS (4 RCTs), z.T. Verbesserung von TP oder PFS (2 RCTs), Verbesserung der PSA-Response (7 RCTs), keine Verbesserung der QOL (3 RCTs)</p> <p><u>Mitoxantron (3 RCTs):</u></p> <p>M+Steroid vs Steroid allein</p> <p>Ergebnisse: keine Verbesserung des OS (3 RCTs), TTP-Verlängerung durch M+Steroid (um 4 bzw. 1,4 Monate), keine Verbesserung des tumor response (2 RCTs), Verbesserung der PSA-Response (1 RCT), Verbesserung von Stärke und Dauer von Schmerzen (1 RCT), Verbesserung in QOL</p> <p><u>Doxorubicin und Epirubicin (6 RCTs):</u></p> <p>Kombinationen aus Doxorubicin, 5-FU, Mitomycin, EMP mit inkonsistenten Ergebnissen auf Grund unterschiedlicher Kombinationen, Verbesserung des OS durch Doxo-FAM vs FAM</p> <p><u>Vinorelbin (1 RCT):</u></p> <p>Vinorelbine+Hydrocortison vs Hydrocortison</p> <p>Ergebnisse: Verbesserung PFS (+0,9 Monate), keine Verbesserung OS, Verbesserung PSA-Response, clinical benefit response (Schmerz etc.), keine Verbesserung von QOL, häufigere hämatolog. Tox bei Vinorelbin</p>	<p>docetaxel therapy in men without metastases should not only be carefully considered but also studied further. Use of EMP in combination with other cytotoxic agnts is probably not worthwhile due to the increased risk of clinically important toxicities without clear evidence of improved survival or palliation. Mitoxantrone-prednisone and weekly docetaxel-prednisone are associated with symptom palliation and improved disease control without improved OS, and can be considered clinical alternatives to docetaxel given</p>		<p>2003/4, Small 2000/2/3, Ahmann 2001, Debruyne 1998</p> <p>Berry 2002, Kantoff 1999, Tannock 1996</p> <p>Anderström 1995, Laurie 1992, Saxman 1992, Murphy 1988, Stephens 1984</p> <p>Abratt 2004</p>

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LOE	Literatur-belege
				<p><u>Estramustin EMP (6 RCTs):</u></p> <p>EMP vs Placebo oder AD, EMP+Paclitaxel o. MPA o. Prednimustin vs. kein EMP in Kombination</p> <p>Ergebnisse: keine Verbesserung OS (6 RCTs), Verbesserung von TTP in 1 von 5 RCTs (+1,5 Monate), keine Verbesserung von Schmerz, Performance oder subjective Response (2 RCTs), keine Verbesserung tumor response (3 RCTs), bessere PSA-Response (3 RCTs)</p> <p>höhere GI-Tox, mehr Brustschmerz/Gynäkomastie, Beinödeme, Thrombosen und kardiovaskuläre Todesfälle, weniger Neutropenie</p> <p><u>Docetaxel (2 RCTs):</u></p> <p>Docetaxel+Prednison vs Mitoxantron+Prednison (1RCT)</p> <p>Ergebnisse: Verbesserung OS (+2,4 M) bei dreiwöchentlicher Gabe, Verbesserung Schmerz und QOL, PSA-Response, geringe Toxizitäten häufiger bei Docetaxel, schwere Tox nicht häufiger</p> <p>Docetaxel+EMP vs Mitoxantron+Prednison (1RCT)</p> <p>Ergebnisse: Verbesserung OS (+1,9 M), Verbesserung PFS, keine Verbesserung Schmerz, Verbesserung PSA-Response, mehr Thrombosen, höhere gastrointestinale und neurologische Tox</p>	every three weeks.		<p>Berry 2001, Hudes 1999, Iversen 1997, Johansson 1991, De Kernion 1988, Murphy 1979</p> <p>Tannock 2004</p> <p>Petrylak 2004</p>

## 8.4.6. Primärliteratur für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
Beer TM. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. [PREVAIL] NEJM 2014	n = 1717 pat.s with metastatic Pca - enzalutamide n=872 placebo n=845 enrollment Sep2010-Sep2012	enzalutamide (160 mg, oral) or placebo once daily  continued androgen therapy	eligibility criteria: PCa with documented metastases and PSA progression, radiographic progression, or both in bone or soft tissue, despite receiving ADT; ECOG 0-1; asymptomatic or mildly symptomatic pain; pat.s with visceral disease, including lung or liver metastases, were eligible, as were patients with NYHA class I or II heart failure  coprimary endpoints: OS, radiographic progression-free survival  median follow-up for survival at interim analysis: approx. 22mo	overall survival: estimated survival: enzalutamide group 32.4mo vs placebo 30.2mo (HR=0.71, 95%CI 0.60-0.84, p<0.001) 18-mo OS: enzalutamide group 82% vs placebo 73% treatment effect consistent across all prespecified subgroups 12-mo radiographic progression-free survival: enzalutamide group 65% vs placebo group 14% median radiographic progression-free survival was not reached in the enzalutamide group, as compared with 3.9mo in the placebo group treatment effect consistent across all prespecified subgroups secondary endpoints - time to initiation of chemotherapy: enzalutamide group 28.0mo vs placebo 10.8mo (HR=0.35, p<0.001) - risk of first skeletal-related event: enzalutamide group 32% vs placebo 37% (HR=0.72, p<0.001) safety: grade 3 or higher adverse event was reported in 43% of the patients in the enzalutamide group, as compared with 37% in the placebo group; events with a higher rate in enzalutamide group: hot flush (14 vs. 12 events per 100 pat-years), hypertension (11 vs. 7 events per 100 pat-years), and falls (11 vs. 9 events per 100 pat-years).	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - unklar Details der Verblindung beschrieben? Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - nein Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (Hersteller fundamental an Studie beteiligt)	1+



Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
<b>STUDIES WITH LU-PSMA-617 (DOTA)</b>						
Rahbar K. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. J Nucl Med 2017	145 pat.s with progressive CRPC (median age 73y; range: 43–88y)  /99 pat.s with data for PSA response	average dose: 5.9 GBq (range 2–8 GBq) of 177Lu-PSMA-617  248 therapy cycles in 145 pat.s  tx between Feb.2014 - July2015	retrospective analysis of patients from 12 German nuclear medicine centers  median follow-up 16w (range 2–30w)	efficacy (in 99 pat.s): 45% demonstrated a PSA decline $\geq 50\%$ over the entire follow-up period and were considered biochemical responders; any PSA decline occurred in 60% after the first cycle, a PSA decline of 50% occurred in 40% and any PSA decline in 66% after the second therapy cycle, a PSA decline $\geq 50\%$ occurred in 57% (35 of 61) and any PSA decline in 72% patients receiving a third or fourth cycle of therapy showed a PSA decline $\geq 50\%$ in 65% (13 of 20) and 100% (3 of 3)  safety: grade 3–4 hematologic adverse events occurred in 12% (18/145): severe leukopenia, anemia, thrombocytopenia, or combination of these conditions; median values in hemoglobin, red and white blood cells, and platelets were not changed during the follow-up period no nephrotoxicity grade 3 or 4 occurred; mild to moderate xerostomia in 11 cases 19 pat.s (13%) died during observation period	Studientyp - retrospektive Analyse Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja/n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (Patent)	3
Yadav MP. 177Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant	31 pat.s with progressive metastatic CRPC (Karnofsky	mean activity 5.1 ( $\pm$ 1.8 GBq) 177Lu-PSMA-617; dosing	prospective study conducted from 2014 to 2016	efficacy: biochemical response (3mo?): 6.5% (2/31) had complete biochemical response, 65% (20/31) had partial	Studientyp - prospektive Fallserie Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen?	3

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017	performance status >30)	based on extent of metastasis and clin. parameters  RLT from 2014-2016	average of 2 cycles  mean follow-up 13mo	biochemical response, 19.4% (6/31) had rising PSA and were classified as disease progression, and 9.7% (3/31) had stable disease clinical response: significant differences / improvement in VAS score, analgesic score, Karnofsky performance status, ECOG status survival: median overall survival 16mo median progression-free survival 12mo  safety: 2 cases of >grade I hetoglobin tox. but no significant change in post-tx hemoglobin; no significant difference in platelet counts; no tox. in white blood cell counts; no nephro-, no hepatotox. 5 pat.s (16%) died due to disease during follow-up	- n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	
Kratochwil C. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>177</sup> Lu-Labeled PSMA-617. J Nucl Med 2016	30 pat.s with CRPC; mean age 71.9y (61-85)	mean activity 3.7-4.0GBq - 6GBq per cycle (Lu-PSMA-617)  (RLT timespan not defined)	retrospective analysis (data from 1 centre)  1-3 cycles per pat.  follow-up to w-24	efficacy: PSA decline after first cycle in 70% (21/30), of these >25% decrease in 60% (18/30) and >50% in 43% (13/30); rising PSA in 27% (8/30), stable PSA in 1 pat. PSA after 24w in pat.s with 3 cycles: sustained decrease in 82% (9/11), of these >50% in 73% (8/11) Imaging-based restaging: positive response in 91% (10/11) during treatment/follow-up, pat.s' well-being was stabilized  safety:	Studientyp - retrospektive Analyse Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - nein angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a.	3

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
				cases of grade III adverse events: 1 case of anemia, 1 case of thromocytopenia; side effects: 2 cases of xerostomia, mild fatigue [no deaths reported]	Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (Patent)	
Ahmadzadehfar H. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with <sup>177</sup> Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. Oncotarget 2016	24 pat.s with mCRPC, distant metastases and progressive disease (mean age 75.2y; range 64–82)	mean activity of 6.0 GBq (range 4.1-7.1 GBq) Lu-PSMA-617  RLT between Nov.2014 - June2015	retrospective single-center study  46 cycles in 24 consecutive pat. (22 pat. with 2 cycles)  follow-up for at least 8w after last therapy	efficacy: PSA decline 8w after the second cycle in 68.2% (15/22), of these 60% (13/22) with a decline of >50% 7 pat.s showed progressive disease according to the increase in PSA or disease progression  safety: relevant hematotoxicity (grade 3) within 2mo after last cycle in 2 pat. no relevant nephrotoxicity or hepatotoxicity (grade 3 or 4) side effects: mild nausea (in the first 48h in 12.5% of pat.s); fatigue (in the first 4w) 3 pat.s died within 10w after second cycle; no other pat. experienced a relevant negative change in performance status.	Studientyp - retrospektive Analyse Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - (ja) ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - nein angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	3
Fendler WP. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. Oncotarget 2017	15 consecutive pat.s (median age 73y; range 54-81y)	3.7 GBq (n = 5) or 6.0 GBq (n = 10) <sup>177</sup> Lu-PSMA-617  RLT between Sept.2014 - May2016	retrospective analysis (data from 1 centre)  30 cycles (2cycles each)  follow-up 8-10w after therapy	efficacy: PSA response: >50% in 60% (9/15) response (RECIST): partial response in 27% (4/15), stable disease in 40% (6/15), progressive disease in 33% (5/15) bone pain completely resolved in 3 (20%) and responded well in 4 (27%) symptomatic patients after two RLT cycles; 1 and 3 (20%) pat.s had increase in pain intensity after the first and second RLT cycle QoL was improved in 8 (53%) pat.s and 3	Studientyp - retrospektive Analyse Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B.	3(-)

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
				(20%) had $\geq 30\%$ increase in QoL score after second cycle  safety: grade 3 adverse events: anemia 1 case, leukocytopenia 1 case, nausea 1 case; 7 cases of mild or transient xerostomia 4 pat.s died during observation period (24-42w after start of RLT)	Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	
Ahmadzadehfar H. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. EJNMMI Res 2015	10 consecutive hormone- and/or chemo-refractory PCa pat.s with distant metastases and progressive disease; (mean age 73.5y; range 62-81y)	mean activity of 5.6 GBq Lu-PSMA-617 (range 4.1-6.1 GBq)  RLT between Nov.2013 - Jan.2014	retrospective analysis, pat. from 2 different centers  [early efficacy after 8w of first cycle]	efficacy: 8w after therapy: PSA decline in 7 pat.s (70%), of these $>30\%$ in 6 pat., $>50\%$ in 5 pat. progressive disease according to the PSA increase in 3 pat.  safety: no relevant (grade 3 or 4) nephro- or hepatotoxicity relevant hematotoxicity (grade 3 or 4) in 4 pat.s side effects: nausea in 2 pat. after infusion; fatigue in 2 pat.s (first 2w) [no deaths reported]	Studientyp - retrospektive Analyse Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - nein angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)	3(-)  [wenig Aussage nach 8w]
<b>STUDIES WITH LU-PSMA-I&amp;T (DOTAGA)</b>						
Baum RP. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant	56 pat.s with progressive mCRPC and rising PSA levels (median age 72y;	median activity per cycle: 5.76 GBq (range 3.6-8.7 GBq)  RLT between	prospective single-center study total of 125 cycles (1/2/3 cycles for 16/17/15 pat.s; 4/5 cycles for 6/2 pat.s)	efficacy: 80.4% (45/56) demonstrated a reduction in PSA levels: decline in PSA by $>80\%$ in 23.2% (13/56), decline by $>50\%$ in 58.9% (33/56), decline by $>30\%$ in 66.1% (37/56); PSA increase $>25\%$ in 10.7% (6/56) with	Studientyp - prospektive Fallserie Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-	3

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
Prostate Cancer: Safety and Efficacy. J Nucl Med 2016	range 50-88y)	May2013 - June2015  DOTAGA-based PSMA ligand = PSMA I&T /≠ PSMA-617/DKFZ	median follow-up 15mo (range 6–28mo) after 2 or more therapy cycles available for 25 pat.s	progressive disease objective response - morphologic response assessment: in 25 pat.s monitored for at least 6mo after 2 or more cycles documented partial remission in 5 (20%), stable disease in 13 (52%), and progressive disease in 7 patients (28%) survival: median overall survival (last assessed 15.5mo after tx) not reached; survival after 28mo: 78.6%; median progression-free survival 13.7mo  safety: no clinically significant adverse effects reported by any pat. during hospitalization for tx or follow-up for 28mo; no significant change in hemoglobin; statistically significant decreases in erythrocyte and leucocyte counts, but minimal and clin.insignificant absolute differences; no evidence of nephrotoxicity 12 pat.s (21.4%) died during 28mo follow-up	Diagramm? - nein Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - (ja) ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (Letztautor: Firmenanteile)	
Heck MM. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. J Urol 2016	19 consecutive mCRPC pat.s median age: 71y (range 46-77)	mean activity 7.3±0.2 GBq, range 7.0-7.8)  RLT between Oct.2014 - Sept.2015	retrospective analysis of prospectively collected standardized data from 1 centre  40 cycles in 19 pat.s  follow-up 8w after therapy	efficacy: - PSA response: maximum decline of at least 30%: 56% (10/18), 50%: 33% (6/18), 90%: 11% (2/18) (after first cycle: 30%: 29% (5/17), 50%: 24% (4/17), 90%: 6% (1/17)) overall median time to PSA progression: 175 days (95%CI 35-315d) - radiographic response: complete remission in 5% (1/19), stable disease in 63% (12/19), progressive disease in 32% (6/19)	Studientyp - retrospektive Analyse Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - n.a. Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B.	3(-)  [wenig Aussage nach 8w]

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
		177Lu-PSMA-I&T (imaging & therapy) = DOTAGA		<p>- disease control rate: 68% (13/19) after first cycle, 73% (8/11) after second cycle, 83% (5/6) after third and 50% (2/4) after fourth cycle</p> <p>- clinical response: 3 pat.s (16%) improved from ECOG 1 to 0; PS was stable among 3 pat.s (16%) with ECOG 0 and 8 (42%) with ECOG 1; 5 (26%) had a worsening PS from PS 1 to 2</p> <p>safety: grade 3 or 4 adverse events were not observed [no deaths reported]</p>	<p>Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (keine)</p>	

## 8.4.7. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
Scher 2012 [522]  AFFIRM	N = 1299 (2:1 ratio, Intervention n=800, Control n=399)  Enrollment from 09/2009- 11/2010  Inclusion criteria (selection)  Adenocarcinoma of the prostate  Castrate level of testosterone  Progressive disease (according to PCWG2)  Max 2 chemotherapy regimens, min 1 with docetaxel  Ongoing androgen deprivation therapy or orchiectomy  ECOG performance: 0-2  Estimated life expectancy ≥ 6 months  Exclusion criteria	160 mg <b>enzalutamide</b> vs. placebo (once daily)	Primary endpoint:  1. overall survival  Secondary endpoints (pre-specified):  [Rank-prioritized]  2. Time to PSA progression  3. Radiographic progression free survival  4. Time to first skeletal- related event  [no ranking]  5. Quality of life (FACT-P- response: 10-point improvement compared to baseline)  Secondary endpoints (exploratory)  6. PSA response (≥50% decline, ≥90% decline)	1a) Overall Survival  18.4 months (95% CI, 17.3 to not yet reached)  vs. 13.6 months (95% CI, 11.3 to 15.8)  HR, 0.63 (95% CI, 0.53- 0.75, p<0.001)  1b) Deaths  39% (n=308) vs. 53% (n=212)  2) PSA Progression  8.3 months (95% CI, 5.8-8.3, p<0.001) vs. 3.0 months (95% CI, 2.9-3.7, p<0.001),  (HR, 0.25 (95% CI, 0.20- 0.30, p<0.001)  3) Radiographic progression free survival 8.3 months (8.2-9.4) vs. 2.9 months (2.8-3.4) (HR, 0.40 (95%	Study stopped (crossover) after interim analyses (520 events) as recommended by Data Monitoring Committee (DMC)  156 centers in 15 countries (no specification regarding sites or countries, No differences between geographic region (North America vs. Others) ; enrollment procedures not specified.  Median time on treatment: 8.3 months vs. 3.0 months, median duration of follow-up: 14.4 months  ITT, Double-blinded, randomized  Stratification based on ECOG performance status score (0 vs. 1 vs. 2) and BPI-SF (question 3, pain)  Adverse events:  higher incidence of all grades of fatigue, diarrhea, hot flashes, musculoskeletal pain, and headache in the enzalutamide group;  higher rate of hypertension or increased blood pressure.  n= 5 (0.6%) with seizures compared to n=0 in placebo	1+

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	(selection):  Severe concurrent disease  Metastases in brain  Treatment with 5- $\alpha$ reductase inhibitors, androgen receptor agonist, therapeutic immunization  Treatment with ketoconazole			CI, 0.35-0.47, p<0.001)  4) Time to first skeletal-related event  16.7 months (14.6-19.1) vs. 13.3 months (9.9-not yet reached)  5) QoL 43% vs. 18% (data available 81% vs. 64%)  6) PSA response: 54% vs. 2%, 25% vs. 1%	Conflict of Interest: reported (ICMJE forms attached)  Flowchart in supplement: Lost-to-follow-up: n=0, Discontinuation of intervention: 71% vs. 95% (mainly due to disease progression)  At baseline: control group is slightly older, slightly more patients with Gleason>7, slightly higher median PSA  At baseline patients with orchiectomy 5.5% (n=44) vs. 5.8% (n=23)  Sponsor: Medivation and Astellas Pharma Global Development	
Fizazi 2012 [523]	N = 1195 (2:1 ratio, Intervention n=797, Control n=398)  Enrollment from 05/2008 - 07/2009  Inclusion criteria (selection)  Adenocarcinoma of the prostate  Castrate level of testosterone  Progressive disease	1g <b>abiraterone acetate</b> + (2 x 5mg) prednisone vs. 1x1g placebo + (2 x 5mg) prednisone	Primary endpoints:  1. overall survival  Secondary outcomes (pre-specified):  2. PSA response ( $\geq$ 50% decline)  3. Time to PSA progression (+25% over nadir PSA value)  4. Radiographic	1a) Overall Survival  15.8 months (95% CI, 14.8 to 17.0)  vs. 11.2 months (95% CI, 10.4 to 13.1)  HR, 0.74 (95% CI, 0.64-0.86, p<0.001)  1b) Deaths:  61% (n=501) vs. 69% (n=274)	Study stopped (crossover) based on interim analyses after 775 events as recommended by DMC  At study stop: 16% (n=125) received abiraterone acetate vs. 5% (n=18) placebo  147 centers in 13 countries, enrollment procedures not specified.  Time delay (?) between interim-analyses (after 520 events) and study stop unclear  Proportional Hazard requirements for primary endpoint not met, hazard ratio should be	1+



Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	<p>(according to PSAWG)</p> <p>Max 2 chemotherapy regimens, min 1 with docetaxel</p> <p>Ongoing androgen deprivation therapy</p> <p>ECOG performance: 0-2</p> <p>Exclusion criteria (selection):</p> <p>Abnormal aminotransferase level</p> <p>-Serious coexisting nonmalignant disease</p> <p>Active, symptomatic hepatitis, chronic liver disease</p> <p>Treatment with ketoconazol</p>		<p>progression free survival</p> <p>5. Time to pain intensity progression</p> <p>6. Time to 1st skeletal-related event</p> <p>7. QoL total score and each subscale score as assessed by FACT-P</p>	<p>2) PSA response: 235 (29.5%) vs. 22 (5.5%), p&lt;0.001</p> <p>3) PSA progression: 8.5 months (95% CI, 8.3 to 11.1) vs. 6.6 months (95% CI, 5.6-8.3)</p> <p>HR, 0.63 (95% CI, 0.52-0.78, p&lt;0.001)</p> <p>4) Radiographic progression free survival: 5.6 months (95% CI: 5.6-6.5 vs. 3.6 months (2.9-5.5)</p> <p>HR, 0.66 (95% CI, 0.58-0.76, p&lt;0.0001)</p> <p>5+ 6) reported in Logothesis et al. Lancet Oncol 2012 [9315] see below</p> <p>7) not (yet) reported</p>	<p>interpreted with caution</p> <p>Median duration of drug exposure 7.4 months vs. 3.6 months,</p> <p>Median duration of follow-up: 20.2 months</p> <p>ITT, Double-blinded, randomized</p> <p>Stratification based on ECOG performance status score (0 vs. 1 vs. 2), BPI-SF (question 3, pain), number of previous chemotherapy regimen, type of PSA progression</p> <p>Adverse events:</p> <p>higher rate of mineralocorticoid-related events, fluid retention, edema, hypokalemia, cardiac events</p> <p>Conflict of Interest: reported (ICMJE forms attached)</p> <p>Flowchart ; Lost-to-follow-up: n=0, patients without intervention: n=6 vs. n=4</p> <p>At baseline (and at initial diagnosis): slightly higher median PSA</p> <p>Sponsor: Janssen Research &amp; Development Employees of Janssen R&amp;D participated in all parts of the study; corresponding author had full access to all data and final responsibility</p>	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
					for the publication.	
De Bono 2011 [524]  COU-AA-301	Is interim analysis of Fizazi et al 2012 Lancet Oncology [9316] (see above)					
Logothesis 2012 [525]	Is exploratory analysis of Fizazi et al 2012 Lancet Oncology [9316] (see above)			5)a) Time to pain intensity progression  5)b) Time to pain interference progression  6) Occurrence of first skeletal-related event:  25.0 months (95% CI 25.0-not estimable) vs.  20.3 months (95%CI 16.9-not estimable)  HR: 0.615 (95% CI 0.478-0.791)	Exploratory endpoints, Time to pain intensity progression (n=12 data missing (intervention group), Time to pain interference progression (n=37 (22+15) data missing).  Data as a proxy-outcome for QoL (evaluated, but not (yet) reported) or for morbidity	1+
Ryan 2013 [526]  (COU-AA-302)	N=1088 (1:1 ratio, Intervention n=546, Control n=542)  Enrollment from 04/2009 -	1g <b>abiraterone acetate</b> + (2 x 5mg) prednisone vs. 1x1g placebo + (2 x 5mg)	Co-primary endpoints:  1. overall survival time  2. radiographic progression-free survival	1a) Median overall survival:  not reached vs. 27.2 months	Median follow-up duration at 2nd interim-analysis: 22.2 months  Study stopped after 2nd interim-analysis  Baseline criteria ('well balanced'), but not	1+

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	06/2010  Inclusion criteria (selection)  Adenocarcinoma of the prostate  PSA progression (PCWG2)  ECOG performance: 0-1  Ongoing androgen deprivation, testosterone level < 50 ng/dL  Previous antiandrogen therapy  BPI-SF: 0-3  Exclusion criteria (selection):  Treatment with ketoconazol	prednisone	(composite endpoint, blinded evaluation)  Secondary pre-specified endpoints  3. Median time to PSA progression (PCWG2 criteria)  Other endpoints:  4. PSA response (≥50% decline)  5. BPI-SF (+ 30%)  6. FACT-P (-10 points)	(HR: 0.75, 95% CI, 0.61-0.93, p=0.01)  1b) Death:  27% (147/546) vs. 34% (186/542)  2a) At 1st interim analysis (blinded evaluation):  Median not reached vs. 8.3 months  (HR: 0.43, 95% CI: 0.35-0.52, p<0.001)  2b) At 2nd interim analysis (investigator assessed):  Median: 16.5 months vs. 8.3 months  (HR 0.53, 95% CI: 0.45-0.62, p<0.001)  3) PSA progression: 11.1 months vs. 5.6 months  (HR: 0.49, 95% CI 0.42-	reported in publication  No data about location of centers (multinational study) in publication  ITT, Double-blinded, randomized  Stratification based on ECOG performance status score (0 vs. 1)  Adverse events:  higher incidence of hypertension, hypokalemia, fluid retention/edema in the abiraterone acetate group  more serious adverse events in abiraterone acetate group  4% (n=20) adverse events leading to death in abiraterone acetate group vs. 2% (n=12)  Conflict of Interest in supplement  No data on Lost-to-follow-up/ Discontinuation of intervention in publication  Sponsor: Janssen Research and Development; Analysis conducted by employees of sponsor	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				<p>0.57, p&lt;0.001)</p> <p>4) PSA response: 62% vs. 24%</p> <p>(RR: 2.59, 95% CI: 2.19-3.05, p&lt;0.001)</p> <p>5) BPI-SF: 26.7 months vs. 18.4 months</p> <p>(HR: 0.82, 95% CI 0.67-1.00, p=0.049)</p> <p>6) FACT-P: 12.7 months vs. 8.3 months</p> <p>(HR:0.78 (95% CI 0.66-0.92, p=0.003)</p>		
De Bono 2010 [527]  TROPIC EFC6193	N=755 (1:1 ratio, cabazitaxel n=378, mitoxantrone n=377)  Enrollment from 01/2007 - 10/2008	12 mg/m2 cabazitaxel (i.v., 3-weekly) + (10 mg) prednisone (daily)  vs. 25mg/m2 mitoxantrone	Primary endpoint:  1. overall survival  Secondary endpoints:  2. progression-free survival (composite	1a) Overall survival:  15.1 months (95% CI 14.1-16.3) vs.  12.7 months (95% CI, 11.6-13.7)	Baseline: mitoxantrone group more patients with bone metastases, lower median PSA, more patients with only 1 previous docetaxel regimen, lower total previous docetaxel dose.  Study conducted in 146 centers in 26 countries	1+

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	<p>Inclusion criteria (selection)</p> <p>Pathologically proven prostate cancer</p> <p>Documented disease progression during or after docetaxel treatment</p> <p>ECOG: 0-2</p> <p>Previous or ongoing castration</p> <p>Exclusion criteria (selection):</p> <p>Previous treatment with mitoxantrone, radiotherapy to <math>\geq 40\%</math> of bone marrow, cancer therapy (other than LHRH analogues) within 4 weeks of enrolment</p> <p>Serious illnesses</p>	<p>(i.v., 3-weekly) + (10 mg) prednisone (daily)</p>	<p>endpoint)</p> <p>3. PSA response (<math>\geq 50\%</math> decline, only for pts with baseline -PSA <math>\geq 20\mu\text{g/L}</math>)</p> <p>4. PSA progression (<math>\geq 25\%</math> increase)</p> <p>5. Pain progression (only for pts with PPI<math>\geq 2</math> or analgesic score<math>\geq 10</math>)</p> <p>(..)</p>	<p>(HR: 0.70, 95% CI, 0.59-0.83, p&lt;0.001)</p> <p>1b) Death:</p> <p>62% (234/378) vs. 74% (279/377)</p> <p>2) Progression-free survival: 2.8 months (95% CI 2.4-3.0) vs. 1.4 (95% CI 1.4-1.7)</p> <p>(HR 0.74, 95% CI: 0.64-0.86, p&lt;0.001)</p> <p>3) PSA response rate: 39.2% (33.9-44.5; n=329(87%))</p> <p>vs. 17.8% (13.7-22.0, n=325(86%))</p> <p>(p=0.0002)</p> <p>4) median time to PSA progression:</p> <p>6.4 months (2.2-10.1) vs. 3.1 months (0.9-9.1)</p> <p>(HR 0.75, 95% CI:0.63-</p>	<p>Median follow-up duration: 12.8 months</p> <p>ITT, open-label, study team masked to data analysis, randomized</p> <p>Stratification based on ECOG performance status score (0-1 vs. 2) and disease measurability</p> <p>Adverse events:</p> <p>Higher rates of most adverse events in the cabazitaxel group (e.g. neutropenia (94%), anemia (97%), and diarrhea (47%))</p> <p>18% (n=67) discontinued with study due to adverse event (mitoxantrone: 8% (n=32))</p> <p>Conflict of Interest reports relatively limited</p> <p>28% (n=105) completed study treatment in cabazitaxel group, 12% (n=46) in mitoxantrone group; reason for discontinuation: disease progression (mitoxantrone 71%,n=267 vs. cabazitaxel 48%, n=180)</p> <p>Sponsor: Sanofi-Aventis</p>	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				0.90, p=0.001)  5) median time to pain progression: 11.1 (2.9-not reached) vs. not reached  HR 0.91 (95% CI 0.69-1.19, p=0.52)		
Berthold 2008 [528]  (RCT)	TAX327:  n=1006 men  recruitment from 03/2000 till 06/2001  patients with metastatic prostatic carcinoma and progression despite androgen-deprivation therapy	3-weekly docetaxel-prednisone 75mg/m <sup>2</sup> (D3P) vs. weekly docetaxel-prednisone 30mg/m <sup>2</sup> (D1P) vs.  3-weekly mitoxantrone-prednisone (MP) 12mg/m <sup>2</sup>	Overall survival	Overall survival:  D3P: 19.2m (range 17.5-21.3) vs.  D1P: 17.8m (range: 16.2-19.2) vs.  MP: 16.3m (range: 14.3-17.9)  HR (D3P vs. MP): 0,79 (95% CI: 0.67-0.93), p=0.004  HR (D1P vs. MP): 0.87(95% CI: 0.74-1.02), p=0.086  3-J-OS  D3P: 18.6%	Update from Tannock et al NEJM 2004  Already included in Evidenztabelle S3 Leitlinie Prostatakarzinom	1+

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
				D1P: 16.8% MP: 13.5%		
Berthold 2008 [529]	N=815 (subgroup of TAX327 → patients, who completed FACT-P questionnaire at baseline)	docetaxel-prednisone (D3P) every 3 weeks vs. weekly docetaxel-prednisone (D1P) vs. mitoxantrone-prednisone (MP)	QoL deterioration ( $\geq -10\%$ /-16 points decrease in the FACT-P score maintained for at least 3 weeks)	D3P: 29% (81/278) D1P: 37% (101/270) MP: 25% (68/267)  p=0.39 (D3P vs. MP) p=0.003 (D1P vs. MP)  stratified by duration of study (<120 days/ $\geq 120$ days): p=0.25 (D3P vs. MP) p=0.091 (D1P vs. MP)	Exploratory analyses in a subgroup of TAX327 trial  Time frame /definitions etc. for QoL deterioration not clearly described  No comparison of baseline data between analyzed subgroup and not analyzed group	1-
Kellokumpu-Lehtinen 2013 [530] (RCT)	N=361 patients  Screening of all eligible patients referred to a study center  Inclusion criteria:  PCA progressed during endocrine treatment  Surgical castration or	2-weekly docetaxel (2D) vs. 3-weekly docetaxel (3D)	Primary endpoint:  Time to treatment failure TTTF: between date of randomization and date of first disease progression (PSA progression or measurable metastasis), unacceptable toxic effects, death or	Median TTTF:  2D: 5.6 m (95% CI: 5.0–6.2) vs.  3D: 4.9 m (95% CI: 4.5–5.4);  Hazard ratio: 1.3 (95% CI 1.1–1.6), p=0.014	Per protocol analyses (170 of 177 and 176 of 184 patients included in the analysis): 3 patients withdrew consent and 12 patients had major protocol violations or a medical disorder that precluded docetaxel administration) → no reason for not conducting an ITT  Composite endpoint  11 study centers in Finland, Sweden and	1-

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	<p>treatment with luteinizing-hormone releasing hormone analogue</p> <p>No previous cancer treatment (except estramustine)</p> <p>WHO performance status: 0-2</p> <p>Presence of distant metastases</p> <p>PSA &gt; 10 ng/mL, followed by rising values in two or more consecutive measurements performed at least 2 weeks apart</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>Any history of cancers other than PCA</p> <p>Any medical condition that precluded administration of chemotherapy</p>		<p>discontinuation of chemotherapy for any reason</p> <p>Secondary endpoints:</p> <p>PSA response</p> <p>Overall survival</p> <p>Time to disease progression TTP (date of randomization to date of cancer progression or death)</p> <p>Treatment safety</p> <p>QoL</p>	<p>PSA response:</p> <p>2D: 84 (49%) vs.</p> <p>3D: 74 (42%), p=0.486</p> <p>Median overall survival:</p> <p>2D: 19.5 m (95% CI 15.9-23.1) vs.</p> <p>3D: 17.0 m (95% CI 15.0-19.1)</p> <p>Hazard ratio: 1.4 (95% CI 1.1-1.8), p=0.021</p> <p>Median TTP:</p> <p>2D: 15.8 m (95% CI: 13.6-18.1) vs.</p> <p>3D: 14.6 m (95% CI:13.2-16.0);</p> <p>Hazard ratio: 1.3 (95% CI: 1.0-1.6), p=0.047</p>	<p>Ireland</p> <p>Randomization 1:1, stratification for study center and WHO performance status</p> <p>Severe adverse events were seen more frequently in the 3D group than in the 2D group</p> <p>QoL features were similar in both groups and will be reported elsewhere</p> <p>Sponsored by Sanofi</p>	



### 8.4.8. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
<b>Thema: Behandlung bei kastrationsresistentem PCa und Nachweis einer Progression</b>							
Machiels J-P. et al, 2008 [531]  RCT	150 Pat. mit kastrations- resistentem <b>metastasierte m PCa</b>  Testosteron <50ng/dL  mit dokumen- tierter radiologischer oder biochemischer Progression  k.A. zu Symptomen	Docetaxel 35mg/m <sup>2</sup> an Tag 2+9, alle 3 Wochen + Estramustin 280mg 3x/Tag an Tag 1-5 und 8-12 alle 3 Wo	Docetaxel 35mg/m <sup>2</sup> an Tag 2+9, alle 3 Wochen	1. primärer Endpunkt: PSA-Ansprechrage ,  2. Toxizität   Gemessene, aber im Vorhinein nicht genannte Endpunkte PSA-Progression, medianes Gesamtüberleben	<b>1.PSA-Ansprechrage (PSA-Wert ≤4ng/ml)</b> Docetaxel-Extramustin: 41% (29/71) nur Docetaxel: 25% (17/69) p=0,05  <b>2. Toxizität</b> Grad 3+4 Toxizität (v.a. GI)  Docetaxel-Extramustin: 45% nur Docetaxel: 21% p=0,005  Serious adverse events  Docetaxel-Extramustin: 20 nur Docetaxel: 9 p=0,04  <b>3.PSA-Progression</b> 6,9 D/E vs 7,3 Mo Dn.s.  <b>4. Gesamtüberleben</b> 19,3 D/E vs 21 Mo D n.s.  Cave: Extramustinphosphat war als einziges Chemotherapeutikum vorher erlaubt bei Einhalten einer wash-out -Phase von 6 Wo	Powerberechnung für PSA-Ansprechen plausibel:  Annahme einer 25%igen Verbesserung der Responserate (von 40% auf 65%) Power 80%  Studie für PSA- Progression und Gesamtüberleben nicht gepowert. Signifikanter Unterschied trotzdem unwahrscheinlich	1+

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
Nelson J.B. et al, 2008 [532]  multi-zentrischer RCT	941 Pat. mit PCa und adäquater Androgensuppression bei steigendem PSA-Wert ohne Metastasenachweis	Atrasentan 10mg oral bis Progress oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen  (Atrasentan = antagonistische Bindung an Endothelin-A-Rezeptor, pot. zytotox.)	Placebo bis Progress oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen	Zeit bis Progression (Auftreten von Metasasen)  Zeit bis PSA-Progression Veränderung in alkaliner Phosphatase PSA-DT  Gesamtüberleben	Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Atrasentan und Placebo in den Endpunkten, regional sehr unterschiedliche Ergebnisse zugunsten und zuungunsten von Atrasentan	1:1 Randomisierung doppelblind  Keine Angaben zu Allocation concealment Powerberechnung plausibel	1+
ShamashJ et al, 2011 [533] RCT	N= 270  Med. Alter 76J  Pat. mit kastrationsresistentem PCa ohne vorausgegangene Chemotherapie	Dexamethason, Aspirin und Diethylstilbestrol	Dexamethason, Aspirin und Diethylstilbestrol  erst bei Progress	Ansprechrate  Progressionfreies Überleben  Gesamtüberleben  Nebenwirkungen	Ansprechrate bei sofortigem Diethylstilbestrol erhöht, alle anderen Parameter n.s.		1+
<b>Thema : Second-line Therapie (Abiraterone, Cabazitaxdel) nach Fist-line Chemotherapie bei kastrationsresistentem PCa</b>							
De Bono J.S. et al, 2011 [534] COU-AA-301	N=1195 Pat mit kastrationsresistentem	797 Pat.  1000 mg Abiraterone Acetat	398 Pat.  Placebo + 5mg Prednisolon	1. Gesamtüberleben 2. Zeit bis PSA-Progression	<b>Gesamtüberleben</b> Abiraterone-Gruppe: 14,8 Mo 333 Todesfälle (42%) Prednisone-Gruppe: 10,9Mo	Keine Angaben dazu, wie Randomisierungsverfahren 2 :1 durchgeführt wurde und	1+ ?

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
Investigators  multi- zentrischer RCT	metastastierte m PCa nach Chemo- therapie mit Docetaxel mit mittl. Schmerzscore von 3 auf einer Skala von 1-10	+ 5mg Prednisolon 2x/Tag  Med. Follow up :  12,8Mo	5mg/Tag	3, Progressionsfreies Überleben nach radiologischen Kriterien 4. PSA-Ansprechrte Nebenwirkungen	<p>219 Todesfälle (55%) HR 0,65 [95%KI 0,54-0,77] p&lt;0,001</p> <p><b>Zeit bis PSA-Progression</b> Abiraterone-Gruppe: 10,2 Mo Prednisone-Gruppe: 6,6 Mo p&lt;0,001</p> <p><b>progressionsfreies Überleben</b> Abiraterone-Gruppe: 5,6 Mo Prednisone-Gruppe: 3,6 Mo p&lt;0,001</p> <p><b>PSA-Ansprechrte</b> Abiraterone-Gruppe: 29% Prednisone-Gruppe: 6% p&lt;0,001</p> <p><b>Nebenwirkungen (mineralokortikoide)</b> Flüssigkeitsretention, Ödeme, Hypokaliämie, Bluthochdruck, kardiale Störungen, Leberfunktionsstörungen Abiraterone-Gruppe: 55% Prednisone-Gruppe: 43% p&lt;0,001</p> <p>Signifikante Unterschiede v.a. in: Flüssigkeitsretention, Ödeme, Hypokaliämie</p>	<p>Concealment of Allocation gewährleistet wurde</p> <p>Plausible Powerberechnung. Interimsanalyse durch unabhängigen Statistiker, dann wegen bereits signifikanter Ergebnisse Abbruch der Verblindung und Auswertung durch Hersteller</p> <p>Studie vom Hersteller gesponsert und mitdesignt</p> <p><b>Nicht untersucht : Lebensqualität</b></p>	

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
<p>de Bono J.S. et al, 2010 [527]</p> <p>TROPIC Studie</p> <p>Multi-zentrischer RCT</p>	<p>N=755 Pat</p> <p>Med. Alter 67/68</p> <p>Mind. 75J 18,5% mit kastrations- resistentem PCa</p> <p>ECOG 0-1 und voraus- gegangener Chemo- therapie mit Docetaxel (13% mehr als 1) und Progression nach RECIST mit mind. 1 viszeralen oder Weichteil- metastase</p> <p>45% symp- tomatisch (Pain at baseline)</p>	<p>n=378</p> <p>Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 21 Tage und 10mg Prednison /Tag</p> <p>max. 10 Zyklen bis Progression oder Tod</p> <p><b>Med. Follow up:</b> 12,8Mo</p>	<p>n=377</p> <p>Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 21 Tage und 10mg Prednison/Tag max. 10 Zyklen bis Progression oder Tod</p>	<p>1. Applikation/ Absetzen der Medikation</p> <p>2. Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>3. komb. Endpunkt progressionsfreies Überleben (biochemisch, radiologisch, klinisch)</p> <p>4. Auswirkungen auf Schmerzen</p> <p>5. Nebenwirkungen</p>	<p><b>1. Applikation/Absetzen der Medikation</b> 98% der Patienten erhielten Studienmedikation</p> <p>Applikation alle 10 geplante Zyklen:</p> <p>Cabazitaxel-Gruppe: 28% Mitoxantron-Gruppe: 12%</p> <p>Absetzen der Medikation: Cabazitaxel-Gruppe: 70% Progression 48%, Unerwünschte Ereignisse 18%</p> <p>Mitoxantron-Gruppe: 86% Progression 71%, unerwünschte Ereignisse 8%</p> <p>Cabazitaxel Gruppe: 3x mehr Dosisreduktionen als in Mitoxantron Gruppe</p> <p><b>2. Gesamtüberleben (median)</b> Cabazitaxel-Gruppe: 15,1 Mo</p> <p>Mitoxantron-Gruppe: 12,7 Mo</p> <p>HR 0,70 95%KI 0,59-0,83, p&lt;0,001</p> <p>Aber Tod innerhalb 30 Tage nach Infusion in Cabazitaxel Gruppe erhöht</p> <p><b>3. Progressionsfreies Überleben (median)</b> Cabazitaxel-Gruppe: 2,8 Mo</p> <p>Mitoxantron-Gruppe: 1,4 Mo</p> <p>HR 0,74 95%KI 0,64-0,86, p&lt;0,001</p> <p><b>4. Auswirkungen auf Schmerzen</b> n.s. geringes Ansprechen 7 vs 6%</p>	<p>„open-labeled“</p> <p>Behandler nicht verblindet, Auswerter verblindet</p> <p>Randomisierung /Allocation computerisiert</p> <p>durch Dritte</p> <p>„dynamic allocation method“</p> <p>Studie vom Hersteller gesponsert , auch in Design und Auswertung beteiligt</p> <p>Auswertung durch unabhängigen Statistiker</p>	<p>1+</p>

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
<b>Thema : Immuntherapie mit Sipuleucel</b>							
Higano C.S. et al, 2009 [535]  Auswertung von 2 RCT  D9901  D9902A  Multizentrisch	N=225 Pat. mit kastrationsresis- tentem PCa und asymptomatic her Progression	N=147 mit Sipuleucel i.v. 3 Infusionen +Prämedikation  Med. Follow Up:  n.a., FU bis zu 36 MO	N= 78 Placebo i.v. + Prämedikation	Primärer Endpunkt progressionfreies Überleben Gesamtüberleben  Nebenwirkungen	<b>1- Progressionsfreies Überleben</b>  n.s. für beide,  für D9901 31% Reduktion in Progression  <b>2. Gesamtüberleben</b>  Sipuleucel-Arm- HR 1,5 95%KI 1,10-2.05 p0,011  Auch nach Adjustierung von Imbalancen zwischen den Armen und anschließender Chemotherapie statistisch signifikant.  <b>2. häufigere Nebenwirkungen</b> Frösteln, Fieber, Kopfschmerzen, Asthenie, Fatigue Dyspnoe, Erbrechen, Tremor (meist Grad 1-2 über 1-2Tage)		1+
Kantoff P.W. et al,  2010 [536]  IMPACT Study multi- zentrischer RCT	N= 512 med. Alter 71J  rekrutiert 8/2001- 11/2007 aus 75 Zentren der USA mit metastasiertem kastrations- resistenten PCa	N= 341  3x Sipuleucel-T i.v. alle 2 Wochen + Prämedikation  (aktive zelluläre Immuntherapie, Vakzine)  Einschluss:	N= 171  3x Placebo i.v. alle 2 Wo + Prämedikation  <b>Med. Follow up:</b>	1. Gesamtüberleben sekundär als primären Endpunkt gewählt  2. PCa-spezifisches Überleben  3. Objektive Progression  4. klinische	Compliance: 92,2% erhielten alle 3 Infusionen 1. Gesamtüberleben (median). Sipuleucel-Arm: 25,8 Monate  Bei Auswertung 61,6% verstorben (210/341) Placebo-Arm: 21,7 Monate  Bei Auswertung 70,8% verstorben (121/171)  Auch noch statistisch signifikant nach 36	Zunächst primäre Endpunkte Progression und Zeit bis zum Aufreten krankheitsbedingter Schmerzen, aufgrund der Ergebnisse 2er vorausgegangener RCTs jedoch vor Entblindung Änderung in	1+

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
	nach anti-androgener Therapie und einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mind. 6 Mo ca. 52% asymptomatisch, 75% Gleason Score <7 zahlreiche Ausschlussgründe (siehe Intervention)	PSA mind. 5 ng/ml, Testosteron <50ng/dl, Progression aufgrund von Bildgebung oder PSA-Wert Anstieg  Stratifizierung nach Gleason, Anzahl von Knochenmetastasen und Therapie mit Bisphosphonat  Ausschlussgründe: >ECOG 2 viszerale Metastasen pathologische Frakturen der Röhrenknochen Rückenmarkskompression Strahlentherapie, Glukokortikoidgabe, Operation oder systemische Therapie außer Kastration in den	34 Monate	Progression  5. PSA-Ansprechen  6. positive AK-Titer  7. Nebenwirkungen	Mo.  Auch noch statistisch signifikant bei Adjustierung nach Docetaxel-Therapie nach Vakzinierung (HR 0,78 95%KI 0,62-0,98)  Adj. HR für Tod für Sipuleucel 0,78 [95KI 0,61-0,98] p=0,03 (auch unadjustiert entsprechend)  2. PCa spezifisches Überleben Ebenfalls Risikoreduktion HR 0,77 [95%KI 0,61-0,98]  3. Objektive Progression 14,6 vs 14,4 Monate n.s.  4. klinische Progression n.s.  5. PSA-Ansprechen  6. positive Antikörper-Titer (gegen immunisierendes Antigen PA2024 >400)  Sipuleucel-Arm: 66,2% (100/151) Pat. mit hohen AK Titern hatten sign. längeres Überleben  Placebo-Arm: 2,9% (2/70)  7. Nebenwirkungen Mind. doppelt so häufig in Sipuleucel-	Gesamtüberleben  Powerberechnung für Gesamtüberleben angegeben  2:1 Randomisierung, doppelblind,  keine Angaben zum Randomisierungsverfahren und Allocation Concealment  Studie vom Hersteller gesponsert, auch Design, Durchführung und Auswertung durch Hersteller in Kollaboration mit klin. Autoren  Nicht untersucht : Lebensqualität	

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
		letzten 28 Tagen			<p>Gruppe:</p> <p>„Chills“ – Gänsehaut, Frösteln 54%</p> <p>Hyperhidrosis 5,3%, Bluthochdruck 7,4%, grippeähnliche Symptome 9,4%, Myalgie 9,8%, Kopfschmerzen 16%, Fieber 29%</p>		

## 8.4.9. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention		Nach-verfolgu ng	Out-comes	Ergebnisse			Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Berthold 2008 [528]	RCT	1.006	cTxNxM1, kastrationsresistent	Docetaxel alle 3 Wo + Prednison (D3P)	Docetaxel alle 1 Wo + Prednison (D1P)	Mitoxantron + Prednison (MP)	?	OS	D3P	D1P	MP	Update von Tannock 2004  Signifikante Verbesserung des Überlebens mit Docetaxel alle 3 Wo	1+
Fossa 2007 [537]	RCT	109	cTxNxM1, kastrationsresistent, Alter median 70-72 J	Docetaxel wöchentlich + Prednisolon	Prednisolon		?	OS, PFS	DP	P		diese Publikation liegt der Fossa 2008 zugrunde	1+
Fossa 2001 [538]	RCT	201	cTxNxM1, kastrationsresistent und symptomatisch, Alter ,median 72J	Flutamide	Prednison		?	TTP, OS, SR, BR, QOL	kein Unterschied bzgl. TTP, OS, SR, BR  SR in 45% vs 56%  BR in 23% vs 21%  signifikant bessere QOL-Werte für Predni bezüglich Schmerz, Müdigkeit, Appetit, GI-Symptomen, allgemeine QOL			Wirksamkeit von Predni nicht gegen Placebo, sondern als vorher-nachher-Vergleich (Fallseriendesign)	1+ (3)



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgu-ng	Out-comes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Oudard 2005 [539]	RCT	127	cTxNxM1 kastrationsresistent, Alter ,median 68 J	Docetaxel in zwei versch. Gaben plus Predni plus Warfarin	Mitoxantron plus Predni	median 12 M (1 J)	TTPSA, OS	signifikant verlängerte TTPSA in beiden Docetaxel-Armen  OS 18,6 bzw. 18,4 M (Docetaxel) vs 13,4 M (Mitoxantron) nicht signifikant		1+

## 8.5. Thema Therapie von Knochenmetastasen

### 8.5.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 2. Aktualisierung 2014

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs-grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
Cookson 2013 [517]	Clinicians may choose either denosumab or zoledronic acid when selecting a preventative treatment for skeletal related events for mCRPC patients with bony metastases.	Option; Evidence Level Grade C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Smith MR et al: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Eng J Med 2009.</li> <li>- Fizazi K et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. Lancet 2011.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meta-analysis conducted but not presented</li> <li>- Systematic literature research conducted in multiple databases</li> <li>- Conflict of Interest reported</li> <li>- Critical appraisal of included studies</li> <li>- Guideline reviewed, reviewer names stated</li> <li>- Panel consisted of medical oncologists and urologists</li> </ul>	see column left "Bemerkungen"
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parker C, Coleman RE, Nilsson S et al: Updated survival, quality of life (QOL), and safety data of radium-223 chloride (RA-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases from the phase 3 double-blind, randomized, multinational study (ALSYMPCA). Ann of Oncol 2012; 23: ix294.</li> </ul> <p>[unpublished]</p>	<p>Guideline was accepted for publication prior to FDA approval of Radium-223 dichloride for the treatment of symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer with bone metastases.</p> <p>Radium-223: A phase III trial with radium-223 in symptomatic men</p>	

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs- grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
				with progressive mCRPC with or without prior docetaxel exposure reported improvement in median survival; 14.9 months v. 11.3 months (HR 0.695, 95% CI 0.581 – 0.832; P=0.00007) in favor of radium-223 over placebo. Time to first SRE improved from 9.8 month with placebo to 15.6 months with radium-223 (HR 0.658, 95% CI 0.522 – 0.830; P=0.00037). Significant improvements in QOL measurements were reported in the patients treated with radium-223. Rates of grade 3 or 4 neutropenia and thrombocytopenia were low at 2.2% and 6.3%, respectively.	
Heidenreich 2013 [26]	Recommendation: Bone protective agents may be offered to patients with skeletal metastases (denosumab being superior to zoledronic acid) to prevent osseous complications. However, the benefits must be balanced against the toxicity of these agents, and jaw necrosis in particular must be avoided.	Grade: A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Saad F et al: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002</li> <li>- Dearnaley DP et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2009</li> <li>- Aapro M et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol 2008</li> <li>- Diel IJ et al: Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Guideline based on systematic literature search</li> <li>- Extraction of evidence not recorded</li> <li>- critical appraisal of single studies partly stated</li> <li>- Conflicts of interest declared</li> <li>- No external sources of funding have been involved</li> <li>- details on formal consensus</li> </ul>	see column left "Bemerkungen »

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs- grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
			<p>there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? Crit Rev Oncol Hematol 2007</p> <p>- Heidenreich A et al: The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. J Urol 2001</p> <p>- Heidenreich A et al: Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002.</p> <p>- Smith MR et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2012</p>	methods can not be found	
	<p>Recommendation: In men with CRPC with symptomatic bone metastases, who are ineligible for or progressing after docetaxel treatment with 223Ra (alpharadin) has shown a survival benefit.</p>	Grade A	<p>- Parker C et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). J Clin Oncol 2012; 30 (suppl ; abstr BA4512). <a href="http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&amp;vmview=abst_detail_view&amp;confID=114&amp;abstractID=95649">http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&amp;vmview=abst_detail_view&amp;confID=114&amp;abstractID=95649</a></p> <p>- Brady D et al: Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. Cancer J 2013 (review citing Parker et al)</p> <p>- Bellmunt J. Tackling the bone with alpha emitters in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Eur Urol 2013. (comment)</p>	- Parker C et al: unpublished study	
Climent 2012	Bone targeted treatments zoledronic acid (4 mg intravenously every 3-4	LE: Ib;	- Saad F et al: A randomized, placebocontrolled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory	- No guideline, rather position	see column

Quelle	Empfehlungen & Abschnittangaben/ Nummerierung	Evidenz- und Empfehlungs- grad	Literaturbelege	Bemerkungen	Methodische Bewertung
[518]	<p>weeks) or denosumab (120 mg subcutaneously every 4 weeks; if approved by regulatory authorities) are recommended for the treatment of bone metastases in patients with CRPC to prevent bone complications</p> <p>No recommendation regarding radium 223</p>	Grade: A	<p>metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Saad F et al: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004.</li> <li>- Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. Br J Cancer 2008</li> <li>- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castrationresistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011.</li> </ul>	<p>statement</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The development of this consensus was supported by a Grant from Novartis Pharmaceuticals</li> <li>- The authors declare that they do not have any conflicts of interest that could inappropriately influence their work.</li> <li>- Systematic literature search</li> <li>- No information about inclusion and exclusion of studies found in literature search</li> <li>- No information regarding member of panel</li> <li>- Consensus procedure not described</li> </ul>	<p>left</p> <p>"Bemerkungen"</p>

### 8.5.2. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Aktualisierung 2011

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
NICE 2008 [32]	<p>The use of bisphosphonates to prevent or reduce the complications of bone metastases in men with hormone-refractory prostate cancer is not recommended.</p> <p>Qualifying statement: There is inconsistent evidence, from several RCTs, of the effectiveness of bisphosphonates in preventing or reducing complications of bone metastases.</p> <p>Aus dem Evidence Review:</p> <p>Prevention of bone metastasis</p> <p>The PR04 trial examined the effect of clodronate on the time to bone metastasis in men with localised or locally advanced prostate cancer (Mason <i>et al.</i> 2007). At a median follow up of 7 years, there was no significant difference between clodronate and placebo arms in terms of symptomatic bone metastases or prostate cancer death (clodronate vs. placebo: HR=1.22 [95% C.I. 0.88 to 1.68]). There was no significant difference between overall survival in the two arms (clodronate vs. placebo: HR = 1.03 [95%CI 0.76 to 1.39]).</p> <p>The Zometa 704 trial (Smith et al. 2005) examined the use of zoledronic acid for the prevention of bone metastasis in men with rising PSA despite ADT. The trial was closed prematurely due to a lower than expected rate of bone metastasis. While results were published from the 201 patients in the control arm (Smith et al. 2005), literature searches did not find any published data about the 188 patients who received zoledronic acid.</p> <p>Adverse effects</p> <p>In the PR04 trial, there were 202 adverse events in the clodronate arm and 181 in the placebo arm. More detail is required to interpret these figures, for example, it is unclear whether some patients experienced multiple adverse events.</p>	n.a.	<p>Mason <i>et al.</i> 2007 PR04 trial</p> <p>Smith <i>et al.</i> 2005 Zometa 704 trial</p>	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, transparente Aufarbeitung der Evidenz in Evidenztabelle
	<p>Bisphosphonates for pain relief may be considered for men with hormone-refractory prostate cancer when other treatments (including analgesics and palliative radiotherapy) have failed. The oral or intravenous route of administration should be chosen according to convenience, tolerability and cost.</p>			

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<p>Qualifying statement: A systematic review supports this recommendation.</p> <p>Clinical evidence: Evidence came from a systematic review of ten randomised trials (Yuen et al. 2006). Metaanalysis showed a trend favouring bisphosphonates over placebo for the relief of pain from bone metastases in men with prostate cancer. There was no significant difference, however, between the analgesic consumption of bisphosphonate and placebo groups. Meta-analysis showed a modest reduction in skeletal events with bisphosphonate treatment (using trial authors' definitions of skeletal events). The estimated rates for skeletal events were 37.8% and 43.0% for the bisphosphonate and placebo groups respectively; an absolute risk difference of 5.2%. There was inconsistent evidence about the effect of bisphosphonates on the rate of pathological fractures. The rates of spinal cord compression, bone surgery and bone radiotherapy did not differ significantly between bisphosphonate and placebo groups. There were no significant group differences in overall survival or in quality of life.</p>			
	<p>Bisphosphonates should not be used routinely to prevent osteoporosis in men with prostate cancer receiving androgen withdrawal therapy.</p> <p>Qualifying statement: This recommendation is based on a lack of evidence that the incidence of bone fractures is reduced.</p> <p>Clinical evidence: There was consistent evidence from randomised trials (Diamond et al. 2001; Greenspan et al. 2007; Michaelson et al. 2007; Ryan 2006; Magno et al. 2005; Smith et al. 2001; Smith et al. 2003), that treatment with bisphosphonates increases the bone mineral density of the lumbar spine in men receiving hormonal therapy for prostate cancer. However, there was no evidence about the effect of bisphosphonates on the rate of symptomatic fractures: the single trial reporting this outcome had insufficient Follow-up (Smith et al. 2003). There was no significant difference in the rate of severe adverse effects in bisphosphonate and placebo arms in three trials that reported this outcome (Ryan 2006; Greenspan et al. 2007; Smith et al. 2003).</p>			
EAU 2011 [30]	Many patients with CRPC have painful bone metastases and are not amenable to chemotherapy, making effective palliative treatment options necessary. A multidisciplinary approach is required with input from medical oncologists, radiation oncologists, urologists,	n.a.	Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus mitoxantrone plus	Leitlinie basiert auf systematischen Literaturrecherchen, keine Extraktion der

Quelle	Text	Evidenz- bzw. Empfehlungsgrad	Literaturbelege	Methodische Bewertung
	<p>nurses, and social workers.</p> <p>Critical issues of palliation must be addressed while considering additional systemic treatment, including management of pain, constipation, anorexia, nausea, fatigue, and depression (ie, palliative EBRT, cortisone, analgesics, and antiemetics).</p> <p>Common complications due to skeletal metastases include bone pain, vertebral collapse, or deformity pathologic fractures and spinal cord compression.</p> <p>The use of zoledronate demonstrated a clinically significant effect in terms of prevention of skeletal complications and pain reduction, or even total relief of pain, in patients with CRPC. Patients with CRPC metastatic to the bone who were given zoledronic acid 4 mg every 4 wk experienced a significant reduction in the number of skeletal-related events and pathologic fractures, and a significant increase in time to the first skeletal-related event.</p> <p>In the most recent prospective randomised trial, the receptor activator of the nuclear factor kB ligand inhibitor denusomab was compared with zoledronic acid in a cohort of about 1900 patients with CRPC and bone metastases. The times to first and subsequent on-study skeletal-related events were significantly reduced by 18% in the denusomab arm. There was no statistically significant difference with regard to overall disease progression and survival. The frequency of treatment-associated side effects, especially the frequency of osteonecrosis of the jaw, was similar between both arms.</p> <p>Regarding bone metastases, spinal cord compression is the most devastating complication. It must be considered an emergency, requiring immediate whole-spine magnetic resonance imaging and steroids. A surgical decompression must be systematically discussed and followed by EBRT. If, however, primary surgery is not appropriate for medical reasons, RT in combination with corticosteroids should be offered.</p>		<p>prednisone or prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-12.</p> <p>Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al., IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363: 411-22.</p> <p>Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68.</p> <p>Fizazi K, Carducci MA, Smith MR, et al. A randomized phase III trial of denusomab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 28: 343s. Abstract LBA4507.</p>	Evidenz



### 8.5.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 2. Aktualisierung 2014

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
SR	Agarwal 2012 [540]	<p>Medline databases were searched till October 18, 2011, with the search terms metastatic castration-resistant prostate cancer, targeted therapy, biologic agents, and immunotherapy.</p> <p>Last 5 yr conferences abstracts of major conferences.</p>		<p>Zoledronic acid has diminished SREs by 24%, denosumab decreased the risk by a further 18% [5];</p> <p>Median time to the first on-study SRE was 20.7 mo with denosumab compared with 17.1 mo with zoledronic acid (HR: 0.82; 95% CI, 0.71-0.95; p = 0.0002 for noninferiority; p = 0.008 for superiority) [5].</p> <p>Denosumab has extended the median time to bone metastasis by approximately 4 mo (29.5 vs 25.2 mo; p = 0.028) in nonmetastatic CRPC and PSA <math>\geq</math> 8 ng/ml or PSA doubling time <math>\leq</math> 10 mo [67].</p> <p>Radium-223, reduced pain and extended median survival (14.0 vs 11.2 mo; HR: 0.699; p = 0.0022) in men with symptomatic bone metastasis in a phase 3 trial, and regulatory approval is anticipated [68].</p>	<p>no critical appraisal of included studies; limitations or risk of bias of single studies not discussed</p> <p>study type not described</p> <p>no mention of two independent reviewer</p> <p>no flow-diagram of study selection shown</p> <p>no inclusion or exclusion criteria described</p>	<p>[5] Fizazi K et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011;</p> <p>[67] Smith MR. Late-breaking plenary session. At: American Urological Association (AUA) Annual Meeting; May 15, 2011; Washington, DC, USA.</p> <p>[68] Parker C. Phase III trial of alpharadin (radium-223) for metastatic castration-resistant prostate cancer with bone metastases. Paper presented at: European Society for Medical Oncology European</p>	1-

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
						Multidisciplinary Cancer Congress; September 23-27, 2011; Stockholm, Sweden.	
SR	Dhillon 2008 [541]	Medline, Embase, AdisBase for zoledronic acid/zoledronate  till 13th February 2008  Large, well controlled trials with appropriate statistical methods were preferred.	Zoledronic acid (4mg/8 mg) vs. placebo	sign. fewer zoledronic acid than placebo recipients experienced at least one SRE at 15 and 24 months  a multiple event analysis showed a 53% reduction in the risk of experiencing an SRE with zoledronic acid compared with placebo (RR 0.47, p<0.05)  HR-QoL, FACT-P, EQ-D decreased in placebo and zoledronic acid recipients  Both groups showing similar increase from baseline in mean composite pain, mean ECOG performance and analgesic scores	no critical appraisal of included studies; limitations or risk of bias of single studies not discussed  no flow-diagram of study selection shown  no inclusion or exclusion criteria described  systematic literature search, and additional hand search conducted  manufacturer of the agent under review was offered an opportunity to comment on the review before publication → comments and changes made based on this comments are not described	Saad F et al J Natl Cancer Inst 2002  Saad F et al J Natl Cancer Inst 2004  Saad F et al : Clin Genitourin Cancer 2007	1+
SR/ network meta-analysis	Ford 2013 [542]	- Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science	Denosumab vs zoledronic acid vs placebo  Time to first SRE	Time to first SRE (SRE)  Denosumab: 20.7m vs. Zoledronic acid: 17.1m HR 0.82 (95%CI, 0.71-0.95, p= 0.0002) [Fizazi et	Search strategy clearly described  Number and reason for inclusion and exclusion of studies reported	Fizazi K et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men	1++

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
		additional meeting abstracts till 2011  - RCT assessing denosumab, bisphosphonates or best supportive care in patients with bone metastases	(SRE)  Time to first and subsequent SRE (SSRE)  Skeletal mobility rate (SMR)	al]  Time to first and subsequent SRE (SSRE)  Denosumab vs. Zoledronic acid: Rate ratio 0.82 (95% CI 0.71-0.94) [Fizazi et al]  Time to first SRE (SRE)  previous SRE: Zoledronic acid: 361 days vs. Placebo: 258 days, (HR not reported),p=0.066  no previous SRE: Zoledronic acid 499 days vs. Placebo: 337 days, (HR not reported)p=0.065 [Saad et al]  Time to first and subsequent SRE (SSRE)  Zoledronic acid vs. placebo: Rate ratio 0.64 (95% CI not reported) p=0.002 [Saad et al]  SMR :  Zoledronic acid 0.80 vs. placebo 1.49, p=0.006	PRISMA flow diagram  lack of published data→ conclusion about pain and QoL can not be made : data from abstracts show no delay in pain progression  Study type reported, critical appraisal of included studies, risk of bias assessed  No statistically significant difference in overall survival for denosumab compared with zoledronic acid for PCA.  Use of a fixed effect model (due to small number of studies)  SRE as a composite endpoint of little use for the patients  Funded by NICE	with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011.  Saad F et al. A randomized, placebocontrolled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002.	

Studientyp	Quelle	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Ergebnisse	Bemerkungen	Literaturbelege	Evidenzniveau (SIGN)
				<p><b>Network meta-analysis</b></p> <p>Denosumab versus zoledronic acid:</p> <p>SRE (HR): 0.82 (95%CI,0.71-0.95)</p> <p>SSRE (risk ratio) 0.82 (95%CI, 0.71-0.94)</p> <p>SMR (rate ratio) 0.95 (95% CI,0.46-1.47)</p> <p>Denosumab versus placebo</p> <p>SRE (HR): 0.56 (95%CI,0.40-0.77)</p> <p>SSRE (risk ratio) 0.53 (95%CI,0.39-0.72)</p> <p>SMR (rate ratio) 0.52 (95%CI,0.07-0.82)</p> <p>Zoledronic acid versus placebo</p> <p>SRE (HR): 0.68 (95%CI,0.50-0.91)</p> <p>SSRE (risk ratio) 0.64 (95%CI,0.48-0.85)</p> <p>SMR (rate ratio) 0.54 (95%CI,0.11-0.83)</p>			

### 8.5.4. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Aktualisierung 2011

Autor, Jahr Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Bemerkung
Chow E. et al, 2007 [543]  Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse	Systematische Recherche in Pubmed, Medline, Premedline, CancerLit und Cochrane Library bis 7/2006  Auch Abstracts  Keine sprachlichen Einschränkungen  Nur RCT	Einzeitfraktionierung vs Mehrzeitfraktionierung bei palliativer Bestrahlung von Knochenmetastasen	1. Complete response : n.s. (23% Einzeit vs 24% Mehrzeit)  2. overall response : n.s. (58% Einzeit vs. 59% Mehrzeit)  3. pathologische Frakturen + Rückenmarkskompression: <u>Tendenz</u> zu mehr pathologischen Frakturen und mehr Rückenmarkskompressionen nach Einzeitbestrahlung n.s. ( p=0,073 und p=0,13)  4. Rate der erneuten Behandlung : statistisch hochsignifikant erhöht bei Einzeitbestrahlung Wahrscheinlichkeit 2,5mal erhöht 95%KI 1,76-3,56, p<0,001	Siehe Sze et al + 7 weitere Arbeiten nach 2001 :  Sarkar SK, Sakra S, Parkar P et al, Ind J Radiol Imag, 2002 Altundag MB, et al, 2002  Badzio A et al, 2003  Hartsell WF et al, 2005 Roos DE et al, 2005 Kaasa S et al, 2006 Haddad P et al, 2006	1++	Random effects model
George R et al, 2010 [544]  Cochrane Review, systematische Übersichtsarbeit	Systematische Recherche in den Datenbanken Medline, Central, Embase, Cinahl, Lilacs + Cancerlit bis 7/2008  Einschlusskriterien: RCT , Behandlung mit	Interventionen für die Behandlung der metastatisch bedingten extraduralen Rückenmarkskompression bei Erwachsenen	1. Eingeschlossene Studien : n= 6 (insgesamt 544 Pat.)  a. 1 RCT (n=276) zu Dosierung/Applikationsschema von perkutaner Strahlentherapie 30 Gy in 8 Fraktionen vs 16 Gy in 2 Fraktionen : n.s.  « Ambulatory rates » 71% vs 68% RR 1.02 95%KI 0,90-1,15 n.s.  « Maintenance of Ambulation » 91% vs 89% n.s.  « Regainance of ambulation » 28% vs 29% n.s.  b. 1 RCT (n=101) dekompressive chirurgische	a. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R et al, J Clin Oncol. 2005 May 20;23 (15):3358-65b. b.Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al, Lancet. 2005 Aug 20-26;366 (9486):643-8. c. Young RF, Post EM, King GA. J Neurosurg. 1980 Dec;53(6):741-8. d. Graham PH, Capp A, Delaney G, Goozee G, Hickey B, Turner S, Browne L, Milross C, Wirth A. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2006	1+	Insgesamt so wenige Studien, dass It Autoren keine sicheren Aussagen getroffen werden können

Autor, Jahr Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Bemerkung
	perkutaner Strahlentherapie, operation und Corticosteroiden		<p>Intervention + perk. Strahlentherapie vs. Strahlentherapie allein (s.a. Evidenztabelle Patchell et al, 2005)</p> <p>« Ambulatory rates » 84% vs. 57% RR0,67 95%KI 0,53-0,86 NNT 3,7 p&lt;0,05</p> <p>« Maintenance of Ambulation » 94% vs 74% RR 0,79 95%KI 0,64-0,98 NNT 5 p&lt;0,05</p> <p>« Regainance of ambulation » 63% vs 19% RR 0,30 95%KI 0,1-0,89 NNT 2,27 p&lt;0,05</p> <p>c. 1 RCT (n=29) Laminektomie vs. keine Intervention : kein Benefit /Ergebnisse nicht dargestellt.</p> <p>d. 3 RCT zu Corticosteroiden</p> <p>alle RCT (n=105) mit insuffizienten Informationen über Effekte von Corticosteroiden bezüglich « ambulation »</p> <p>2 RCT (n=77) : stat. signifikant höhere « serious adverse events » in Hochdosisarmen RR0,12 95%Ki 0,02-0,97</p>	<p>Feb; 18(1):70-6. ,Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Eur J Cancer. 1994;30A (1):22-7.</p> <p>Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WLNeurology. 1989 Sep;39(9):1255-7.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hansen%20H%22%5BAuthor%5D">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Hansen%20H%22%5BAuthor%5D</a></p>		
Sze WM et al, 2011 [545] Cochrane Review + Metaanalyse	Systematische Recherche in Medline, Embase, Cancerlit, Referenzlisten bis 9/2001  Nur RCT 2011 2no	Perkutane Bestrahlung von Knochenmetastasen per Einzelapplikation (single fraction) vs mehrere Applikationen (multi fraction) im Hinblick auf Schmerzlinderung und Prävention von	<p>Einschluss von 11 RCT (n= 3435)</p> <p>Pat mit schmerzhaften Knochenmetastasen v.a. Prostata- Brust und Lungenkarzinom</p> <p>1. Ansprechraten n.s. einzeln - vs. multifraktion</p> <p>60% (1059/1779) vs 59% (1038/1769) OR 1,03[95% KI 0,89 - 1,19]</p>	<p>Bone Pain Trial Working Party. Radio-therapy Oncology 999;52(2):111-21. Cole DJ. Clinical Oncology 1989;1(2):59-62. Foro P, Algara M, Reig A et al, Oncologia 1998;21 (11):55-60. Foro P, Algara M, Reig A et al, Oncologia 1998;21 (11):55-60. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR et al, Radiotherapy Oncology 1997;45(2): 109-16. Kagei K,</p>	1++	<p>Authors' conclusions</p> <p>Single fraction radiotherapy was as effective as multifraction radiotherapy in relieving metastatic</p>

Autor, Jahr Studientyp	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Charakteristik eingeschlossener Studien / Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen	Literaturbelege	Evidenz-niveau (SIGN)	Bemerkung
	change to conclusions »	Komplikationen	<p>2. Komplette Schmerzfreiheit nach Behandlung n.s. einzeln vs. multifraktionale:</p> <p>34% [497/1441]) vs 32% [463/1435])</p> <p>OR1,11 [95% CI 0,94 -1,3].</p> <p>3. Rate erneuter Behandlung erhöht bei Einzelapplikation einzeln vs. multifraktionale</p> <p>21,5% (267/1240) vs 7,4% (91/1236) multifraction OR 3,44 [95% KI 2,67 -4,43].</p> <p>4. Rate pathologischer Frakturen erhöht bei Einzelapplikation einzeln vs. multifraktionale</p> <p>3% (37/1240) vs 1,6% (20/1236 OR 1,82 [95% KI 1,06 - 3,11].</p> <p>5. Rate Rückenmarkskompression n.s.</p> <p>OR 1,41 [95% KI 0,72 - 2,75]</p>	<p>Suzuki K, Shirato H et al, Gan No Rinsho 1990;36 (15): 2553-8. Koswig S, Budach V. Strahlentherapie und Onkologie 1999;175(10):500-508. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E et al, Radiotherapy Oncology 1998;47 (3):233-40. Ozsaran Z, Yalman D, Anacak Y et al, Journal BUON 2001; 6:43-48. Price P, Hoskin PJ, Easton D et al, Radiotherapy Oncology 1986;6(4):247-55. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H et al, Radiotherapy Oncology 1999;52(2):101-9. Warde PR, Kirkbride P, Panzarella T. ASCO 2001; 20: abstract 1538.</p>		bone pain. However, the retreatment rate and pathological fracture rates were higher after single fraction radiotherapy. Studies with quality of life and health economic end points are warranted to find out the optimal treatment option.

### 8.5.5. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
<b>Thema Bestrahlung</b>							
Falkmer, 2003 [546]	Systematischer Review	8 RCTs, 10 prospektive Studien, 3 retrospektive Studien und 3 Reviews und andere Artikel aus systematischer Recherche in Medline und Cochrane library (01.01.94-01.10.2001)	Effekt von EBRT auf Schmerzen durch Knochenmetastasen bei versch. Primärtumorarten	<u>lokale RT bei Knochenschmerzen (8 RCTs, 5 prospektive Studien):</u> - niedrigste Einzeldosis 4Gy, höchste Einzeldosis 10Gy - Mehrfachbestrahlungen von 1,8 bis 5Gy in 4 bis 23 Sitzungen - gut dokumentierte Effekte bei Knochenschmerzen - Ergebnisse zur <u>kompletten Schmerzremission</u> aufgrund unterschiedlicher Erhebung der Schmerzen und der Effekte schwer evaluierbar - <u>Gesamtschmerzentlastung</u> bei 59 bis 90% berichtet - Effekt bei Einzeldosis mit 4Gy signifikant geringer als bei anderen Fraktionierungsrhythmen - niedrigste wirkungsvolle Einzeldosis 6Gy - Gesamtschmerzentlastung und Schmerzrezidiv scheinbar unabhängig von Fraktionierungsrhythmen - im Mittel 5-6Mon. Schmerzlinderung nach RT, Anstieg auf Schmerzskala nach 1J bei 40% der Pat. - Bedarf erneuter RT in Gruppen mit Einzelbestrahlungen signifikant höher als bei Mehrfachbestrahlungen		1++	- Gaze MN, et al. Radiother Oncol 1997 - Jeremic B, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 - Koswig S, et al. Strahlenther Onkol 1999 - Nielson OS, et al. Radiother Oncol 1998 - Niewald M, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 - Rasmusson B, et al. Radiat Oncol 1995 - Steenland E, et al. Radiother Oncol 1999 - The Bone Pain Trail working Party. Radiother Oncol 1999 - Arcangeli G, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys



Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gründe für die Unterschiede nicht eindeutig</li> <li>- <u>Nebenwirkungen</u> insgesamt leicht</li> <li>- Spinalkanalstenosen in 4 Studien berichtet (nicht eindeutig, ob im Bestrahlungsfeld aufgetreten)</li> <li>- Inzidenz 1-2% in großen RCTs und 8-9% in kleineren Studien</li> <li>- jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen Einzel- oder Mehrfachbestrahlungen</li> <li>- pathologische Frakturen in 6 Studien berichtet - Inzidenz 1-10% (in großen RCTs 1-4%)</li> <li>- bei Einzelbestrahlungen 2-3mal höhere Inzidenz als bei Mehrfachbestrahlungen</li> <li>- keine <u>QoL</u>-Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen</li> <li>- Sensitivität von <u>Schmerztagebüchern</u> zu gering um Effekte zu messen</li> <li>- <u>Remineralisierung</u> nach 6Mon. bei Mehrfachbestrahlten signifikant besser als bei Einfachbestrahlten (Koswig et al.)</li> </ul>			<p>1998</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bremer M, et al. Strahlenther Onkol 1999</li> <li>- Huguenin PI, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998</li> <li>- Tomboloini V, et al. Tumouri 1994</li> <li>- Uppelschoten JM, et al. Radiother Oncol 1995</li> </ul>
				<p><u>lokale RT bei Knochenschmerzen (systematischer Übersichtsarbeiten.)</u></p> <p>1. RCTs (1982-1992): keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zw. RT-Dosis und früher (4 Wo.) kompletter Schmerzremission</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach 3-6Mon. komplette Schmerzremission eindeutige</li> </ul>			<p>1. Ben-Josef E, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999</p> <p>2. Ratanatharathorn V, et al. Int J Radiat Oncol Biol</p>

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				<p>Beziehung (bei höheren biologisch effektiven Dosen höhere Anzahl mit später kompletter Schmerzreduktion)</p> <p>2. 10 RCTs (4 seit 1994): Einmahldosis 8Gy effektiv zur teilweisen oder kompletten Schmerzremission bei 80% der Pat.</p> <p>3. 9 RCTs vor und 4 Studien nach 1994 eingeschlossen</p> <p>- lokale RT eindeutig effektiv als Schmerztherapie (Gesamtschmerzlastung bei etwa 66%)</p> <p>- keine Evidenz für Unterschiede durch verschiedene Fraktionierungsrhythmen</p>			<p>Phys 1999</p> <p>3. McQuai HJ, et al. The Cochrane Library, Issue 2 2001</p>
				<p><u>Halbkörperbestrahlung bei Knochenschmerzen:</u></p> <p>1. Gesamtschmerzlastung, Nebenwirkungen und QoL zw. Standardfraktionierung (3Gyx5) und 3Gyx2 oder 4Gyx2 nicht unterschiedlich</p> <p>- Gesamtschmerzlastung lag bei 90% nach 3-8Tagen</p> <p>- nach 3Gyx5 waren Pat. signifikant länger schmerzfrei als in anderen zwei Gruppen</p> <p>2. nach Einzeldosis <math>\geq 7\text{Gy}</math> Gesamtschmerzlastung bei 70% der Pat. (Nasopharynx-Ca.)</p> <p>- Effekt geringer bei niedrigeren Dosen</p>			<p>1. Salazar OR, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001</p> <p>2. Chua ET, et al. Ann Acad Med Singapore 1994</p>
				<p><u>lokale RT bei Spinalkanalstenose (SCC):</u></p>			<p>- Kida A, et al. Radiat Med</p>

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 retrospektive, 4 prospektive nicht-randomisierte Studien</li> <li>- frühe Diagnose und Therapiebeginn wichtigste Prediktoren für Schwere der SCC</li> <li>- bei später Diagnose ist die Schwere abhängig von der Strahlenempfindlichkeit des Tumors</li> <li>- ein Drittel derer die vorher kaum gehen konnten können wieder gehen</li> <li>- etwa 10% der paralytischen Pat. kann wieder gehen</li> <li>- langsamer Ausbruch der SCC erleichtert die Erholung nach RT</li> </ul>			<p>2000</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Helweg-Lasen S, et al. Acta Neurol Scand 1996</li> <li>- Katagiri H, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998</li> <li>- Maranzano E, et al. Int J radiat Oncol Biol Phys 1997</li> <li>- Maranzano E, et al. Int J radiat Oncol Biol Phys 1995</li> </ul>
				<p><u>chirurgische Behandlung und postoperative Bestrahlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 retrospektive Studien</li> <li>- lokale RT nach operativer Stabilisierung ist signifikant vorteilhaft</li> <li>- Indikationen noch uneindeutig</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Haentjens P, et al. Bull cancer 1995</li> <li>- Townsend PW, et al. J Clin oncol 1994</li> </ul>
<b>Thema Radionuklide</b>							
Bauman, 2005 [547]	syst. Review	RCTs und Metaanalysen, randomisierte Phase I und II-Trials, evidenzbasierte	Radionuklide (Sr-89, Sm-153, Re-186 o. -188, Sn-117, P-32) bei schmerzhaften	<p>Sr-89</p> <p><u>Porter 1993:</u></p> <p>-40% mit Sr-89 vs. 23% mit Placebo nach 3 Monaten</p>	Schlussfolgerung der Autoren: Radionuklide (Sr-	1+	Sciuto 2002, Porter 1993, Smeland 2003, Oosterhof 2003, Quilty 1994, Buchali 1988, Sciuto 2001, Tu

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
		<p>clinical practice-Guidelines</p> <p>Syst. Recherche in Medline (1966-2004), Embase (1980-2004), Cancerlit (1975-2002), Cochrane Library (2003)</p> <p>Einschluss</p> <p>Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Schmerzevaluation</li> <li>-Analgetikaeinnahme</li> <li>-QoL</li> <li>-OS</li> <li>-Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-n&lt;20</li> <li>-nicht englischsprachig publiziert</li> </ul>	<p>Knochenmetastasen, die nicht auf Analgetika ansprechen</p>	<p>schmerzfrei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-17% vs. 2% ohne weitere Schmerzmedikation, p&lt;0,05</li> <li>-weniger neue schmerzende Stellen: 0,59 neue vs. 1,21 neue Stellen, p&lt;0,002</li> </ul> <p><u>Oosterhof 2003:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-n=203, Sr-89 vs. lokale R</li> <li>-Schmerzfreiheit und time to progression in beiden Gruppen gleich</li> <li>-Verbesserung des Überlebens mit RT, 11 vs. 7,2 Monate, p=0,0457, Ein-Jahres- Überleben: 45% vs.34%</li> <li>-keine Unterschiede bei Nebenwirkungen</li> <li>-Sr-89- Therapie 25% teurer</li> </ul> <p><u>Quilty 1994:</u></p> <p>Lokale/ Halbseiten-RT vs. Sr-89</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Schmerzlinderung und Analgetikareduktion in allen Gruppen gleich</li> <li>-signifikant mehr Pat. mit Sr-89 vs. lokale/Halbseiten-RT frei von neuen schmerzenden Stellen, 64% vs. 42%, p&lt;0,05; 73% vs.51%, p&lt;0,05</li> </ul> <p><u>Buchali 1988</u></p>	<p>89 und Sm-153) können bei Pat. mit PCa und multiplen schmerzhaften Knochenmetastasen, bei denen eine Analgetikatherapie nicht erfolgreich und eine externe RT nicht indiziert ist, in Betracht gezogen werden. Die Knochenmarksfunktion, der gesundheitliche Status, andere Knochenmarks supprimierende Therapien (ChT, RT), die Lebenserwartung und Eignung des Pat. für eine palliative Therapie müssen berücksichtigt werden.</p>		<p>2001, Lewington 1991</p> <p>Olea 2000, Serafini 1998, Sartor 1997, Tian 1999, Resche 1997,</p> <p>Brundage 1998, Han 2002, Srivastava 1998, Shah Syed 1999</p>

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				<p>-n=41, Sr-89 vs. Placebo</p> <p>-kein sign. Unterschied bei Schmerzlinderung nach 1-3J</p> <p>-sign. besseres 2-J-Überleben mit Sr-89 vs. Placebo, 46% vs. 4%, p&lt;0,05 (CAVE: 10Pat. starben in ersten 3Monaten, wurden aus Analyse ausgeschlossen)</p> <p><u>Sciuto 2001:</u></p> <p>Brustkrebs-Pat.</p> <p><u>Tu 2001 (Phase II Trial)</u></p> <p>-n=72 mit PCa, Doxorubicin+Sr-89 vs. Doxorubicin</p> <p>-time-to-progression 13,9 vs. 7,0 Monate, p&lt;0,0001</p> <p>-OS: HR 2,76, [95% CI 1,44-5,29], p=0,0014</p> <p><u>Brundage 1998 (Practice guideline)</u></p> <p>-Empfehlung für Sr-89 bei kastrationsresistentem PCa, das für RT nicht geeignet ist</p> <p>-keine Empfehlung als adjuvante Therapie zu RT</p> <p>Sm-153</p> <p><u>Olea 2000</u></p> <p>-73% mit Schmerzfreiheit, dosisunabhängig</p>			

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				<p><u>Serafini 1998</u></p> <p>-2 Dosen Sm-153 vs. Placebo</p> <p>-besseres Ansprechen bei höherer Dosis vs. Placebo (31% vs. 14%, <math>p &lt; 0,016</math>)</p> <p><u>Sartor 1997</u></p> <p>-Schmerzlinderung in Sm-153-Gruppe, keine Werte angegeben</p> <p><u>Tian 1999 und Resche 1997</u></p> <p>-versch. Primärtumoren, keine Unterschiede</p> <p>Re-186 o. -188</p> <p><u>Han 2002</u></p> <p>79 v. 111 auswertbar (72%)</p> <p>-Re-186 vs. Placebo</p> <p>-Schmerzintensität: Zunahme in der Placebogruppe vs. Abnahme in der 186-Re-Gruppe, <math>p = 0,039</math></p> <p>-tägliche Aktivitäten: Abnahme in der Placebogruppe vs. gleichbleibend/ Zunahme in 186-Re-Gruppe, <math>p = 0,019</math></p> <p>- Tage mit Schmerzlinderung in 186-Re-Gruppe größer, 23/84 Tagen, 27%, [95% CI 16,6-37,1] vs. 11/84 Tagen, 13%, [95% CI 5,8-20,0], <math>p &lt; 0,05</math></p>			

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				<p>Responder: n=28/43 (65%) vs. 13/36 (36%), p=0,01</p> <p>- <u>Palmedo 2003 (Phase II Trial)</u></p> <p>-n=64 mit hormonresist. PCa, 1 o. 2 Re-188-Injektionen</p> <p>-sign. Schmerzlinderung, besseres OS und DFS nach 2 Injektionen</p> <p>-CAVE: nicht genug power</p> <p><u>Sciuto 2001</u></p> <p>Brustkrebs</p> <p>Sn-117</p> <p><u>Srivastava 1998 (Phase I Trial)</u></p> <p>-n=30 mit metastasiertem PCa, Sn-117 2,64-10,58MBq/kg</p> <p>-75% Responder, Schmerzfreiheit nach 5+-3 Tagen bei Dosen<math>\geq</math>462MBQ vs. Schmerzfreiheit nach 19+-15 Tagen bei Dosen<math>\leq</math>370MBq, p&lt;0,05</p> <p>P-32</p> <p><u>Shah Syed 1999 (Phase II Trial)</u></p> <p>-n=20 mit metastasiertem PCa mit P-32 (185MBq) behandelt</p> <p>-Analgetika-Score-Abnahme von 4,2+-1,4 (baseline) auf 1,8+-1,5 (8 Wochen nach Behandlung)</p>			

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				<p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Thrombozytopenie bei 30-50% der Pat. mit Radionuklidtherapie (Grad 2 o. weniger)</li> <li>-seltener: Neutropenie (häufigeres Auftreten bei Kombination mit Chemotherapie)</li> <li>-weniger Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu RT</li> </ul>			
Falkmer, 2003 [546]	systematischer Review	3 RCTs, 10 prospektive und 1 retrospektive Studie aus systematischer Recherche in Medline und Cochrane library (01.01.94-01.10.2001)	Einsatz von Radionukliden (89 Strontium, 153 Samarium, 186 Renium) bei fortgeschrittener metastasierter Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosierung von 89 Sr (150-200MBq) und 153 Sm (1,0 mCi/kg) in Studien weitgehend einheitlich</li> <li>- bei 60-80% der Pat. Gesamtschmerzlastung für 2-4 Mon. nach Therapie mit 89 Sr oder 153 Sm</li> <li>- Schmerzlinderung 2-3 (89 Sr ) bzw. 1-2 Wo. (153 Sm ) nach Therapiebeginn</li> <li>- berichtete neue Schmerzherde bei Therapie mit 89 Sr seltener als bei lokaler oder Halbkörperbestrahlung</li> <li>- Nebenwirkungen unabhängig vom Nukleotid leicht bis moderat</li> <li>- Nebenwirkungen durch wiederholte Behandlungen noch unklar</li> <li>186 Re-HEDP:</li> <li>Kohortenstudie ergab keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Sr89 in Bezug auf Schmerzlinderung oder</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quilty PM, et al. Radiother Oncol 1994</li> <li>- Resche I, et al. Eur J Cancer 1997</li> <li>- Scrafini AN, et al. J Clin Oncol 1998</li> <li>- Ahonen A, et al. J Nucl Biol Med 1994</li> <li>- Alberts AS, et al. Radiother Oncol 1997</li> <li>- Baziotis N, et al. Oncology 1998</li> <li>- Bos SD, et al. Prostate Suppl 1994</li> <li>- Kolesnikov-Gauthier H, et</li> </ul>



Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				Hämatotoxizität (Pifanelli et al, 2001)			<p>al. J Nucl Med 2000</p> <p>- Kraeber-Bodere F, et al. Eur J Nucl Med 2000</p> <p>- Lee CK, et al. Am J Clin Oncol 1996</p> <p>- Liepe K, et al. Cncer Biother Radiopharm 2000</p> <p>- Piffanelli A, et al. Q J Nucl Med 2001</p> <p>- Sciuto R, et al. J Nucl Med 2000</p> <p>- Tian JH, et al. Eur J Nucl Med 1999</p> <p>- Giammarile F, et al. J Nucl Med 1999</p>

### Thema Bisphosphonate

Yuen 2006 [548]	Syst. Review/ Meta-analyse	10 RCTs aus syst. Suche in Medline, Embase, DARE, AMED, CENTRAL, LILACS bis April 2005	Bisphosphonate vs. Placebo o. keine Therapie bei Knochen-Metastasen durch PCa	<p><u>Signifikante Ergebnisse:</u></p> <p>bessere Schmerzreduktion in Bisphosphonat-Gruppe (OR 1,54, 95%CI 0,97-2,44, p=0,07 bzw. nach Re-Analyse OR 1,64, 95%CI 1,02-2,61, p=0,04)</p> <p>weniger „skeletal events“ (path. Fraktur, Hyperkalzämie, Indikation zur Radiotherapie, Rückenmarkkompression,</p>	untersch. Bisphosphonate, wenige signifikante Ergebnisse, unterschiedl. Definitionen der	1+	Adami 1989, Dearnaley 2003, Elomma 1992, Ernst 2003, Kylmala 1993, Kylmala 1997, Saad 2002, Small 2003, Smith 1989, Strang 1997
-----------------	----------------------------	--	---	--	--	----	---

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
				<p>Indikation zur Chirurgie) in Bisphosphonat-Gruppe (OR 0,79, 95%CI 0,62-1,0, p=0,05)</p> <p>mehr Übelkeit in Bisphosphonat-Gruppe (OR 1,35, 95%CI 1,02-1,77, p=0,03)</p> <p><u>nicht signifikant:</u></p> <p>mittlerer Schmerz-Score, Analgetika-Verbrauch, Frakturen, Rückenmarkkompression, Knochenbestrahlung, Knochenchirurgie, OS, DP, radiologisches Ansprechen, QoL, Erbrechen, Anämie, Knochenschmerz, Nierentoxizität</p>	Studien, signifikante Schmerzreduktion signifikant in Abhängigkeit von Analyse-Technik		

## 8.5.6. Primärliteratur für 5. Auflage 2018

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
N. D. James. Clinical Outcomes and Survival Following Treatment of Metastatic Castrate-Refractory Prostate Cancer With Docetaxel Alone or With Strontium-89, Zoledronic Acid, or Both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol</i> 2 (4):493-499, 2016.	pat.s with progressive metastatic CRPC, with 1 or more sclerotic bone metastases n = 188 in ZA arm (+ docetaxel) n = 191 docetaxel (ITT analysis) ECOG 0-2 (mostly 0-1)	docetaxel alone or with ZA, Sr89, or both - ZA: 3 i.v. doses of docetaxel plus zoledronic acid (DZA) /wk during chemotx, then 4 doses /wk until disease progression - comparison: 3 i.v. doses of docetaxel /wk up to 10 cycles	randomized, open-label, phase 3 trial ZA (+Docetaxel) vs. placebo (+Docetaxel)  ZA vs. no ZA (stratified for Sr89 use)  primary outcome: CPFS (= number of whole days from date of randomization to first occurrence of a symptomatic SRE, pain progression, or death)  secondary outcomes: symptomatic SRE-free interval pain progression-free interval overall survival (OS) numbers of SREs (clinically detected)  median follow-up: 22mo	Clinical Progression-Free Survival: addition of ZA had no significant impact on CPFS (HR, 0.98; 95%CI,0.85-1.14; p=0.81)  OS and Pain Progression Free Interval: no significant differences in pain progression free interval (ZA: HR=0.91; 95%CI 0.75-1.10; p=0.31) Median OS with and without ZA was not significantly different: 16.99 vs. 17.06mo (HR=0.99; 95%CI 0.84-1.16; p=0.91)  SRE-Free Interval: ZA prolonged the median SRE-free interval from 11.2 to 13.6mo(HR=0.78; 95%CI 0.65-0.95; p=0.01); decrease of 30% in overall SREs in pat.s allocated to ZA therapy (424 vs 605); number of pat.s experiencing 2 or more SREs in ZA arms decreased from 154 (40%) to 103 (27%) and pat.s experiencing no SREs increased from 147 (39%) to 173 (46%)  safety: overall, 493 known grade 3 or 4 adverse events reported relating to 237 pat.s, equally distributed between treatment arms in total, 583 SAEs were reported, relating to 373 (49%) pat.s. Of these 286 (49%) were unrelated SAEs and 276 (47%) were serious adverse reactions	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - ja Details der Verblindung beschrieben? - n.a. Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - nein Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (Pharma-gesponsert aber "kein Einfluss auf Studiendesign und -Durchführung")	1+

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
N. D. James. 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. <i>Lancet</i> 387 (10024):1163-1177, 2016.	n = 2962 pat.: - 1184 to SOC-only - 593 SOC + ZA - 592 SOC + Doc - 593 SOC + ZA + Doc  1738 (62%) of 2797 newly diagnosed pat.s had metastatic disease at entry	Zoledronic acid (4 mg): six 3-weekly cycles, then 4-weekly until 2y  Standard of care was hormone tx for at least 2y (or orchiectomy)  Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ): six 3-weekly cycles w/prednisolone	randomized, open-label, phase 3 trial ZA (+ - Docetaxel) vs. placebo (+ - Docetaxel)  primary outcome measures: overall survival, failure-free survival  secondary outcomes: time to first SRE, safety  follow-up: 6-weekly to 6mo, 12-weekly to 2y, 6-monthly to 5y, then annually  <i>Daten nur für ZA (+ - Doc und Vergleiche) extrahiert</i>	overall survival: - SOC + ZA group: no evidence of survival advantage compared with SOC-only (HR = 0· 94, 95%CI 0· 79-1· 11; p=0· 450) - SOC + ZA + Doc group: evidence of survival advantage (HR = 0· 82, 95%CI 0· 69-0· 97; p=0· 022), median survival 76mo, 5-year survival 60% - comparison of groups with survival advantage over the control group (SOC + Doc and SOC + ZA + Doc): no evidence of advantage when adding ZA to docetaxel (HR = 1· 06, 95%CI 0· 86-1· 30; p=0· 592).  failure-free survival: - SOC + ZA group: no evidence of improvement in FFS (HR = 0· 92, 95%CI 0· 81-1· 04; p=0· 198); median FFS 22mo, 5-year FFS 31% - SOC + ZA + Doc: significant improvement (HR = 0· 62, 95%CI 0· 54-0· 70; p=0· 134 × 10 <sup>-12</sup> ), median FFS 36mo, 5-year FFS 34% - subgroup analysis of pat.w/ or w/o metastatic disease: no significant differences for ZA groups (and limited power of subset analyses)  time to first SRE: improvement with SOC+ZA+Doc (108 pat.s; HR 0· 55, 95%CI 0· 44-0· 69; p= 0· 277×10 <sup>-7</sup> ), but not SOC+ZA (153 pat.s; HR 0· 89, 95%CI 0· 73-1· 07; p=0· 221)  safety: proportion of pat.s reporting worst adverse event ever as grade 3 or higher	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - ja Details der Verblindung beschrieben? - n.a. Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - nein / n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja (funding und Mitspracherecht vorhanden)	1+

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
				was highest with SOC+Doc (52%) and SOC+ZA+Doc (52%), mostly due to events during first 6mo on trial, when the proportions were 17% for SOC-only, 15% for SOC+ZA, 36% for SOC+Doc, and 39% for SOC+ZA+Doc		
T. Kamba. A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial. <i>Int J Clin Oncol</i> , 2016.	n = 227 men with treatment-naive prostate cancer and bone metastasis - ZA group: n=115 - control: n=112  mostly ECOG 0-1	ZA w/ combined androgen blockade (CZ group) or combined androgen blockade alone (CAB group)  ZA every 4w for up to 2y, treatment was initiated 4w after first LH-RH agonist injection	randomized, open-label, phase 3 trial ZA (+combined ADT) vs. placebo (+combined ADT)  outcomes: time to treatment failure (TTTF) time to the first skeletal-related event (TTfSRE) overall survival (OS) rates  median follow-up duration: 41.5mo	median TTTF: ZA group 12.4mo (95%CI 10.6-16.6) vs. control 9.7 mo [95% 8.9-12.6] HR = 0.75 (95%CI 0.57-1.00)  median TTf-SRE: ZA group 64.7mo (95%CI 48.5- not yet estimable) vs. control 45.9mo (95%CI 34.1-55.0)  median OS: not yet estimable for ZA group vs. control 60.2mo (95%CI 20.5- not yet estimable)  safety: AEs of grade $\geq 3$ in ZA group 33.0% vs. control 25.9% (p = 0.30)	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - ja Details der Verblindung beschrieben? - n.a. Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ? nein Gab es ein Cross-over? - nein / n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja	1(+)
M. R. Smith. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer	n = 645 patients (ZA group: n=323 vs. n=322 placebo) with castration-sensitive PCa and bone	ZA or placebo every 4w (+ standard ADT)  treatment until first SRE	randomized, blinded, phase 3 trial ZA (+standard ADT) vs. placebo (+standard ADT)  primary endpoint: time to first SRE	time to first SRE: ZA group 31.9mo (95%CI 24.2-40.3) vs placebo 28.8mo (95%CI 25.3-37.2) stratified hazard ratio (HR) = 0.97 (95%CI 0-1.174) - not significant subgroup analysis: in men with an SRE before study	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - ? Details der Verblindung beschrieben? - ja Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - ja ausbalanciert zwischen den Gruppen? -	1+

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). <i>J Clin Oncol</i> 32 (11):1143-1150, 2014.	metastases mostly ECOG 0-1		(interval between date of randomization to either RT to bone, clinical fracture, spinal cord compression, surgery to bone, or death as a result of PCa)  secondary endpoints: overall survival, progression-free survival (PFS), safety  median time on study: 11.8mo in ZA group and 13.6mo in placebo group	randomization (n=82), median time to first SRE was 31.9mo in ZA group vs. 17.6mo in placebo group (HR=0.56; 95%CI 0.31-1.02); no-prior-SRE subgroup: median time to first SRE was similar  progression-free survival: ZA group 10.6mo (95%CI 8.5-15.4) vs placebo 9.2mo (95%CI 8.0-11.9) adjusted HR = 0.89 (95%CI 0.74-1.07) (majority of the events were PSA progression (70%), followed by bone progression (22%), and patient deaths (8%))  overall survival: ZA group 37.9mo (95%CI 34.2-49.2) vs placebo 36.0mo (95%CI 30.2-41.6) adjusted HR = 0.88 (95%CI 0.70-1.12)  safety: most common treatment-related grade 3 or higher events included pain (ZA group 3%; placebo 3%), hypophosphatemia (ZA group 3%; placebo 2%), fatigue (ZA 3%; placebo 2%), and hypocalcemia (ZA 3%; placebo 1%)	ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - nein / n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja	

Zitat	Population	Intervention	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität	LoE
M. R. Smith. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. <i>Ann Oncol</i> 26 (2):368-374, 2015.	pat.s with bone metastasis, ECOG status $\leq 2$ ZA arm: n = 951 denosumab: n = 950  ECOG $\leq 2$ prior hormonal tx	s.c. denosumab 120 mg plus i.v. placebo every 4w or s.c. placebo plus i.v. ZA 4 mg every 4w	randomized, blinded, phase 3 trial denosumab vs. zoledronic acid  primary endpoint: skeletal-related events (SREs; radiation to bone, pathologic fracture, surgery to bone, or spinal cord compression)  preplanned exploratory endpoint: SSEs, defined as a subset of SREs considered symptomatic by the investigators at the time the event was first noted (in contrast with SREs, ascertainment of SSEs does not include scheduled radiographic assessments)	first on-study SSE: fewer pat.s in denosumab arm (n = 241) vs. ZA arm (n = 289); similar results for first on-study SRE (fewer first on-study SSEs than first on-study SREs) first and subsequent on-study SSEs: fewer in denosumab arm (n = 329; 0.35 mean events/pat.) vs. ZA arm (n = 409; 0.43 mean events/pat.) - compared with zoledronic acid, denosumab reduced the risk of first on-study SSE by 22% (HR=0.78; 95%CI 0.66–0.93; p=0.005) - denosumab reduced the risk of first and subsequent on-study SSE by 22% vs. ZA (rate ratio=0.78; 95%CI 0.65–0.92; p=0.004) - median time to first on-study SSE was not reached in the denosumab arm; 24.2mo in ZA arm <i>absolute risks:</i> <i>first SSE - 25,3% (Denosumab) vs. 30,3% (ZA) -- ARR = 5,0%</i> <i>first SRE - 35,9% (Denosumab) vs. 40,6% (ZA) -- ARR = 4,7%</i> <i>first and subsequent SSE - 34,6% (Denosumab) vs. 43% (ZA) -- ARR = 8,4%</i> <i>first and subsequent SRE - 52% (Denosumab) vs. 61,4% (ZA) -- ARR = 9,4%</i>  comparison Fizazi et al. 2011: risk of first on-study SRE: denosumab reduced the risk of first on-study SRE, as well as the risk of first and subsequent SRE, by 18% vs. ZA	Randomisierung? - ja Allocation concealment beschrieben? - ? Details der Verblindung beschrieben? - ja Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle)? - nein ausbalanciert zwischen den Gruppen? - ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm? - ja Statistische Methoden beschrieben? - nein / kaum angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.) - ja ITT-Analyse? - ja Gab es ein Cross-over? - nein / n.a. Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben? - ja: funded by Amgen (mit Beteiligung an der Manuskripterstellung)	1-  --> Studie ausschließen?

### 8.5.7. Primärliteratur für 2. Aktualisierung 2014

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
Parker 2013 [549]	<p>N = 921 (2:1 ratio, Intervention n=614, Control n=307)</p> <p>Enrollment from 06/2008-02/2011</p> <p>Inclusion criteria (selection)</p> <p>Progressive castration-resistant PCa (defined as a serum testosterone level of 50 ng per deciliter or lower (<math>\leq 1.7</math> nmol per liter) after bilateral orchiectomy or during maintenance treatment</p> <p>two or more bone metastases detected on skeletal scintigraphy</p> <p>no known visceral metastases;</p> <p>had received</p>	<p>6 injections of radium-223 (at a dose of 50 kBq per kilogram of body weight intravenously) vs. matching placebo;</p> <p>One injection was administered every 4 weeks.</p> <p>Additionally patients in both groups received "best standard of care" defined as routine care provided at each centre (e.g. local external-beam radiation therapy, treatment with glucocorticoids, antiandrogens, ketoconazole, estrogens, estramustine)</p>	<p>Primary endpoint:</p> <p>1. overall survival (defined as time to death)</p> <p>Secondary endpoints (pre-specified):</p> <p>2. Time to increase in PSA level</p> <p>3. Time to first symptomatic skeletal event (clinically defined)</p> <p>4. QoL (FACT-P): increase of score of <math>\geq 10</math> (during period of study-drug administration)</p>	<p>1) Overall Survival</p> <p>1a) interim analyses (n=809):</p> <p>14.0 months (95% CI not reported in publication)</p> <p>vs. 11.2 months (95% CI not reported in publication)</p> <p>HR, 0.70 (95% CI, 0.55-0.88, p=0.002)</p> <p>Death: 35% (191/541) vs. 64% (123/268)</p> <p>1b) updated analyses (n=921)</p> <p>14.9 months (95% CI not reported in publication)</p> <p>vs. 11.3 months (95% CI not reported in publication)</p> <p>HR, 0.70 (95% CI, 0.58-0.83, p&lt;0.001)</p> <p>Death: 54% (333/614) vs. 64% (195/307)</p> <p>2) Time to increase in PSA level</p>	<p>Study stopped after interim analyses for efficacy as recommended by Data Monitoring Committee (DMC)</p> <p>Interim analyses conducted in n=809 patients (n=541 in the radium-223 group, n=268 in the placebo group)</p> <p>ITT, Double-blinded, randomized</p> <p>136 centers in 19 countries (no specification regarding sites or countries in publication)</p> <p>Stratification according to previous use or nonuse of docetaxel, baseline alkaline phosphatase level, current use or nonuse of bisphosphonate</p> <p>57% with prior docetaxel therapy, 43% without prior docetaxel therapy</p> <p>Numbers, reasons and distribution of patients between groups without prior docetaxel therapy not described</p> <p>In the exploratory subgroup analyses: no significant benefit for radium for patients with ECOG <math>\geq 2</math> (n=118 patients), for patients with &lt;6 metastases (n=138) and for patients with ALP&lt;220 U/liter (n=517)</p>	1+



Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	<p>docetaxel, were not healthy enough or declined to receive it, or it was not available.</p> <p>symptomatic disease with regular use of analgesic medication or treatment with external-beam radiation therapy required for cancer related bone pain within the previous 12 weeks.</p> <p>ECOG performance: 0-2</p> <p>Baseline PSA<math>\geq</math>5 ng/mL with two consecutive increases of PSA values over the previous reference value</p> <p>Life expectancy <math>\geq</math> 6 months</p> <p>Exclusion criteria (selection):</p>			<p>(Updated analyses, n=921)</p> <p>3.6 months (95% CI not reported in publication)</p> <p>vs. 3.4 months (95% CI not reported in publication)</p> <p>HR, 0.64 (95% CI, 0.54-0.77), p&lt;0.001</p> <p>3) Time to first symptomatic skeletal event (Updated analyses, n=921)</p> <p>15.6 months (95% CI not reported in publication)</p> <p>vs. 9.8 months (95% CI not reported in publication)</p> <p>HR, 0.66 (95% CI, 0.52-0.83, p&lt;0.001)</p> <p>4) QoL (FACT-P increase of score of <math>\geq</math> 10)</p> <p>25% vs. 12% (p=0.02)</p> <p>(no numbers of pts available)</p>	<p>Adverse events: more patients in the radium group had thrombocytopenia (12% vs. 6%), neutropenia (5% vs. 1%) and diarrhea (25% vs. 15%)</p> <p>Sponsor: Algeta and Bayer Health Care</p>	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	History of presence of visceral metastases  Chemotherapy within the previous 4 weeks					
Nilsson 2013 [550]  (RCT)	N=64 (1:1); Intervention: n=33 vs. Control n=31  Enrollment 02/2004-05/2005  Inclusion criteria: older than 40 years  PCA  Multiple bone metastases or 1 painful lesion with 2 consecutive rising levels of PSA  ECOG 0,1,2  life expectancy >3months  bone pain needing EBRT	Intervention: 4 injections of 50 kBq/kg radium-223 every 4 weeks  vs.  Control: 4 injections of saline every 4 weeks   + EBRT for all patients followed within 7 days after 1st injection (fractionated schedule or single treatment)	Overall survival (1st injection till death)	Overall survival  At 12 months:  radium223: 58% (n=19)  placebo: 45% (n=14)  At 24 months:  radium223: 30% (n=10)  placebo: 13% (n=4)  Median overall survival:  radium223: 65.3 weeks  placebo: 46.4 weeks  HR : 0.476 (95% CI : 0.258-0.877), p=0.017	Update from Nilsson et al: Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. Lancet Oncol 2007 → see Evidenztabelle S3 Leitlinie Prostatakarzinom  differences between analyses unclear, already for Lancet Oncol 2007 all data available;  study was unblinded after 12 months, follow-up: 24 months  double blind study design; unblinded after 12 months  Observation time finished in 2007, submitted for publication in 2012.  Study centers in Sweden, Norway, UK ; no analysis / data about study site found  Primary endpoints of the study were time to SREs, bone-ALP; power analyses conducted for change in ALP from baseline to 4 weeks	1+

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
	<p>bilateral orchiectomy or continued treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone-agonist</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>another currently active malignant disease</p> <p>received chemotherapy, immunotherapy, or EBRT within the past 6 weeks</p> <p>change in hormonal treatment within 6 weeks before the study drug administration</p> <p>bisphosphonates within 3 months</p> <p>Previous systemic radiotherapy with strontium, samarium, or rhenium.</p>				<p>Sponsor Algeta</p> <p>70% of deaths in the intervention group and 85% of deaths in the control group were related to the progression of the metastatic cancer; 43% of deaths in the intervention group and 17% of deaths in the control group were related with other reasons; 3 deaths in the intervention group (1 death in the control group) were related with pneumonia</p> <p>Between months 12 and 24: 9 patients from the control group and 9 patients from the intervention group withdrew from intervention; reasons, intervention group : 8 death, 1 poor performance; reason, control group: 8 death, 1 clinical progression.</p>	

Quelle/ Studientyp	Population	(verglichene) Interventionen/ ggf. Dosierung/ ggf. Follow-up	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenzniveau (SIGN)
Saad 2010 [551]  (subgroup analyses of RCT)	N=386 (n=195 zoledronic acid, n=191 placebo)  Inclusion criteria:  Bone metastases from CRPC  ECOG : 0-2  -only patients with documented baseline pain assessment	4 mg zoledronic acid  vs. placebo  15-minute infusion every 3 weeks for 24 months	Primary endpoint:  proportion of patients with $\geq 1$ SRE  Other analyses  Patient bone pain at baseline and every 3 months was analyzed for progression.	$\geq 1$ SRE in 24 months  Patients with pain at baseline (zoledronic acid: n=140, placebo: n=140)  Zoledronic acid: 40% (n=56, calculated)  Placebo: 49% (n=69, calculated)  Patients without pain at baseline (zoledronic acid: n=53, placebo: n=51)  Zoledronic acid: 30% (n=16, calculated)  Placebo: 49% (n=25, calculated)  Changes in bone pain/progression (conducted in a subgroup with baseline and follow-up of pain assessment n=371)  Lower pain scores at all assessments in both groups for zoledronic acid.	Post hoc exploratory analyses of Saad F et al: A randomized, placebocontrolled trial of zoledronic acid in patients with hormone- refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002  Retrospective stratification by the presence/absence of pain  Analyses for SRE: 2 patients with baseline pain assessment missing, reason not found  Pain assessment available for 86% (n=184) of intervention group, 90% (n=187) for control group $\rightarrow$ no baseline characteristics for subgroup recorded, no comparison of characteristics with excluded group recorded.  Patient bone pain was assessed at 6-week intervals using the Brief Pain Inventory (BPI) on a scale from 0 (no pain) to 10 (intolerable pain). <sup>11</sup> The BPI composite pain score was defined as the average of the "worst pain," "least pain," and "average pain" for the last 7 days of treatment, and "pain right now."  Mortality rate after 24 months: approximately 60% after 24 months.	1-

## 8.5.8. Primärliteratur für 1. Aktualisierung 2011

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
<b>Thema: Prävention von Knochenmetastasen</b>							
Mason M. D. et al, 2007 [552]  Multi- zentrischer  RCT  MRC PR04	N= 508  Pat. mit PCa innerhalb von 3 J nach Diagnose ohne Knochenmetast asen, Ausschluss durch MRT  Med. Alter 70J  Med. PSA 13/10ng/ml  T2-T4, M0	N= 254  2080mg/d  Clodronat oral für 5 Jahre  Follow up: Median 118 Mo, fast 10J	N=254  Placebo oral  Für 5 Jahre	1. Primärer Endpunkt Aufreten von symptomatischen Knochenmetastasen oder PCa-bedingter Tod  2. Gesamtüberleben  3. Nebenwirkungen  4. Modifikationen der Einnahmedosis	1. Primärer Endpunkt Auftreten von Knochenmetastasen oder PCa-bedingter Tod  Clodronatgruppe: 31,4% (80/254)  Placebogruppe: 26,7% (68/254) n.s.  2. Gesamtüberleben  Clodronatgruppe: 50,5% (130/254)  Placebogruppe: 50,0% (127/254) n.s.  3. Nebenwirkungen Clodronatgruppe: 51,9% (132/254)  Placebogruppe: 46,0% (117/254) n.s.  4. Modifikation der Einnahme(dosis)  Clodronat-Gruppe : Stopp im Median nach 47 Mo  Placebo Gruppe: Stopp im Median nach 60 Mo p=0,005  Ursache: v.a. Toxizität	Die 80% Power wurde nicht ganz erreicht, statt der geplanten 166 Ereignisse für den primären Endpunkt traten nur 148 auf.  Ein statistisch signifikanter Unterschied kann aufgrund des Ergebnisses jedoch auch bei 166 Ereignissen nicht mehr erreicht werden.	LoE 1+

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
Smith M.R. et al, 2005 [553]  RCT, nur Bericht aus Kontrollgruppe	N=202  Pat mit PCa und HT M0 bei Einschluss, aus abgebrochene m RCT Placebo vs. Zoledronsre zur Prävention von Knochenmetastasen	Keine Information über Interventionsarm  Med. Follow up: 2J	N=202  Placebo	Med. Zeit bis zum Auftreten von Kncchenmetatsasen, Anteil Pat. mit Knochenmetastasen,  Gesamtüberleben	Nach 2J 33% mit KM  Med. KM-metastasenfreie Zeit: 30Mo  Keine Angaben zum Gesamtüberleben		LoE 3

### Thema : Behandlung von Knochenmetastasen

Fizazi K. et al, 2011 [554]  RCT  Multi-zentrisch	N=1904  Pat. mit kastrationsresistenem PCa und Knochenmetastasen ohne vorausgegangene Bisphosphonattherapie	950 Pat mit Denosumab  120mg s.c. +i.v. Placebo  Med. Follow up : 12,2Mo	951 Pat. mit Zoledronsäure i.v.4mg + s.c. Placebo  Med. Follow up : 11,2 Mo	Zeit bis zum Auftreten des 1. Skeletal Related Events (SRE)  Rate an Progression  Gesamtüberleben  Nebenwirkungen  Lebensqualität	Anteil Patienten mit SRE  Denosumab: 36% (n=341)  Zoledronsäure: 41% (n=386)  1. Zeit bis zum Auftreten des 1. skeletal Related Events (Monate)  Denosumab-Gruppe: 20,7 [95%KI 18,8-24,9%]  Zoledronsäure-Gruppe: 17,1 [95%KI 15-19,4]  Cave: bei Betrachtung des absoluten Unterschieds überlappen die Konfidenzintervalle!	Randomisierung ok.  in Gruppe mit Zoledronsäure: 4% mehr Patienten>65J , 3,7Mo länger von ED bis Randomisierung., 2,5 Mo länger von ED Knochenmet. bis Randomisierung.  Studie ist von AMGEN gesponsert. (AMGEN sammelte die Daten und machte die Auswertung)  Studie als Non-	1+
---	---	--	---	---	--	--	----

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
					<p>Nichtunterlegenheit Denosumab: HR 0,82 [95%KI 0,71-0,92] p=0,0002</p> <p>Überlegenheit Denosumab: s.o. p=0,008</p> <p>2. Rate an Progression</p> <p>Denosumab + Zoledronsäure im Median 8,4 Mo n.s.</p> <p>3. Gesamtüberleben</p> <p>Denosumab im Median 19,4 Mo</p> <p>Zoledronsäure im Median 19,8 Mo n.s.</p> <p>4. Nebenwirkungen</p> <p>Viele NW n.s., hier nur aufgeführt die mit Unterschieden</p> <p>a. Grade 3 o. 4 adverse events nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events )</p> <p>Denosumab Gruppe: 72%</p> <p>Zoledronsäure Gruppe 66% p&lt; 0,01</p> <p>b. Hypokalzämie</p> <p>Denosumab Gruppe: 13%</p> <p>Zoledronsäure Gruppe: 6% p&lt; 0,0001</p>	inferioritätsstudie angelegt, sekundär auch Auswertung auf Superiorität	

Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
					c. Kiefernekrose Denosumab Gruppe: 2% (n=22) Zoledronsäure Gruppe: 1% (n=8) p = 0,09 d. Auftreten eines weiteren Malignoms Denosumab Gruppe: 2% (n=18) Zoledronsäure Gruppe: 1% (n=10) p = 0,13 5. Lebensqualität: nicht erfasst.		
<b>Thema : Bisphosphonat-induzierte Kiefernekrosen</b>							
Aragon-Ching J.B. et al, 2009 [555]  Fallserie aus PhaseII Studie	n=60 Patienten einer Phase II Studie bei kastrations- resistentem PCa	Bevacizumab 15mg/kg alle 21 Tage +Thalidomide 200mg/Tag  +Docetaxel75mg/ m <sup>2</sup> alle 21 Tage +Prednison 10mg/Tag  Nachverfolgung : median 10,4Mo	Keine	Inzidenz von Kiefernekrosen, Einteilung nach Schweregrad  Mediane Behandlung mit Bisphosphonat bis Kiefernekrose	Pat. wurden bei dentalen Auffälligkeiten an zahnärztliches Institut überwiesen  1. Inzidenz an Kiefernekrosen: 18,3% (11/60) [95%KI 9-28%]  Alle Grad 2 nach NCO Common Terminology Criteria Version 3.0  Bei allen Patienten wurden Bisphosphonate abgesetzt, es erfolgte sorgfältige Mundhygiene, „peridex cleaning“ Antibiotikagabe, Entfernen von losen Sequestern. Ein Patient verschlechterte sich zu Grad 3 und musste chirurgisch behandelt werden.		3



Autor, Jahr/ Studientyp	Anzahl der Patienten/ Patienten- merkmale	Intervention/ ggf. Nachverfolgung	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- niveau SIGN
					<p>2. Mediane Behandlungsdauer bis zum Auftreten der Kiefernekrose</p> <p>2a. mit Bisphosphonat (Zoledronsäure): 19 Mo , Behandlungsschema bis auf wenige Ausnahmen 4mg i.v. alle 3-4 Wo</p> <p>2b. mit Kombinationstherapie gesamt 13 Zyklen</p>		
<p>Walter C. et al, 2008 [556]</p> <p>Prospektive Fallserie</p>	<p>N=43 Pat mit fortgeschrittenem PCa und Knochenmetastasen unter Bisphosphonattherapie</p> <p>7/2006-10/2007</p>	<p>Orale/dentale Untersuchung</p>	<p>Keine</p>	<p>Rate an Kiefernekrosen, Faktoren für Entwicklung von Kiefernekrosen</p> <p>Behandlung der Kiefernekrosen</p>	<p>18,6% (8/43) mit Kiefernekrosen</p> <p>alle mit mind, 14x Behandlung mit Zoledronsäure i.v.</p> <p>Alle mit Zahnextraktion oder Druckstelle des Gebisses im Zeitraum von einem Jahr zuvor , 7/8 mit schlechter Mundhygiene (Plaques + Zahnstein)</p> <p>alle wurden zusätzlich mit Chemotherapie (Docetaxel + 8 Pat noch weitere Chemotherapie) und Corticosteroiden behandelt</p> <p>Behandlung der Kiefernekrosen: 6/8 Amoxicillin+Clavulansäure, 3/8 Sequestrotomie, 2 partielle Resektion der Mandibula</p>	<p>Keine Angabe der Schweregrade der Kiefernekrose nur indirekter Rückschluss aus Behandlung möglich</p>	<p>2-3</p>

## 8.5.9. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
<b>Thema Bestrahlung</b>										
Di Lorenzo, 2003 [557]	Kohorten-studie (prospek-tiv)	n=75	Pat. mit Knochenmetasta-sen bei PCa  -mittleres Alter: 68J  -n=20 mit second-line HT  -n=25 mit ChT  -n=45 mit Bisphosphonate n	1) EBRT	2) EBRT+HT  3) EBRT+ChT -	12 Monate	-Schmerz-linderung  -QoL  -Akut-Toxizität  -Überleben	Schmerzlinderung  -insg. n=61 (81%) mit Schmerzlinderung  -n=17 (23) schmerzfrei  -n=27 (36%) teilweise Schmerzlinderung  -n=17 (23%) etwas Schmerzlinderung  -n=14 Non-Responder  QoL  -bessere Werte nach 1 Monat, Stagnation ei 3 Monaten, Rückgang nach 6 Monaten  Akuttoxizität  -alle akut/subakut und vorübergehend  -Übelkeit und Erbrechen für Stunden  -Durchfall 3-7 Tage  -Hämatotoxizität mit Peak nach 3 Wochen und Rückkehr zu		2

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<p>Ausgangswerten nach 4-6 Wochen</p> <p>-mehr Komplikationen bei Pat. mit ChT</p> <p>Überleben</p> <p>-n=14 (23%) nach 12 Monaten am Leben</p> <p>-pos. Korrelation zwischen QoL+Schmerzf়reiheit und Überleben</p> <p>-n=14 Non-Responder starben nach 9 Monaten</p>		
Hartsell, 2005 [558]	RCT	n=573	<p>Pat. mit Knochenmetastasen bei Brust- bzw. Prostata-Ca</p> <p>-mittleres Alter: 65J</p> <p>-jede syst. Therapie wurde mind. 30 Tage vor Studienbeginn beendet</p> <p>-keine vorherige</p>	n=288 Einmalige RT mit 8 Gy	n=285 Fraktionierte RT mit 30 Gy (10x in 2 Wochen)	2J	<p>-Überleben</p> <p>-OS</p> <p>-Akuttox.</p> <p>-Schmerzf়reiheit</p> <p>-Narkotika</p> <p>-Wiederholung der Behandlung</p>	<p>Überleben (mittleres)</p> <p>-9,1 Monate (8 Gy) vs. 9,5 Monate (30 Gy), p=0,820</p> <p>OS</p> <p>-8 Gy: 41% nach 1 J u. 22% nach 2J vs. 30 Gy: 42% nach 1J und 22% nach 2J</p> <p>Akuttoxizität</p> <p>-8 Gy: 42 Fälle; 10% vs. 30 Gy: 70 Fälle, 17%, [95% CI 3-12%], p=0,002</p> <p>Schmerzf়reiheit</p>	<p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>Beide Behandlungen zeigten gleiche Ergebnisse in bezug auf Schmerzf়reiheit und Narkotikagebrauch</p>	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			lokale RT/ palliative OP der Knochenmetasta- sen  -keine patholog. Frakturen					Insgesamt: -n=93 (17%) komplett -n=280 (49%) partiell -n=55 (10%) mit Progression  8 Gy vs. 30 Gy, p=0,6  -n=44 (15%) vs. n=51 (18%) komplett -n=143 (50%) vs. n=137 (48%) partiell  Narkotika  -nach 3 Monaten 33% der Pat. ohne Narkotika  Wiederholung der Behandlung  -innerhalb von 3 J sign. häufiger in 8 Gy-Gruppe (18% vs. 9%, p<0,001)	nach 3 Monaten. Wenige Ne- benwirkun- gen traten auf. Bei Behan- dlung mit 8Gy war häufiger eine Wiederhol- ung nö- tig. Die Akut- toxizität war aber geringer.	
Manas, 2008 [559]	RCT	n=139	Pat. mit Knochenmetasta- sen bei verschiedenen Primärtumoren  -23,03% der Pat. mit PCa	Gruppe A  RT (8 Gy) und Zoledron- säure (4mg i.v.)  -n=51	Gruppe B  RT (6 Gy) und Zoledron-säure (4mg i.v.)  -n=67	7 Monate	-Sicherheit  -Schmerz  -QoL  -SRE  -SMR	Sicherheit  -insgesamt n=137  -n=81 (59,10%) hatten zum Ende des Follow-up die Behandlung abgebrochen  -Hauptgründe: n=23 mit Krankheitsprogression, n=31	Schlussfol- gerung der Autoren:  Kein Unterschie- d in den Gruppen	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Keine vorherige Therapie mit Bisphosphonate n/ lokale RT				-Karnofsky Index	<p>verstorben (12,41% aufgrund von Krankheitsprogression, 2,92% aufgrund von Pneumonie)</p> <p>-mehr Nebenwirkungen in Gruppe A: 21,25% vs. 14,04% in Gruppe B (v.a. Fieber und Übelkeit)</p> <p>Schmerz</p> <p>-n=118 (intention-to-treat)</p> <p>-88,98% der Pat. mit Schmerzmedikation</p> <p>-Abnahme der Schmerzen liegend (p=0,0668), sitzend (p=0,1226), stehend (p=0,0058)</p> <p>QoL</p> <p>SRE</p> <p>-n=25/118 (21,19%) mit SRE innerhalb von 7 Monaten</p> <p>-19,4% in Gruppe A vs. 23,53% in Gruppe B, n.s.</p> <p>-mittlere Zeit bis SRE: 122 Tage (A) vs. 81,62 Tage (B); log-rank-test=0,0211</p> <p>SMR (skeletal morbidity rate)</p>	bei der Schmerzkontrolle liegend sitzend und stehend. Auch die QoL besserte sich in beiden Gruppen. Die höhere Dosis von 8Gy in Kombination mit Zoledronsäure war mit einer längeren Zeit ohne SRE assoziiert.	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien- typ	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs- Intervention	Nach- verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer- kungen	Evidenz- Niveau (SIGN)
								-kein signifikanter Unterschied Karnofsky Index -stat.signifikanter Unterschied der Werte zu Beginn und am Studienende in Gruppe A, p=0,0052 -kein Unterschied in Gruppe B, p=0,8403 -kein Unterschied zwischen den Gruppen, p=0,1635		
Patchell, 2005 [560]	RCT, multizentri- sch, nicht verblindet	n=101 von 123 eligible  und geplante Zahl von n=200 (für Unterschie- d von 20%).	Pat. mit der Diagnose einer (nicht primär radiosensitiven) Krebserkrankun- g ( nicht ZNS- oder Wirbelsäule als Erstmanifestatio- nsort) und durch MRI nachgewiesene unilokuläre metastastisch bedingte WS- Kompression mit neurologischen Symptomen (einschließlich	Chirur- gische Intervention innerhalb von 24h zur Dekompres- sion der WS (nicht spezifizierte operative Technik oder Fix- ierung) gefolgt von perkutaner Strahlenther- apie (10x3Gy) innerhalb	alleinige perkutane Strahlenthera- pie (10x3Gy) innerhalb von 24h +Steroide	med. 102 Tage in Intervention- sgruppe. 93 Tage in Vergleichs- gruppe	primärer Endpunkt: Gehfähigkeit (mind. 2 Schritte mit jedem Fuß ohne Fremdhilfe)	komb. Gehfähigkeit ( wiedererlangte oder gleich bleibend vorhandene): Interventionsgruppe: 84% (42/50) Vergleichsgruppe: 57% (29/51) p=0,001 Odds Ratio 6,2 für Interventionsgruppe Signifikant längere Wiedererlangung der Gehfähigkeit für Interventionsgruppe (122 Tage) versus Kontrollgruppe ( 13 Tage) p=0,003	Studie wurde wegen der signifikant- en Ergebnisse nach Einschuss von 101 Pat. abgebroch- en.	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Querschnittslähmung mit Paraplegie<48h))	von 14 Tagen nach Chirurgie+ Steroide				<p>Multivariate Analyse:</p> <p>stat. signifikante, unabhängig Faktoren für längere ambulante Gehfähigkeit:</p> <p>-chirurgischer Eingriff und</p> <p>-Frankel –Score vor Behandlung</p> <p>ienten, die bei Studien beginn laufen konnten, konnten dies signifikant länger in der Interventionsgruppe</p> <p>30-Tagesmortalität: 6% Interventionsgruppe</p> <p>14% Kontrollgrupe (p=n.s.)</p> <p>Second-line –Chirurgische Intervention ( nach Versagen von perkutaner Strahlentherapie ) ergab signifikant schlechtere Effekte .</p>		
Roos 2005 [561]	RCT, Phase III (1996 bis 2002)	n=252	<p>- neurophatische Schmerzen bei bekannter M1 (oss)</p> <p>- 29% PCa</p> <p>- keine signifikanten</p>	8Gyx1 in einer Woche (n=127)	20Gyx5 in einer Woche (n=125)	Medianes Follow up 11 Mo (3-77)	<p>1. Vergleich der Effektivität (2 Mon. nach Beginn RT und TTF)</p> <p>2. Vgl. akuter NW</p>	<p><u>Klinik:</u></p> <p>- bei 80% moderate bis schwere Schmerzintensität</p> <p>- 96% nehmen Analgetika</p> <p>- 89% mit Wirbelsäulenmetastasen</p>	<p><u>Fazit der Autoren:</u></p> <p>- 8/1 nicht ebenso effektiv wie 20/5,</p> <p>- aber</p>	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Unterschiede bzgl. - Geschlecht, - Alter, - Primärtumor, - systemischer Therapie während Randomisierung, - Ort der Metastasierung, - Schmerzintensität vor RT, - Analgetika-einnahme, - weitere Schmerzen				und Auftreten schwerer Komplikationen	<u>RT:</u> - Protokolabweichungen bei 21% (keine Unterschiede im Gruppenvergleich)  <u>akute NW:</u> - NW bei 87% dokumentiert - überwiegend keine oder leichte NW - Grad 3-NW bei je 3 Pat. (GI-Trakt und Lunge) - Strahlendermatitis bei 8/1 häufiger moderat oder schwer als bei 20/5 (p=0,029)  <u>Behandlungseffekt (Schmerzreduktion):</u> - absoluter Unterschied gesamt RRs 8% (intention to treat) zugunsten 20/5, 11% (per protocol) - bei PCa 58% RR (intention to treat)  - komplette Remission in beiden Gruppen gleich häufig (26 bzw. 27%) nach 1J  - Ergebnisse in multivariater Analyse	auch nicht signifikant schlechter  - Resultate im Allgemeinen für 8/1 schlechter, obgleich nicht signifikant	



Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<p>vergleichbar mit univariaten</p> <p><u>TTE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 Pat. überlebten und 1 lost to Followup ohne Rezidiv, 160 mit Rezidiv, 102 verstorben ohne Rezidiv</li> <li>- im Mittel 3,1 Mon. TTF und 20% ohne Rezidiv nach 1J</li> <li>- in multivariater Analyse kein signifikanten Unterschiede zwischen Therapiegruppen</li> </ul> <p><u>Effekt neuer systemischer Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei 2 Pat. nach Rezidiv systemische Therapie begonnen</li> <li>- jedoch nicht vor Ablauf der 2 Mon. nach RT-beginn</li> <li>- somit kein Einfluss auf die Ergebnisse</li> </ul> <p><u>Wiederholungsbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 73 von 160 Pat. mit Rezidiv</li> <li>- keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapiegruppen</li> <li>- bei anderen 87 Pat. Gründe gg. RT in</li> </ul>		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<p>beiden Gruppen gleich (terminales Stadium, systematische Therapie bevorzugt, Schmerzintensität zu gering)</p> <p><u>Schwere Komplikationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine statistisch signifikante Unterschiede zw. den Therapiegruppen</li> <li>- SCC (6%), patholog. Frakturen (4%)</li> </ul> <p><u>Überleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 248 Pat. starben</li> <li>- mittleres OS 4,8 Mon., 27% überleben 1J</li> <li>- keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapiegruppen</li> </ul>		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
<b>Thema Radionuklide</b>										
Sartor, 2004 [562]	RCT	n=152	<p>Pat. mit Knochenmetastasen bei kastrationsresistentem PCa</p> <p>-mittleres Alter: 70J</p> <p>-med./chir. Orchiektomie</p> <p>-80% mit Opioidanalgetika zu Studienbeginn</p> <p>-Lebenserwartung &gt;4 Monate</p> <p>-keine Therapie mit Bisphosphonaten o. Radionukliden innerhalb der letzten 6 Monate</p>	-n=101 153-Sm (radioaktiv) 1mCi/kg	-n=51 152-Sm (nichtradioaktiv)		<p>-Schmerzlinderung</p> <p>-Analgetikagebrauch</p> <p>-Sicherheit</p> <p>-Überleben</p>	<p>-Non-Responder, die initial mit Placebo behandelt wurden, wurden nach 4 Wochen auf 153-Sm umgestellt</p> <p>-Non-Responder, die initial mit 153-Sm behandelt wurden, wurden nach 4 Wochen von der Studie ausgeschlossen</p> <p>Schmerzlinderung, Analgetikagebrauch</p> <p>-signifikante Besserung in Interventionsgruppe, <math>p \leq 0,05</math></p> <p>-verminderter Analgetikagebrauch nach 3 und 4 Wochen</p> <p>-singifikante Korrelation zwischen VAS-Score (Schmerzskala) und PDS (pain descriptor scale), <math>p &lt; 0,0001</math>, <math>r = 0,78</math></p> <p>-signifikante Korrelation zwischen VAS-Score und abnehmendem Opioidgebrauch in Interventionsgruppe, <math>p = 0,0004</math>, n.s. in Vergleichsgruppe, <math>p = 0,685</math>; signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Woche 3+4, <math>p &lt; 0,0284</math></p>	<p>Schlussfolgerung der Autoren:</p> <p>153-Sm-Lexidronam ist sicher und effektiv bei der palliativen Behandlung schmerzhafter Knochenmetastasen bei Patienten mit kastrationsresistentem PCa.</p>	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Sicherheit -milde vorübergehende Myelosuppression bei 153-Sm -Erholung der Leukozyten nach 8 Wochen auf Werte zu Studienbeginn -kein Auftreten von Grad 4 Toxizität Überleben -keine Unterschiede im Überleben zwischen den Gruppen		
<b>Thema Bisphosphonate</b>										
Mason, 2007 [552]	RCT	n=508	Pat. mit nicht-metastasiertem PCa (T2-4,N0,N+,Nx,M0) -mittleres Alter: 70J -PCa-Diagnose≤3J -ohne vorherige Langzeit-Hormontherapie -ohne vorherige Bisphosphonat-	n=254 Sodiumclodronat (2080mg/d) für max. 5J	n=254 Placebo	Median Follow-up: 9,8J	-DMFS -OS -Nebenwirkungen -DP	DMFS -Clodronat vs. Placebo: 80 Fälle vs. 68 Fälle, HR 1,22; [95% CI 0,88-1,68] OS -Clodronat vs. Placebo: n=130 verstorben vs. n=127 verstorben, HR 1,02; [95% CI 0,80-1,30] -n=72 Tode PCa-bezogen in Placebogruppe -n=66 Tode PCa-bezogen in	-n=12 ohne Therapie (n=9 ohne Clodronat, n=3 ohne Placebo)	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			therapie -42% mit RT; 28% mit RT+HT; 24% mit HT					Clodronatgruppe Nebenwirkungen -gastrointestinale NW, erhöhte Laktatdehydrogenasespiegel -häufiger in Clodronatgruppe, aber mild -häufigere Dosisanpassung bei Clodronat, HR 1,63; [95% CI 1,21-2,19] DP -längerer Zeitraum bis DP in Placebogruppe vs. Clodronatgruppe; p=0,041 Schlussfolgerung der Autoren: Die adjuvante Gabe von Natriumclodronat ändert nicht den Verlauf von nicht-metastasiertem PCa		
Saad 2002 [563]	RCT, dreiarmig	n=643	Pat. mit fortgeschrittenem Pca im hormonrefraktären Stadium und Knochenmetasta	1.n=214 Zoledronsäure 4 mg alle 3 Wo	2. n=221 Zoledronsäure 8mg dann reduziert auf 4mg alle 3	15 Mo	primär: Skelettale Komplikationen (pro 3 Wochen wurde 1	1. Skelettale Komplikationen Placebo: 44,2% Zoledronsäure 4mg: 33,2% p=0,02 [95%KI -20,8% bis -1,8%]	in der Anlage dreiarmige Studie, der Arm mit Zoledronsäure	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			sen		Wochen  3. n= 208  Placebo		Ereignis gezählt)  sekundär: Zeit bis zum Auftreten der SREs, Lebensqualität	statistisch signifikanter Unterschied von 11% relativ zugunsten von Zoledronsäure  2. Zeit bis zum Auftreten von skelettalen Komplikationen  Placebo: median 321 Tage  Zoledronsäure: nach 15 Mo Median noch nicht erreicht p=0,01  Unterschied im Anstieg des SchmerzScores (BPI) nicht signifikant  Studie wurde von 38% mit Zoledronsäure 4mg und 31% mit Placebo beendet	äre 8mg wurde wegen der Nebenwirkungen (Nierenfunktion )auf 4mg reduziert	
Saad 2004	siehe Saad 2007									
Saad, 2007 [564]	RCT	n=422  (Auswertung für n=132)	Pat. mit fortgeschrittene m Pca im hormonrefraktärem Stadium und Knochenmetasta	n=214  Zoledronsäure 4mg alle 3 Wochen für 24	n=208  Placebo alle 3 Wochen für 24 Monate	24 Monate	SREs  SMR	-n=132 kamen in die extension phase, davon n=74 Zoledronsäure, n=58 Placebo  -n=84 beendeten die Studie	-n=84 beendeten die Studie	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			sen  -mittleres Alter= 72J  -Core phase= 0-15 Monate  -Extension phase= 16-24 Monate	Monate zur Prävention von SREs  und 500mg Calcium+  400-500IU Vit.D tägl.  und 500mg Calcium+  400-500IU Vit.D tägl.				-34% der Pat. mit $\geq 1$ SRE vor core phase  SRE während der extension phase (16-24 Monate)  -19% mit Zoledronsäure vs. 38% mit Placebo, $p=0,17$  -längerer Zeitraum bis zum Auftreten von SRE mit Zoledronsäure (mittlere Zeit: 488 Tage vs. 321 Tage), $p=0,009$  -53% Risikoreduktion für SRE bei Pat. mit Zoledronsäure vs. Placebo, $p=0,22$  SRE während der core phase (0-15 Monate) ausschliesslich erste SRE  -Pat. die einen 2. SRE im Studienzeitraum erlebten: 21% mit Zoledronsäure vs. 31% mit Placebo, $p=0,017$  -Verlängerung des Zeitraums bis zum zweitem SRE mit Zoledronsäure um 42%  -Bestrahlung: 15% vs. 19%, n.s.  -patholog. Fraktur: 7% vs. 13%, n.s.  RM-Kompression: 3% vs. 4%, n.s.		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemer-kungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<p>-Änderung der antineoplast. Therapie: 3% vs. 4%, n.s.</p> <p>-0,47 SRE/J vs. 0,8 SRE/J, p=0,014</p> <p>Inzidenz von SRE in 0-24 Monaten</p> <p>-n=144 (34%) mit SRE vor core phase, Erleben einer on-study SRE: OR 1,23; 10%ige Reduktion durch Zoledronsäure</p> <p>-mittlere Zeit bis zum Auftreten von SRE länger mit Zoledronsäure, n.s.</p> <p>-Reduktion von overall risk von SRE um 33% mit Zoledronsäure (HR, 0,67; p=0,027)</p> <p>SMR</p> <p>-Reduktion um 65% mit Zoledronsäure bei Pat. mit SRE vor core phase, p=0,036</p>		



### 8.5.10. Rote-Hand Briefe für 2. Aktualisierung 2014

Wirkstoff	Sachverhalt	Empfehlungen
Denosumab 03.09.2012 AMGEN 2012 [565]	<p>- Bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang berichtet.</p> <p>- Eine Hypokalzämie kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Denosumab auftreten. [am häufigsten trat sie in den ersten 6 Monaten auf]</p> <p>- Die Anzeichen und Symptome umfassen in diesen Fällen unter anderem eine Veränderung des mentalen Status, Tetanie, Krampfanfälle sowie eine QTc-Verlängerung.</p>	<p>- Eine bereits bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der Therapie korrigiert werden.</p> <p>- Ergänzend müssen alle Patienten Kalzium und Vitamin D erhalten, außer bei bestehender Hyperkalzämie.</p> <p>- Sollte eine Hypokalzämie auftreten, ist möglicherweise eine zusätzliche Kalziumgabe erforderlich.</p> <p>- Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen.</p>
Denosumab 20.02.2013 AMGEN 2013 [566]	<p>- Es wurde bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, über seltene Fälle atypischer Femurfrakturen berichtet.</p>	<p>- Während der Behandlung mit Denosumab sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.</p> <p>- Bei mit Denosumab behandelten Patienten, die eine Femurschaftfraktur erlitten haben, sollte der kontralaterale Femur untersucht werden.</p> <p>- Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte der Abbruch der Prolia®-Therapie erwogen werden, solange die Abklärung bei ihnen andauert. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Einschätzung sollte durchgeführt werden.</p>
Zoledronsäure 12.03.2010 Novartis 2010 [567]	<p>- Nierenfunktionsstörung und Nierenversagen wurden nach der Verabreichung von Aclasta festgestellt, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender renaler Dysfunktion oder mit anderen Risiken, einschließlich fortgeschrittenem Alter, gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln, gleichzeitiger diuretischer Therapie oder Flüssigkeitsmangel, der nach der Aclasta-Verabreichung auftrat.</p> <p>- Nierenfunktionsstörungen wurden bei Patienten nach der ersten</p>	<p>- Die Kreatinin-Clearance sollte vor jeder Verabreichung von Aclasta bestimmt werden.</p> <p>- Aclasta sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von &lt; 35 ml/min nicht angewendet werden.</p> <p>- Ein vorübergehender Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration kann bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung stärker sein.</p> <p>- Bei Patienten mit einem erhöhtem Risiko sollte die Überwachung des Serum-Kreatinins in</p>

Wirkstoff	Sachverhalt	Empfehlungen
	<p>Verabreichung beobachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierenversagen mit letalem Ausgang trat selten auf.</li> <li>- Es ist wichtig, dass Aclasta bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von &lt; 35 ml/min nicht angewendet wird, dass die Patienten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt worden sind und dass eine Überwachung der Serum-Kreatinin-Konzentration bei Risikopatienten in Betracht gezogen wird.</li> </ul>	<p>Betracht gezogen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aclasta sollte bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinflussen könnten, mit Vorsicht eingesetzt werden.</li> <li>- Patienten, insbesondere ältere Patienten und solche mit einer diuretischen Therapie, sollten vor der Verabreichung von Aclasta angemessen mit Flüssigkeit versorgt worden sein.</li> <li>- Eine einzelne Dosis von Aclasta sollte 5 mg Zoledronsäure nicht überschreiten und die Dauer der Infusion sollte mindestens 15 Minuten betragen.</li> </ul>

## 8.6. Thema Therapie der tumorbedingten Harnstauung

### 8.6.1. Primärstudien für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte/Kommentar	Evidenz-Niveau (SIGN)
Chiou, 1990 [568]	Retro-spektive Kohorte	37	Patienten mit Ureter-obstruktion bei PCa  Alter im Mittel 73 J.	PCN	keine	3 Jahre	Gesamtüberleben	Die Überlebensraten hormonnaiver Patienten (n=15) sind ca. doppelt so hoch wie die von hormontherapierten Patienten (n=22). Zwischen uni- (n=11) und bilateralen (n=26) Obstruktion gibt es keinen relevanten Unterschied in den Überlebensraten. Patienten mit manifestem Nierenversagen (n=12) unterscheiden sich in den Überlebensraten nicht stark	2
Chung, 2004 [569]	Retro-spektive Kohortenstudie	101	85 Pat. Mit maligner Obstruktion, davon 5 mit Prostata-Ca, 11 Pat. mit benigner Obstruktion	retrograder Stent, bei Versagen entweder palliative Pflege oder PCN		11 Mo.	Rate und Prädiktoren des Stent-Versagens	Stent-Versagen 56% innerhalb von 11 Monaten, davon 43% innerhalb der ersten 6 Tage  Särkster Prädiktor (OR=8) für Stentversagen ist eine Tumorerkrankung. Algorithmus für Stent vs. PCN wurde entwickelt	2(+)
Docimo, 1989 [570]	Retro-spektive Fallserie	67 aus 2 Kliniken  Unklar wie viele Pat Prostata-Ca	Obstruktion durch Tumor (n=35), retroperitoneale Fibrose oder Endometriose und innere Ureter-obstruktion.	retrograder Stent		30 Tage	Anteil von Stentversagern (per def. Stenfunktion nach 30 Tagen)	Extrinsische Obstruktion hat ein signifikant höheres Risiko für Stentversagen: zwischen 46 und 53% innerhalb der ersten 30 d. Einziger Prädiktor für Versagen ist Stentdurchmesser bei Silikonstents. Technische Ursachen für Versagen werden diskutiert	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte/Kommentar	Evidenz-Niveau (SIGN)
Feng, 1999 [571]	Retro-spektive Fallserie	37 10 Prostata-Ca	maligne Ureter-obstruktion, 10 durch Prostata-Ca	retrograder Stent-Applikation / antegrade Drainage bzw. PCN bei unmöglicher Stentplatzierung bzw. Stentversagen		15 Mo.	Rate erfolgreicher Harnableitungen per Stent (per def. Mindestens 1 Woche nach Anlage anhaltend)	Bei 50% der 10 PCa-Patienten war eine primäre Stentanlage nicht möglich, bei den übrigen 50% blieb der platzierte Stent funktionstüchtig. Fast 100% Versagerquote bei Zervix-CA, hier PCN im primären Management empfohlen, bei übrigen Tumoren PCN oder Stent	3
Ganatra, 2005 [572]	Retro-spektive Fallserie	157	maligne Ureter-obstruktion bei verschiedenen Tumoren (PCa n=14)	retrograder Stent, bei Versagen PCN		13,6 Mo.	Stent-Versagen (dann PCN), Risikofaktoren für Stentversagen	56 von 157 Pat. letztlich zu PCN überwiesen wg. Stentversagens (35,7%), Risikofaktoren: starke Blaseninvasion durch Tumor -> wg. Hoher Komplikationsrate sollte Procedere mit Pat.+Familie besprochen werden	3
Harris, 2006 [573]	Retro-spektive Kohorten-studie	26	Patienten mit durch PCa verursachter Ureterobstruktion, Gruppe 1: hormonnaiv (2 Pat), Gruppe 2: hormonsensibel (3 Pat), Gruppe 3: kastrationsresistent (21 Pat), 20 Pat. mit bilat. Harnstau	PCN unilateral versus bilateral bei den drei Patientengruppen; von den 20 bilateral harngestauten Patienten erhielten 10 eine bilaterale PCN, alle 5 einseitig gestauten Pat. erhielten eine unilat. PCN, 6 bilateral gestaute Pat. erhielten eine unilat. PCN			Überlebens-zeit nach PCN	durchschnittl. Überleben in der Gruppe der bilateralen Nephrostomie: 72 d vs. 157 d in der Gruppe der unilateralen PCN  Kommentar: auf Grund der Fallzahlen können Gruppen 1+2 nicht separat ausgewertet werden, es kann also keine Aussage zur Frage hormonsensitiv/-resistent gemacht werden;  auf Grund der Vermischung von ein- und beidseitig gestauten Patienten sowie hormonresponsiv/-resistent ist die Aussagekraft des mittleren Überlebens sehr eingeschränkt	2(+)
Honnens de Lichten-	Retrospektive	88	PCa mit Harnabflussstöru	Hormontherapi	Hormonth erapie +		Rückgang des Harnstaus,	Rückgang des Harnstaus in 55% der allein hormonbehandelten + medianes Überleben von	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte/Kommentar	Evidenz-Niveau (SIGN)
berg, 1993 [574]	Kohorte		ng, nicht hormonell vorbehandelt	e allein (n=77)	PCN (n=11) bei totaler Harnabflu ssstörung		Gesamtüberlebe n	26 Monate vs. 76% der PCN-Patienten mit totalem Verschluss + medianes Überleben 13 Monate	
Ku, 2004 [575]	Retro-spektive Kohorten-studie	148	maligne Ureterob-struktion, Tumoentitäten nicht genannt	Retrograder Stent (68 Pat.)vs. PCN (80 Pat.)		Berechnung auf 100 Personenta ge	Fieber, Pyelonephritis, Urin-Ablaufstörung	Kein Unterschied bezüglich Fieber- und Pyelonephritis-Rate, aber 11% Urin-Ablaufstörung (Stent) versus 1,3% (PCN)  Schlussfolgerung der Autoren: Pat. Mit Stent sollen eng überwacht werden um Urin-Ablaufstörung frühzeitig zu diagnostizieren	2+
Michigan, 1977 [576]	Retrospekt-ive Fallserie	31	PCa mit Harnabflussstöru ng	Hormontherapie unterschiedlicher Art			Rückgang des Harnstaus	74% reagierten auf Hormontherapie allein	3
Oefelein, 2004 [577]	Retro-spektive Kohorten-studie	51	fortgeschr. PCa	Ureter-Stent / PCN / TUR / Foley-Katheter		9,2 Mo.	Overall survival	Overall-Survival mit Obstruktion kürzer als ohne, für hormonnaive Pat. länger (24 Mo.)als für HRPC (7 Mo.)	2+
Yosse-powitch, 2001 [578]	Prospektiv-e Fallserie	92	innere (61% der Patienten) und äußere (39% der Patienten) Ureterobstruktio n, äußere durch verschiedene Tumoren, 3%	retrograder Stent, bei Versagen/unmögliche Anlage PCN		3 Mo.	Prädiktoren des Stent-versagens. Stent-Versagen bei hochgradiger Hydronephrose und distaler	bei tumorbedingten äußeren Obstruktionen 27% primär kein Stent platzierbar, von den übrigen Pat. 56,4% Stentversagen innerhalb der ersten 3 Monate; Prädiktoren: Stärke der Obstruktion und der Hydronephrose	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte/Kommentar	Evidenz-Niveau (SIGN)
			PCas				Obstruktion		

## 8.7. Thema Supportiv- und Palliativtherapie

### 8.7.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
NICE 2008 [32]	<p>Rectal Problems after Radiotherapy</p> <p>Radiotherapy for prostate cancer may lead to a range of adverse effects on the bowel. Men receiving radiotherapy to pelvic lymph nodes may experience problems from irradiation of the small bowel. More commonly, radiotherapy is targeted at the prostate alone (and not the lymph nodes) and it is the rectum that is at risk of radiation effects.</p> <p>Acute and late stage toxicity in the bowel is an important complication of radiotherapy for prostate cancer.</p> <p>Radiation-induced injury to the bowel may be functional without underlying anatomical disturbance, and symptoms and signs may well be due to treatable causes or intercurrent pathology. There is an increased risk of rectal cancer after pelvic radiation but faecal occult blood testing is a poor discriminator due to telangiectasis and the emerging National Screening Programme for bowel cancer is inappropriate for these men.</p> <p>There is a relative lack of research and specialisation by oncologists and gastroenterologists in radiation-induced gastrointestinal (GI) tract injury. In consequence, there is no structured way for patients with GI toxicity to be assessed and potential protective treatments have not been tested adequately in man.</p> <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Men presenting with symptoms consistent with radiation-induced enteropathy should be fully investigated (including using flexible sigmoidoscopy) to exclude inflammatory bowel disease or malignancy of the large bowel and to ascertain the nature of the radiation injury. Particular caution should be taken with anterior wall rectal biopsy following brachytherapy because of the risk of fistulation.</li> <li>- Men treated with radical radiotherapy for prostate cancer should be offered flexible sigmoidoscopy every 5 years.</li> <li>- Steroid enemas should not be used for treating men with radiation proctopathy.</li> <li>- The nature and treatment of radiation-induced injury to the gastrointestinal (GI) tract should be included in the training programmes for oncologists and gastroenterologists. Qualifying statement: These recommendations are based on expert opinion and GDG consensus.</li> </ul>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Clinical Evidence</p> <p>Many of the trials were not restricted to prostate cancer but included any patients with any malignancy requiring pelvic EBRT. There was inconsistent evidence for the use of aminosalicylates, sucralfate and misoprostol for the prevention of acute bowel toxicity during pelvic radiotherapy. Other trials reported effective interventions for treatment of acute bowel toxicity but each intervention was only tested in a single trial.</p> <p>There was no evidence, from fifteen randomised trials in patients receiving pelvic radiotherapy, to support the use of radioprotective agents (see evidence review). Other randomised trials demonstrated clinical effectiveness of loperamide (Sherman et al. 1989), octreotide (Yavuz et al. 2002) and butyrate (Vernia et al. 2000) for acute radiation-induced diarrhoea.</p> <p>A systematic review of non-surgical interventions for late radiation proctopathy (Denton et al. 2002) identified six randomised trials. Although some of studies reported positive results, the trials were small and each examined a different intervention. There was insufficient evidence, therefore, to recommend any specific intervention.</p> <p>A systematic review (McGough et al. 2004) concluded there was little evidence to support the use of nutritional interventions for acute or chronic gastrointestinal symptoms. Due to the lack of good evidence for this question the GDG commissioned an expert position paper (see Appendix B of the evidence review).</p> <p>Recommendation:</p> <p>Men with metastatic prostate cancer should be offered tailored information and access to specialist urology and palliative care teams to address the specific needs of men with metastatic cancer. They should have the opportunity to discuss any significant changes in their disease status or symptoms as these occur.</p> <p>The regular assessment of needs should be applied systematically to men with metastatic prostate cancer.</p> <p>Palliative interventions at any stage should be integrated into coordinated care, and any transitions between care settings should be facilitated as smoothly as possible.</p> <p>Healthcare professionals should discuss personal preferences for palliative care as early as possible with men with metastatic prostate cancer, their partners and carers. Treatment/care plans should be tailored accordingly and the preferred place of care should be identified.</p> <p>Healthcare professionals should ensure that palliative care is available when needed and is not limited to the end of life. It should not be restricted to being associated with hospice care.</p>	



Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Qualifying statement: There is evidence from qualitative studies and GDG (group) consensus to support these recommendations</p> <p>Evidence:</p> <p>Literature searches did not find any studies that compared palliative care settings or models in prostate cancer. Several observational studies described experiences with palliative care in particular settings. Although this shows that care is possible in such settings, without comparative studies there was no evidence about which palliative care model or setting was best. Several themes emerged: the need for multidisciplinary delivery of palliative care (Palmieri &amp; Waxman 2005; Pienta et al. 1996; Cunliffe 2003; Ok et al. 2005) and the integration of curative and palliative treatment (Ok et al. 2005; Pienta et al. 1996) during the often long course of the disease (Green et al. 2002).</p>	
EAU 2007 [1]	<p>Recommendations:</p> <p>Patients with symptomatic and extensive osseous metastases cannot benefit from medical treatment with regard to prolongation of life. Management of these patients has to be directed at improvement of QoL and mainly pain reduction.</p> <p>Effective medical management with the highest efficacy and a low frequency of side-effects is the major goal of therapy.</p> <p>Hormone-refractory CaP is usually a debilitating disease, often affecting the elderly male. A multidisciplinary approach is required with input from medical oncologists, radiation oncologists, urologists, nurses and social workers (Esper PS, et al. Semin Urol Oncol 1997).</p> <p>Bisphosphonates may be offered to patients with skeletal metastases (mainly zoledronic acid has been studied) to prevent osseous complications.</p> <p>Pain due to osseous metastases is one of the most debilitating complications of HRPC. Bisphosphonates have been proven to be highly effective with a response rate of 70-80%, which, associated with a low frequency of side-effects, makes bisphosphonates to be an ideal medication for palliative therapy of advanced HRPC (Heidenreich A, et al. J Urol 2001; Heidenreich A, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002; Meulard-Durdux C, et al. Cancer 1996). Bisphosphonates should be considered early in the management of symptomatic HRPC.</p> <p>Palliative treatments such as radionuclides, external beam radiotherapy, adequate use of analgesics should be considered early in the management of painful osseous metastases.</p> <p>Most patients with HRPC have painful bone metastases. The two beta-emitting radioisotopes, strontium-89 and samarium-153, can partially or completely decrease bone pain in up to 70% of patients. Early use can make subsequent administration of chemotherapy more difficult because of myelosuppression (Porter AT, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; Heidenreich A, et al. Cancer 2004). Critical issues of palliation must be addressed while considering additional systemic treatment, including management of pain, constipation, anorexia, nausea, fatigue and depression, which frequently occur (i.e. palliative external beam radiation, cortisone, analgesics and antiemetics).</p>	<p>k.A.</p> <p>A</p> <p>B</p>

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
Dutch Urological Association 2007 [71]	keine Angaben zu Palliativ- oder Supportivtherapie identifiziert	-
LG Hessen 2009 [579]	<p><u>Schwäche:</u></p> <p>reversible Ursachen, die zum Schwächegefühl beitragen, identifizieren und beheben</p> <p>nur bei entsprechender Prognose oder dem klinischen Verdacht auf eine potenziell reversible Ursache weitere Diagnostik betreiben</p> <p>Intravenöse Hyperalimentation ohne nachgewiesenen Effekt</p> <p>mit Patienten gemeinsam nach Lösungen suchen, z. B. Erklärung, dass das Gefühl der Schwäche fluktuiert. Vorschläge machen, die Kraft einzuteilen, Ruhepausen mit Aktivität abzuwechseln, den Tagesablauf anzupassen. Vor wichtigen Ereignissen (z. B. Geburtstage, Hochzeit, Hochzeitstag) kann eine Erhöhung der Steroide oder ggf. eine Bluttransfusion kurzfristig eine Besserung des Schwächegefühls bringen. Körperliche Aktivierung (z. B. Gymnastik im Bett, Stretchbänder).</p> <p>Gabe von Steroiden unterschiedlich beurteilt, jedoch kann als allgemein robrierende Maßnahme ein Versuch mit 4 mg Dexamethason indiziert sein (Ream E, Stone P. Clinical interventions for fatigue. In: Fatigue in cancer. Armes J, et al. Oxford University Press, Oxford, 2004: 255-277)</p> <p>Wirksamkeit einer hormonellen Therapie (z. B. Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Testosteron, Erythropoetin oder Melatonin) nicht ausreichend belegt, kann nicht empfohlen werden (Ream E, Stone P. Clinical interventions for fatigue. In: Fatigue in cancer. Armes J, et al. Oxford University Press, Oxford, 2004: 255-277)</p> <p>Therapie potenziell behandelbarer Ursachen bei Schwäche</p> <p><u>Anämie:</u> Transfusion bei Hb &lt; 8 g/l, weitere Anämiezeichen wie Kurzatmigkeit, Müdigkeit</p> <p><u>Hypokaliämie:</u> ggf. Schleifendiuretikum durch ein kaliumsparendes Diuretikum ersetzen, Substitution über Nahrung (Bananen, Tomaten, Zitrusfrüchte)</p> <p><u>Hyperkalzämie:</u> Hydratation, Bisphosphonate</p> <p><u>Hypotonie:</u> Flüssigkeit, Medikamente überprüfen/absetzen</p>	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p><u>Schilddrüsenfunktionsstörung</u>: Medikamente überprüfen, ggf. Therapie</p> <p><u>Medikamente</u>: Reduktion oder Wechsel (Steroide, Antidepressiva, Benzodiazepine, Opiode), sedierende Medikamente möglichst nur zur Nacht geben</p> <p><u>Schlaflosigkeit</u>: Ursachen besprechen (Sorgen, Angst etc.), für ruhige, entspannte Umgebung sorgen, ggf. Benzodiazepine</p> <p><u>Anorexie, Kachexie</u>: Steroide (z. B. 4 mg Dexamethason p.o.)</p> <p><u>Depressives Syndrom</u>: Antidepressiva</p> <p><u>Inaktivität</u>: Krankengymnastik</p> <p><u>Gehirnmetastase</u>: Dexamethason, ggf. Bestrahlung/systemische Chemotherapie</p> <p><u>Rückenmarkskompression</u>: Dexamethason (Bausewein C, et al. Arzneitherapie in der Palliativmedizin. 1. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena, 2005), z. B. beginnend mit 10-20 mg i.v., dann p.o.16 mg/die, ggf. Bestrahlung, ggf. operative Entlastung</p> <p><u>Fatigue</u>:</p> <p>vor Einleitung »therapeutischer« Maßnahmen immer unrealistische Erwartungen an den Therapieerfolg verhindern</p> <p>Behandlungsversuche mit Amphetaminen (Methylphenidat) in randomisierten Studien nicht erfolgreicher als Placebogabe (Bruera E, et al. J Clin Oncol 2006)</p> <p>Viele Betroffene profitieren von Informationsbroschüren (Deutsche Krebshilfe oder andere Patientenorganisationen). Besonders für Angehörige hilfreich, da sie sich weniger hilflos im Umgang mit dem erkrankten Familienmitglied fühlen (Glaus A, et al. Pflege 2002)</p> <p>klinische Unterscheidung von Depression und Fatigue im Einzelfall schwierig (Visser M, Smets E. Support Care Cancer 1998), jedoch Fatigue nicht erfolgreich mit Antidepressiva zu behandeln (Morrow G, et al. Proceedings American Society of Clinical Oncology 2001)</p> <p>wesentliche Aufgabe der behandelnden Ärzte: Vermittlung der Tatsache, dass Fatigue Ausdruck der fortschreitenden Krankheit ist (Glaus A. Fatigue. In: Lehrbuch der Palliativmedizin. Aulert E, Nauck F, Radbruch L (Hrsg.). Schattauer Verlag, Stuttgart, 2007)</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Unterstützende Maßnahmen</p> <p>kein Verzicht auf gewohnte kleine »Alltagsfreuden« wie Alkohol oder andere Genussmittel</p> <p>deutlich stärkerer Profit von gezielter Suche nach »Womit könnten Sie sich denn heute etwas Gutes tun?« als von medikamentösen Therapieversuchen</p> <p>Armbewegungen im Sitzen oder Liegen, Hin- und Herwiegen zu Musik sowie passive Bewegungsübungen können selbst bei schwächeren Patienten das Wohlbefinden günstig beeinflussen (Mock V, et al. Oncology Nursing Forum 1997)</p> <p><u>Unruhe:</u></p> <p>möglichst Behandlung der Ursachen (Schmerzen, Atemnot, Augen- und Mundtrockenheit, Harnverhalt, Exsikkose, Hypoglykämie, Hyperkalzämie, Hirnmetastasen, Bewegungsunfähigkeit aufgrund von Schwäche, Medikamente (paradoxe Reaktion auf Benzodiazepine), Psychosoziale Ursachen (unerledigte Angelegenheiten, keine oder »falsche« Sitzwache))</p> <p>Schaffen einer vertrauten Atmosphäre (bekannte Musik, Bettdecke, ruhige Anwesenheit von Angehörigen oder vertrauten Personen)</p> <p>medikamentöse Therapie:</p> <p>Promethazin: 15-75 mg p.o</p> <p>Diazepam: 2-10 mg p.o., i.v. (nicht s.c.), 10-20 mg rektal 8-stdl.</p> <p>Lorazepam: 0,5-2,5 mg p.o., i.m., i.v.</p> <p>Midazolam: bei Bedarf: 2,5-5 mg s.c. (nicht für s.c. Gabe zugelassen), p.o. oder 1-2,5 mg i.v. oder kontinuierlich: 10-60 mg/24 h in subkutaner Spritzenpumpe. Kurze HWZ, stark sedierend</p> <p>Flunitrazepam: 1-2 mg s.c. (nicht für s.c. Gabe zugelassen), p.o., 0,5-2 mg i.v., i.m., stark sedierend</p> <p>Prothipendyl: (z. B. Dominal®) 20-80 mg p.o., i.v.</p> <p>Pipamperon: 20-80 mg p.o.</p> <p>Melperon: 25-50 mg 8-stdl. p.o.</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Bei Halluzinationen, Alpträumen, paranoiden Symptomen (v.a. delirantes Syndrom)</p> <p>Haloperidol (z. B. als Generikum verfügbar) 1,5-3 mg s.c. 8-stdl. bei älteren Patienten, 5 mg s.c. 8-stdl. bei jüngeren Patienten, 10-30 mg/24 h s.c., i.v.</p> <p>Levomepromazin (z. B. als Generikum verfügbar) 10-50 mg 4-stdl. p.o., s.c., i.m., sedierend, als Tropfen gut dosierbar</p> <p>parenterale Gabe von Medikamenten notwendig (Patienten meist nicht mehr in der Lage sind zu schlucken)</p> <p>subkutane Gabe zu bevorzugen (einfachere Applikation (auch zuhause möglich))</p> <p>bei überwiegender Unruhe vor allem z. B. bei Patienten mit Hirnmetastasen Benzodiazepine bevorzugen (erniedrigen im Vergleich zu Neuroleptika nicht die Krampfschwelle), bei diesen bietet sich auch Therapieversuch mit Kortison an</p> <p>Midazolam (nicht für s.c. Gabe zugelassen) und Haloperidol können in der Spritzenpumpe mit Morphin gemischt werden</p> <p>Falls Patient unter Midazolam (120 mg/24 h) und Haloperidol (30 mg/24 h) nicht deutlich ruhiger wird, kann Phenobarbital (200 mg s.c. oder i.m. bei Bedarf, oder 800-1600 mg/24 h) in Spritzenpumpe gegeben werden.</p> <p>aktives Vorgehen notwendig, einerseits um des Patienten Willen, andererseits aber auch wegen der möglichen Beunruhigung der Angehörigen, da sie dieses Bild der letzten Stunden des Patienten oft im Gedächtnis behalten</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p><u>Angst:</u></p> <p>stützende und beruhigende Gespräche mit dem Patienten (essentiell)</p> <p>körperlicher Kontakt mit Patienten (besonders gute Möglichkeiten durch Pflegeverrichtungen)</p> <p>unterstützende Medikation, z. B. akut Benzodiazepine: Lorazepam 0,5-1 mg tägl oder Oxazepam 1-2 x 10 mg tägl. oder Dikaliumchlorazepat (z. B. Tranxilium® (eher sedierend, längere HWZ)) 5-20 mg tägl.</p> <p>Cave: paradoxe Reaktion mit Erregungszuständen möglich</p> <p>alternativ sedierende Neuroleptika (Levomepromazin): Wirkungseintritt teils erst nach 2-4 Wochen</p> <p>Antidepressiva (Doxepin, Amitriptylin)</p> <p><u>Depression:</u></p> <p>ursächliche Faktoren berücksichtigen</p> <p>ansonsten symptombezogene antidepressive Therapie</p> <p>Therapie in tragende, empathische Arzt-Patient-Beziehung einbetten</p> <p>vor spezifischen Therapieansätzen organische Faktoren, wo möglich, beheben</p> <p>psychotherapeutische Ansätze können in Abhängigkeit von Prognose Angst, Depression und Schmerzintensität effektiv reduzieren, z. B. durch Unterstützung gegen soziale Isolation, Unterstützung in grundlegenden Bewältigungsstrategien (Copingfertigkeiten)</p> <p>Einsatz eines Antidepressivums in Abhängigkeit der Begleitsymptome sowie der Nebenwirkungen bzw. möglicher Interaktionen mit anderen Symptomen der somatischen Erkrankung</p> <p>Depression ohne zusätzliche Symptome: Citalopram (10-40 mg)</p> <p>bei agitierten Symptomen eher sedierende Antidepressiva: Amitriptylin (10-100 mg), Doxepin (25-50 mg tägl., kleine Dosisschritte)</p> <p>Wenn Sedierung nicht erwünscht: Nortriptylin oder Desipramin 25-50 mg tägl., kleine Dosisschritte</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>bei ausgeprägter Angstsymptomatik: (evtl. zusätzlich) Lorazepam (2-3 x 0,5-1 mg), Bromazepam (2-4 x 1,5 mg/die)</p> <p>anticholinerge Nebenwirkung beachten (hier ggf. Anwendung von SSRI, z. B. Citalopram), besonders bei verringerter Darmmotilität nach operativen Eingriffen, eingeschränkter Harnausscheidung</p> <p>mögliche Medikamenteninteraktionen beachten, z. B. unter Metoclopramid, Cimetidin rasche Plasmaspiegelerhöhung von trizyklischen Antidepressiva</p> <p>Möglichkeit der Infusionsbehandlung bzw. Gabe als Suppositorium erwägen</p> <p>auch in Terminalphase ist rasch einsetzende antidepressive Therapie möglich: schnell wirksame amphetaminerge Stimulanzien, z. B. Methylphenidat (2-3 x 5 mg, Beginn mit 2,5 mg-Einzeldosis, vormittags)</p>	
	<p><u>Bewusstseinsstörung:</u></p> <p>Überlegen: behandlungsbedürftige Situation oder naher Tod? Aber auch in der palliativen Situation keine reversiblen Ursachen übersehen!</p> <p>Die Angehörigen sollten darüber informiert werden, dass trotz der Bewusstseinsstörung die Wahrnehmungsfähigkeit des Patienten erhalten sein kann (Ruhige Zusprache oder Handhalten wirkt oft auf den Patienten beruhigend und gibt den Angehörigen das Gefühl, gebraucht zu werden und helfen zu können.)</p> <p>reversible Ursachen nach entsprechender Aufklärung des Patienten bzw. der Angehörigen soweit wie möglich, bzw. falls erwünscht kausal behandeln</p> <p>Überprüfung und Vereinfachung der aktuellen, möglicherweise auslösenden Medikation</p> <p>falls Ursache identifiziert, ggf. Steroide, Heparin, Elektrolytausgleich</p> <p>bei Status epilepticus: Antiepileptika</p> <p>bei delirantem Syndrom hochpotentes Neuroleptikum (z. B. Haloperidol), oft in Kombination mit sedierender Medikation (z. B. Levomepromazin, Benzodiazepine)</p> <p><u>Hirndruck/Kopfschmerzen:</u></p> <p>Oberkörperhochlagerung um 30°</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>bei tumorbedingtem Hirnödem Dexamethason, initial 3 x 8 mg p.o. oder bis zu 100 mg i.v. tägl. in der Akutphase für 3 bis 4 Tage und anschließend schrittweise Reduktion auf 3 x 4 mg tägl. oder weniger</p> <p>zusätzlich bei Bedarf ausreichende Gabe von Analgetika, zunächst peripher wirkende Analgetika wie Paracetamol bis zu 3 x 1000 mg tägl., falls nötig auch in Kombination mit Opioiden.</p> <p>Radiatio, nicht mit dem Ziel einer Lebensverlängerung, sondern wenn die Lebensqualität hierdurch verbessert werden kann!</p> <p>ggf. medikamentöse Therapie bei ausgeprägter terminaler Agitiertheit</p>	
	<p><u>Dyspnoe:</u></p> <p>Vor allen medikamentösen und invasiven Strategien steht die Begleitung der Patienten und auch ihrer Angehörigen. Oft reicht es, den Patienten zu beruhigen, für ihn da zu sein. Der Patient und die Angehörigen müssen sich sicher sein, rasch den Arzt erreichen zu können. Viele unerledigte Angelegenheiten erschweren das Sterben, Sorgen machen Unruhe, Angst und Dyspnoe. Wichtig ist vor allem die Vermittlung der Gewissheit, dass die Luftnot bald ausreichend gelindert sein wird, da sich der Patient in kompetente Betreuung begeben hat.</p> <p>Öffnen von Fenstern und Türen oder der Einsatz eines Ventilators häufig effektive Maßnahmen zu jedem Zeitpunkt der Behandlung</p> <p>Viele Patienten fühlen sich besser, wenn sie von enger Kleidung befreit sind.</p> <p>Lagerung des Patienten: Fast alle Patienten profitieren von aufrechter, (halb-)sitzender Position (mehr funktionelle Residualkapazität, Atemhilfsmuskulatur)</p> <p>Medikamentöse Therapie und begleitende Maßnahmen</p> <p>Opiode und Benzodiazepine die wichtigsten Stoffgruppen</p> <p>Morphin und andere Opiode (z. B. Hydromorphon) sind Eckpfeiler der medikamentösen Therapie: bewirken im Atemzentrum Erhöhung der Toleranz des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO<sub>2</sub>) und wirken anxiolytisch, durch die so hervorgerufene Senkung der Atemfrequenz wird die Atemmechanik ökonomisiert und der Sauerstoffbedarf gesenkt</p> <p>seltener: Nicht-Opiode wie z. B. Bronchodilatoren, Glukokortikoide, Sekretolytika, Antibiotika oder Anticholinergika</p> <p>in der Regel keine Indikation für Sauerstoffgabe (ausgesprochener Placeboeffekt (Bruera E, et al. Palliative Medicine 2003), Cave:</p>	



Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Austrocknen der Schleimhäute!</p> <p>Tisch-/Handventilatoren lindern oftmals die Symptome</p> <p>zur Therapieeinleitung 5-10mg Morphinlösung per os oder 2,5-5mg Morphin sc alle 4 Stunden, sowie bei Bedarf zusätzlich</p> <p>»Bei Bedarf«: immer dann, wenn Luftnot verspürt, maximal alle 20-30min</p> <p>Tageshöchstdosis nicht festgelegt</p> <p>Bedarfsmedikation wie auch die vierstündlich gegebene Dosis können nach Therapieeinleitung rasch erhöht werden, falls Patient häufig Zusätze braucht, oder Symptome persistieren. Initial kann um 50%, später um 30 oder 20% erhöht werden.</p> <p>Wenn Patienten, die bereits starke Opioide erhalten (z. B. zur Schmerztherapie) über Atemnot klagen, sollte Morphindosis (Basis- und Zusatzmedikation!) um 50% erhöht werden (Klaschik E. Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin. In: Palliativmedizin. Husebö S, Klaschik E (Hrsg.). 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003)</p> <p>bei stark ausgeprägter Luftnot, im Sinne einer Notfallsituation, sollte Arzt oder erfahrene Palliativpflegekraft beim Patienten bleiben und das Opioid nach Wirkung und Nebenwirkung gegebenenfalls alle 5-10min sc verabreichen</p> <p>auch bei Opioid-Dauertherapie zur Behandlung von Dyspnoe vom ersten Tag der Behandlung an Prophylaxe der opioidbedingten Nebenwirkungen beginnen (s. Schmerztherapie)</p> <p>Anxiolytika (z.B. Lorazepam 1,0-2,5mg b. Bdf. po, iv oder Midazolam 1-2,5mg iv/sc (nicht für sc zugelassen)) und seltener niedrig potente Neuroleptika (v.a. Promethazin sc/iv/po) beim gleichzeitigen Vorliegen von Angst oder Panik (Klaschik E. Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin. In: Palliativmedizin. Husebö S, Klaschik E (Hrsg.). 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003), Levomepromazin in dieser Situation selten indiziert</p> <p>Kortikosteroide (Dexamethason po/sc/iv 8-24mg/d für 3 Tage, dann Reduktion auf 4-8 mg/d) können durch antiödematöse, bronchodilatatorische und entzündungshemmende Wirkung häufig hilfreich sein, vor allem bei Obstruktion der Atemwege durch große oder multiple Tumoren, Lymphangiosis karzinomatosa sowie bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen</p> <p>Bronchodilatoren (z.B. <math>\beta_2</math>-Sympathomimetika, Methylxanthine und Anticholinergika) bei obstruktiven Lungenerkrankungen: da Zugrunde liegende Erkrankung in der Regel schon weit fortgeschritten, durch Erhöhung oder Variation antiobstruktiver Maßnahmen jedoch nur selten Verbesserung der Symptomatik</p> <p>Antibiotika können beim Vorliegen einer Pneumonie indiziert sein (Oneschuk D, et al. J Palliat Care 2002; Vitetta L, et al. J Pain Symptom</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Manage 2000). Auch hier bei der Erfolgskontrolle auf den Verlauf der am stärksten belastenden Symptome konzentrieren</p> <p><u>Husten:</u></p> <p>Behandlung richtet sich nach der Ursache (bronchiale Obstruktion, postradiogene Lungenfibrose, COPD, dekompensierte Herzinsuffizienz, sekundäre Infektion)</p> <p>evtl. Bestrahlung</p> <p>langwirksame <math>\beta</math>2-Sympathomimetika, ggf. Kortikosteroide</p> <p>Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz</p> <p>Antibiotika bei Infektionen</p> <p>wenn ursächliche Behandlung nicht möglich ist: Antitussiva (Codein oder andere Opiode)</p> <p><u>Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust:</u></p> <p>wenig sinnvoll, appetitlose (Tumor-)Patienten zum Essen zu drängen!</p> <p>Kortikoide können appetitsteigernd wirken</p> <p>künstliche Ernährung und Infusion von Flüssigkeit in terminaler Phase nicht sinnvoll</p> <p><u>Mundtrockenheit:</u></p> <p>gewissenhafte Mundpflege ist wichtigster Bestandteil der Vorsorge und Behandlung</p> <p>sich über Invasivität und Intimität der Maßnahme bewusst sein: nicht nur die »gewissenhafte«, sondern auch »respektvolle« und »achtsame« Durchführung der Mundpflege, Einbindung der Angehörigen kann helfen (Distanz zum Schwerstkranken überwinden und Form der intensiven Zuwendung darstellen)</p> <p>kreative Ideen (Mundpflege mit Flüssigkeiten, die der Patient gerne getrunken hat z. B. gefrorene Cola, Säfte) können Lebensqualität bedeuten, Lutschen eingefrorener Ananasstückchen kann zudem helfen, über enthaltene Enzyme der Ananas, Borken auf Zunge und Schleimhäuten zu lösen</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>mit Wattestäbchen (Tee, Eiswasser, nicht Glycerin, da subjektiv unangenehm) oder mit angefeuchteten Baumwollhandschuh können die Wangentaschen gut ausgewischt werden. Dabei kann man auch die Verklebungen durch Mundsoor gut lösen</p> <p>bei Soor: Antimykotika</p> <p>bei Ulzera/Erosion: D-Panthenollösung, Gel mit Lokalanästhetika, Volon-A Haftsalbe</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p><u>Dysphagie:</u></p> <p>ein medikamentöser Behandlungsversuch mit Glukokortikoiden (cave: Soor) ist im Fall einer Tumorobstruktion oder -infiltration von Nervengewebe indiziert</p> <p>Dosierung: 2 x tgl. bis zu 8 mg Dexamethason (po, sc) über max. fünf Tage; Absetzen, wenn kein Erfolg, da sonst qualvoller Effekt mit Appetitsteigerung (Bausewein C, et al. Gastrointestinale Symptome. In: Leitfaden Palliativmedizin. Bausewein R, et al (Hrsg.). Urban und Fischer, München, Jena, 2004) (BZ-Kontrollen durchführen!)</p> <p>Invasive Behandlungsoptionen (z. B. Bougierung, Lasertherapie oder Stentimplantationen) können das Symptom der Schluckstörung verbessern, gehen aber oft mit ausgeprägten Nebenwirkungen und einer Reduktion des Allgemeinzustandes der Patienten einher. Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten werden so häufig vermindert (Neale JC, et al. J Palliat Care 2004)</p> <p><u>Schluckauf:</u></p> <p>ursächliche Behandlung ist nur in seltenen Fällen möglich</p> <p>Gabe von folgenden Substanzen bewährt (Bausewein C, et al. Gastrointestinale Symptome. In: Leitfaden Palliativmedizin. Bausewein R, et al (Hrsg.). Urban und Fischer, München, Jena, 2004): Baclofen (z.B. Lioresal® 5-10mg 8-stdl. po), Haloperidol 5-10mg po oder sc zur Nacht, Nifedipin 10-20mg 8-stdl.</p> <p><u>Übelkeit und Erbrechen:</u></p> <p>erreichbares Therapieziel vereinbaren: Vermittlung, dass Verminderung der Beschwerden auf erträgliches Maß realistischer Therapieauftrag ist (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, NewYork, 2004)</p> <p>Unverzichtbar: Gespräch mit Patienten und Angehörigen über den Teufelskreis des »Essen müssen« (s. Appetitlosigkeit und Schwäche)</p> <p>Nichtmedikamentöse Ansätze</p> <p>unterstützend: Vermeidung unangenehmer Gerüche oder Anrichten kleiner, appetitlicher Speisen (Kern M. Palliativpflege - Richtlinien und Pflegestandards. Pallia Med Verlag, Bonn, 2000)</p> <p>Wirksamkeit von Aromatherapie, Massage, Akupunktur, Akupressur, Ingwer und Verwendung traditioneller chinesischer Kräutermischungen bisher nicht eindeutig belegt, können aber (vor allem bei Patienten, die für alternative Therapieoptionen offen sind), zu kurzfristiger Entspannung und damit auch zu Symptomreduktion führen (Ezzo JM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; Fellowes D, et</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>al. Cochrane Database Syst Rev 2004; Taixiang W, et al. Cochrane Database Syst Rev 2005)</p> <p>Medikamentöse Therapie</p> <p>unabhängig von Klärung der Ursache unverzüglich medikamentöse, symptomatische Therapie mit Antiemetikum beginnen: angewendete Substanzen unterscheiden sich je nach Wirkort (Chemorezeptortriggerzone, Brechzentrum, Gastrointestinaltrakt, zerebraler Kortex) und Wirkprinzip, mehrheitlich ist Wirkung der Antiemetika rezeptorvermittelt und je nach Lokalisation des Rezeptors einsetzbar</p> <p>zur Prophylaxe und/oder Therapie von Opioidbedingter Übelkeit häufig das niedrigpotente Neuroleptikum Haloperidol (z.B. 3 x 0,3-0,5mg po/sc) (Vella-Brincat J, Macleod AD. Palliat Med 2004) oder Metocopramid 3-5 x 10mg po/sc/iv) eingesetzt (Glare P, et al. Support Care Cancer 2004)</p> <p>Antiemetika nach der zugrunde liegenden Ursache, ihrem Wirkort und nach einem festen Zeitschema entsprechend der Wirkdauer verordnen</p> <p>gewählte Substanz sollte ggf. zusätzlich bei Bedarf verabreicht werden (auf ausreichende Dosierung im Bereich der Tageshöchstdosis achten!)</p> <p>Kombinationsbehandlung wenn keine Linderung erreicht wird (von den meisten benötigt (Bausewein C, et al. Gastrointestinale Symptome. In: Leitfaden Palliativmedizin. Bausewein R, et al (Hrsg.). Urban und Fischer, München, Jena, 2004)): zweites Antiemetikum mit anderem Wirkort und Wirkmechanismus als Ausgangssubstanz (Dalal S, et al. J Palliat Med 2006)</p> <p>Medikamente nur oral verabreichen (um Übelkeit vorzubeugen oder wenn diese nicht stark ausgeprägt), insbesondere bei Erbrechen andere Applikationswege (rektal/sc, iv) wählen (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004)</p> <p>Prokinetika (z. B. Metoclopramid) können Peristaltik verstärken, Reflux vermindern und Magendarmpassage beschleunigen (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004) sowie durch Reizung der CTZ hervorgerufene Übelkeit vermindern (Glare P, et al. Support Care Cancer 2004)</p> <p>Antihistaminika wirken an zentralen und vestibulocochleären H1-Rezeptoren und führen häufig zu Müdigkeit (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004): in Deutschland häufig Dimenhydrinat (z.B. 150-300mg/d po, iv oder rektal)</p> <p>Neuroleptika (z.B. Haloperidol 3 x 5Trpf. po oder 3 x 1 mg sc) wirken über Hemmung von Dopaminrezeptoren</p> <p>Sonderstellung: Levomepromazin (kann durch Wirkung an unterschiedlichen Rezeptoren als »Breitspektrumantiemetikum« beim Versagen</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>der anderen Substanzklassen eingesetzt werden) (z. B. ½ Amp. sc oder 3-5Trp. po 1 x tgl.).</p> <p>Steroide entfalten antiemetische Wirkung möglicherweise aufgrund Reduktion der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und Reduktion inhibitorischer Substanzen am Hirnstamm (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004). Sie können einen aufgrund von zerebralen Raumforderungen erhöhten intrakraniellen Druck ebenso vermindern wie gastrointestinale Obstruktionen aufgrund abdomineller Tumoren. Beides kann zu einer Verringerung von Übelkeit und Erbrechen führen. Dexamethason, als das in der Palliativmedizin am häufigsten verwendete Steroid, wird in einer Dosierung von 4-12 mg/d (im Falle von Hirndruck ggfls. bis 36 mg/d) oral, intravenös oder subkutan eingesetzt (Llanes LR, et al. Pain Symptom Manage 2006). Eine einmalige (morgendliche) Gabe von Steroiden reicht in der Regel aus (Glare P, et al. Support Care Cancer 2004). Zur Prophylaxe eines Magenulkus sollten gleichzeitig Protonenpumpeninhibitoren (z. B. 1 x tgl. 40 mg PPI) verabreicht werden (Bruera E, et al. J Pain Symptom Manage 2004).</p> <p>vor allem in Kombination mit anderen Wirkstoffen werden Anticholinergika wie zum Beispiel Scopolamin (z. B. 0,2mg sc bei Bedarf) eingesetzt (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004)</p> <p>Wirksamkeit von 5-HT3 Antagonisten zur Prophylaxe von Chemotherapie induzierter Übelkeit unstrittig</p> <p>nur dann alleine oder in Kombination verwenden, wenn Kombination anderer, oben genannter Wirkstoffe in ausreichenden Dosierungen nicht erfolgreich ist (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004). kontraindiziert (z. B. Ondansetron 4-8mg/d) bei Magen-Darm-Hypomotilität.</p> <p>(Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004)</p> <p>Cannabinoide gelten noch als »last-line« Medikamente (Radbruch L, Nauck F. Schmerz 2004), bei Patienten mit therapieresistentem Erbrechen kann Therapieversuch lohnend sein (wird nicht durch die GKV erstattet): THC (z.B. Dronabinol®) als ölige Tropfen (2,5 mg in 3Trpf. oder Drgs. á 2,5mg) (BtM), Beginn mit Tagesdosis von 2,5mg und langsame Steigerung bis zur Wirksamkeit oder dem Eintreten von Nebenwirkungen, Medikament wird gemäß dem »Rezepte Formularium« (NRF) in der Apotheke aus Harz hergestellt</p> <p><u>Magen-Darm-Hypomotilität:</u></p> <p>zur Anregung der Peristaltik hat sich die einmalige subkutane oder mehrfache orale Verabreichung von Acetylcholinesteraseinhibitoren wie z. B. Distigmin (Ubretid®) bewährt</p> <p><u>Aszites:</u></p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Behandlung meistens symptomorientiert und richtet sich nach den hervorgerufenen Beschwerden (Schmerz, Luftnot, körperliche Beeinträchtigung, gestörte Magen-Darm-Passage)</p> <p>Diuretikatherapie scheint nur beim Vorliegen einer portalen Hypertension effektiv zu sein, zur Behandlung des malignen Aszites nur sehr begrenzt erfolgreich (Morita T, et al. J Pain Symptom Manage 2006), ggfls. kann zeitlich begrenzter Versuch mit Spironolacton (100-400mg/d) und/oder Furosemid (20-40mg/d) unternommen werden, jedoch führt dies meist durch den intravasalen Flüssigkeits-/Elektrolytverlust zu einer weiteren Schwächung des Patienten</p> <p>Aszitespunktionen (Parazentesen) haben meist nur vorübergehenden Effekt und sollten nur bei ausgeprägten Symptomen versucht werden. Entfernung großer Aszitesvolumina (&gt; 3l) kann Allgemeinzustand nachhaltig reduzieren (McNamara P. Palliative Medicine 2000)</p> <p>prophylaktische Substitution von Albumin sehr kontrovers diskutiert (Stephenson J, Gilbert J. Palliative Medicine 2002) und kann nicht allgemein empfohlen werden (Strohscheer I, Fröhlich B. Aszites. In: Lehrbuch der Palliativmedizin. Aulert E, et al (Hrsg.). 2. Aufl, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2007)</p> <p>Anlage permanenter Aszitesdrainagen zum Teil mit schweren Komplikationen (z.B. Peritonitis) verbunden, Patienten fühlen sich häufig von Drainagen behindert und nur selten können Ableitungen oder andere invasive Maßnahmen die Symptomlast dauerhaft verringern (Strohscheer I, Fröhlich B. Aszites. In: Lehrbuch der Palliativmedizin. Aulert E, et al (Hrsg.). 2. Aufl, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2007)</p> <p>intraperitoneale Gabe von Interferon, Immunstimulanzien sowie radioaktiven Isotopen kann nicht empfohlen werden (Strohscheer I, Fröhlich B. Aszites. In: Lehrbuch der Palliativmedizin. Aulert E, et al (Hrsg.). 2. Aufl, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2007)</p> <p><u>Obstipation:</u></p> <p>unverzichtbaren Allgemeinmaßnahmen bei Obstipation (wie Erhöhung Ballaststoffmenge, vermehrte Flüssigkeitszufuhr, körperliche Aktivität) beim Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung häufig nicht mehr durchführbar</p> <p>daher Prophylaxe/Therapie medikamentös mit Laxanzien: Macrogol (wenn Pat. noch schlucken können) je nach Bedarf mehrere Beutel (Polymer weicht verhärteten Stuhl auf und löst intestinale Dehnungsreflexe aus, ist osmotisch wirksam, ohne zu Elektrolytverschiebungen oder Exsikkose zu führen)</p> <p>weitere Laxantien: Glycerol, Laktulose, Natriumpicosulfat, Bisacodyl, Distigmin (Klaschik E. Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin. In: Palliativmedizin. Husebö S, Klaschik E (Hrsg.). 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003)</p> <p>Mögliches Stufenschema</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Macrogol 1-3 Btl./d</p> <p>Macrogol 1-3 Btl./d plus Natriumpicosulfat 1-2 x 10 (bis 20) Trpf./d (bei stark verminderter Peristaltik zeitgleich Distigmin z. B. Ubretid® einmalig ½ (bis 1) Amp. s.c. oder 3 x tgl. 1 Tbl. á 5 mg p.o. für maximal drei Tage)</p> <p>zusätzlich rektale Maßnahmen (Klistier, hoher Einlauf)</p> <p>bei Verdacht auf Kotsteine einmalig 8 Btl. Macrogol/1 l Wasser oder Tee über ½ Tag</p> <p><u>Gastrointestinale Obstruktion (Ileus, Subileus):</u></p> <p>selten sind operative Eingriffe indiziert (Ripamonti C, et al. Support Care Cancer 2001), Komplikationen sind häufig (Feuer DJ, Broadley K. Annals of Oncology 1999)</p> <p>bei ausgeprägtem Erbrechen von Magen-Darminhalt kann die vorübergehende Anlage einer Magensonde einige Patienten entlasten</p> <p>alternativ kann großlumige perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) dauerhafte Ableitung des Magen-Darminhaltes ermöglichen (Ripamonti C, et al. Support Care Cancer 2001), Komplikationen sind häufig (Feuer DJ, Broadley K. Annals of Oncology 1999)</p> <p>wenn Sub-/Ileus nicht ursächlich behandelt werden kann, muss symptomorientierte Therapie gegebenenfalls auch über längere Zeit (Wochen bis Monate) zu Hause durchführbar sein (Medikamente und Flüssigkeit vor allem subkutan, unter Umständen aber auch intravenös (Port) oder rektal verabreicht)</p> <p>Antiemetika (s.o.) und/oder</p> <p>Prokinetika (bei inkompletter Obstruktion): kommt es nach der Gabe zur Zunahme des Erbrechens und der kolikartigen Schmerzen, kann dieses als Hinweis für einen kompletten Verschluss gesehen werden (Ripamonti C, et al. Support Care Cancer 2001), Komplikationen sind häufig (Feuer DJ, Broadley K. Annals of Oncology 1999). Alle prokinetisch wirksamen Substanzen müssen abgesetzt werden.</p> <p>Hemmung der gastrointestinalen Sekretion und Peristaltik (Butylscopolamin, z.B. 40mg bis 120mg pro Tag sc/iv oder Octreotid 3 x 50µg bis 3 x 200µg/d sc) (Ripamonti C, et al. J Pain Symptom Manage 2000)</p> <p>durch Steroide (z.B. Dexamethason, 8mg morgens sc/po/iv oder bis zu 16mg/d) Symptome eines Ileus reduzierbar (Feuer DJ, Broadley K. Annals of Oncology 1999; Ripamonti C, et al. Support Care Cancer 2001)</p> <p>alternativ: initial 20-60mg und Reduktion in den nächsten Tagen auf die Erhaltungsdosis von 4mg/Tag (Fainsinger RL, et al. J Pain Symptom</p>	



Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Manage 1994 zit nach Huseboe S, Klaschik E. Palliativmedizin. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998)</p> <p>bei V.a. partiellen Verschluss (häufig mit paradoxer Diarrhöe, Wechsel von Obstipation und Durchfall) stimulierende Laxanzien und hohe Einläufe nicht indiziert</p> <p>Patienten dürfen trotz des Vorliegens eines Sub-/Ileus essen und trinken (Schmecken bzw. Schlucken macht großen Teil der Lebensqualität aus)! Sie müssen sich aber darüber im Klaren sein, dass alles, was Sie essen, auch wieder erbrochen wird (falls es nicht über eine Magensonde/PEG abläuft) und dass sich andere Symptome (Übelkeit, Schmerzen etc.) durch die Nahrungsaufnahme verschlechtern können.</p> <p>wenn Flüssigkeitsverlust durch Erbrechen symptomatisch wird (Durst, Reduktion des Allgemeinzustandes, Eintrübung) dann je nach Stand der fortgeschrittenen Erkrankung parenterale Flüssigkeitsgabe (subkutan, i.v.) indiziert</p> <p><u>Flüssigkeitstherapie und künstliche Ernährung:</u></p> <p>Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr müssen nicht immer zur Basisbetreuung gehören (können für Sterbende schwere Belastung darstellen, Hunger und Durst als subjektive Empfindungen müssen hingegen gestillt werden (Bundesärztekammer. Deutsches Ärzteblatt 2004))</p> <p>beide Empfindungen bei fortgeschrittenen Erkrankungen eher selten, können in der Regel mit einfachen Maßnahmen gelindert werden (McCann RM, et al. JAMA 1994): Schlucken kleiner Portionen der Lieblingsspeise, kleine Mengen Flüssigkeit oder Eisstücke ggf. von gefrorenen Säften, Mundbefeuchtung durch Ananas (gefroren) oder getränkte Wattestäbchen, intensive Mund- und Lippenpflege. Zunge feucht halten! (s. auch Mundtrockenheit)</p> <p>Verbesserung klinischer Symptome durch Gabe von Flüssigkeit bzw. parenteraler Ernährung in aller Regel nicht zu erwarten (Morita T, et al. J Pain Symptom Manage 2006)</p> <p>auch bei fortgeschrittener Demenz Sondennahrung nicht empfohlen (Synofzik M. Nervenarzt 2007)</p> <p>Symptom Durst scheint durch Flüssigkeitsgabe in der Terminalphase nicht beeinflussbar zu sein (Ellershaw JE, et al. J Pain Symptom Manage 1995)</p> <p>Wichtig: Aufklärung von Patient und Angehörigen, um die Angst vor dem Verdursten zu nehmen. Darauf hinweisen, dass Mundtrockenheit quälend ist (s. Anhang).</p> <p>Indikation für Flüssigkeitssubstitution</p> <p>bei (durch Dehydratation bedingt) Unruhe, Delir und Muskelkrämpfen: Therapieversuch mit 0,5 - 1 l NaCl 0,9%/24 h sc, kann aber auch wieder beendet werden (Bausewein C, et al. In: Leitfaden Palliativmedizin. Bausewein R, et al (Hrsg.). Urban und Fischer, München, Jena,</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>2004)</p> <p>PEG-Sonde in Terminalphase nicht sinnvoll (außer bei Ileus großlumige PEG-Sonde zur Entlastung/Ableitung der Sekrete)</p> <p>mutmaßlicher oder geäußerter Patientenwille maßgebend in Abstimmung mit Angehörigen und Pflegepersonal (s. Hinweise zur Subkutaninfusion)</p> <p><u>Wunden und Blutungen</u></p> <p><u>Palliative Schmerztherapie:</u></p> <p>Schmerzursachen – so weit möglich – beseitigen (z. B. Harnverhalt)</p> <p>möglichst nicht invasiv therapieren; d.h. oral oder transdermal, niemals intramuskulär!</p> <p>Schmerzfreiheit ist anzustreben</p> <p>immer nach festem Zeitschema behandeln und immer mit einer Notfall-Zusatzmedikation versehen. Niemals nur nach Bedarf therapieren!</p> <p>Belastungsabhängige Schmerzen wenn möglich antizipatorisch behandeln (z. B. 45 min. vor Belastung schnellfreisetzendes Morphin).</p> <p>In der Regel sollten in der Palliativmedizin Opioide mit Nichtopioiden kombiniert werden.</p> <p>Die Kombination von schwach- (= WHO-Stufe II) mit starkwirkenden Opioiden (WHO-Sufe III) ist pharmakologisch nicht sinnvoll (Arzneiverordnung in der Praxis: Tumorschmerzen; Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 3. Auflage, Köln, 2007)</p> <p>Durch Begleitmedikation kann eine Schmerztherapie effektiver gestaltet werden. Bei palliativer Betreuung gelten die Grundsätze der allgemeinen Schmerztherapie (s. auch Hausärztliche Leitlinie Therapie von Schmerzen).</p> <p>Nach WHO-Stufenplan therapieren, in der Palliation werden Stufe I und II oft übersprungen (Aulbert E, Zech D. Lehrbuch der Palliativmedizin. Schattauer-Verlag, Berlin, 2005; Freye E. Opioide in der Medizin. 6. Aufl. Springer, Berlin, 2004; Huseboe S, Klaschik E. Palliativmedizin. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998; Jage J. Medikamente gegen Krebschmerzen, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2002)</p> <p>Gegen Durchbruchschmerzen ist eine klare schriftliche Anweisung nötig mit der Möglichkeit einer ausreichend hohen Dosierung (etwa 1/6 der Tagesdosis alle 1-2 h).</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Dosistitrationen müssen zügig und effektiv geschehen. Bei Bedarf wird die Dosis um 25-100% erhöht. Kleinere Schritte sind immer sinnlos und helfen nur im Sinne eines Placeboeffektes (Jage J. Medikamente gegen Krebschmerzen, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2002).</p> <p>Wenn starke Schmerzen bestehen, muss die Dosisfindung mit schnellwirksamen Medikamenten gemacht werden. Erst danach wird auf Retardpräparate gewechselt.</p> <p>Bei Palliativpatienten ist die transdermale Opioidtherapie (auch aufgrund der gleichzeitig bestehenden Kachexie) häufig schlecht wirksam oder nebenwirkungsreich.</p> <p>Auch nichtmedikamentöse Maßnahmen erwägen (Lagerung, Lymphdrainage, aktivierende Pflege, psychischer, seelsorgerischer Beistand u.v.m.).</p> <p>Bei neu auftretenden Symptomen, insbesondere Delir, Erbrechen, Reduktion des Allgemeinzustands bei gleichzeitiger Schmerzfreiheit (oder -armut) immer auch an Dosisreduktion oder Opioid-Wechsel denken!</p> <p>Die Schmerzdynamik nimmt im Verlauf der Erkrankung nicht notwendigerweise zu, sondern häufig auch ab!</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
ACP 2008 [580]	<p>In patients with serious illness at the end of life, clinicians should regularly assess patients for pain, dyspnea, and depression. (GRADE: moderate quality of evidence)</p> <p>Although each patient and family will require individualized assessment and care, the evidence shows that a set of general issues is shared widely among patients needing end-of-life care. These issues include pain and other symptom management, psychological well-being, care coordination and advance care planning, and caregiver burden. The evidence was classified as moderate quality because it was mostly derived from studies of patients with cancer or cancer-predominant populations in addition to being heterogeneous. (Patrick DL, et al. Ann Intern Med. 2003; Steinhauser KE, et al. JAMA. 2000; Hanson LC, et al. J Am Geriatr Soc. 1997; Singer PA, et al. JAMA. 1999; Wenrich MD, et al. J Pain Symptom Manage. 2003; Teno JM, et al. J Pain Symptom Manage. 2001; Teno JM, et al. JAMA. 2004; Field MJ, Cassel CK, eds. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academies Pr; 1997)</p> <p>In patients with serious illness at the end of life, clinicians should regularly assess patients for pain, dyspnea, and depression. (GRADE: moderate quality of evidence)</p> <p>Although each patient and family will require individualized assessment and care, the evidence shows that a set of general issues is shared widely among patients needing end-of-life care. These issues include pain and other symptom management, psychological well-being, care coordination and advance care planning, and caregiver burden. The evidence was classified as moderate quality because it was mostly derived from studies of patients with cancer or cancer-predominant populations in addition to being heterogeneous. (Patrick DL, et al. Ann Intern Med. 2003; Steinhauser KE, et al. JAMA. 2000; Hanson LC, et al. J Am Geriatr Soc. 1997; Singer PA, et al. JAMA. 1999; Wenrich MD, et al. J Pain Symptom Manage. 2003; Teno JM, et al. J Pain Symptom Manage. 2001; Teno JM, et al. JAMA. 2004; Field MJ, Cassel CK, eds. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academies Pr; 1997)</p> <p>In patients with serious illness at the end of life, clinicians should use therapies of proven effectiveness to manage pain. For patients with cancer, this includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and bisphosphonates. (GRADE: moderate quality of evidence)</p> <p>Clinicians should use specific effective therapies for all patients with acute and chronic pain. Strong evidence supports using nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and bisphosphonates for pain relief in patients with cancer. Bisphosphonates are effective for bone pain relief in patients with breast cancer and myeloma. (Carr D, et al. AHRQ publication no. 02-E032, 2002; Knols R, et al. J Clin Oncol. 2005; Lee H, et al. Eur J Pain. 2005; Higginson IJ, et al. University of Wales College of Medicine; 2000; Detmar SB, et al. JAMA. 2002; Jordhøy MS, et al. J Clin Oncol. 2001)</p> <p>In patients with serious illness at the end of life, clinicians should use therapies of proven effectiveness to manage dyspnea, which include opioids in patients with unrelieved dyspnea and oxygen for short-term relief of hypoxemia. (GRADE: moderate quality of evidence)</p> <p>Opioids should be considered in patients with severe and unrelieved dyspnea, for example, in cancer and cardiopulmonary disease at the end of life. Clinicians should consider the use of oxygen for hypoxemia for advanced chronic obstructive pulmonary disease. Evidence also</p>	<p>strong recommendation</p> <p>strong recommendation</p> <p>strong recommendation</p> <p>strong recommendation</p>

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>supports the use of beta-agonists for treating dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease, but this use has not been studied for end-of-life care. (Detmar SB, et al. JAMA. 2002; Jordhøy MS, et al. J Clin Oncol. 2001; Jennings AL, et al. Thorax. 2002; Abernethy AP, et al. BMJ. 2003; Bruera E, et al. Palliat Med. 2003; Shukla V, et al. Technology report no 65. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006; Grande GE, et al. Palliat Med. 2000; Grande GE, et al. Palliat Med. 1997)</p>	
	<p>In patients with serious illness at the end of life, clinicians should use therapies of proven effectiveness to manage depression. For patients with cancer, this includes tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, or psychosocial intervention. (GRADE: moderate quality of evidence.)</p> <p>Clinicians should assess for and manage symptoms of depression in patients with serious chronic diseases. For patients with cancer, strong evidence shows that depression should be treated with generally effective therapies, including tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, or psychosocial interventions. Because the strong evidence is derived only from the studies that included patients with cancer and not for all patients at the end of life, it is classified as moderate on average. (Carr D, et al. AHRQ publication no. 02-E032, 2002; Knols R, et al. J Clin Oncol. 2005; Grande GE, et al. Palliat Med. 2000; Grande GE, et al. Palliat Med. 1997; Gysels M, Higginson IJ. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2004; Roffe L, et al. Psychooncology. 2005; Rabow MW, et al. Arch Intern Med. 2004; Latimer EJ, et al. J Pain Symptom Manage. 1998)</p> <p>Clinicians should ensure that advance care planning, including completion of advance directives, occurs for all patients with serious illness. (GRADE: low quality of evidence)</p> <p>All care planning must address certain elements, such as surrogate decision makers, resuscitation, and emergency treatment, and should occur as early as possible in the course of serious illness before the end of life. Care planning must anticipate specific issues for each patient's clinical course, for example, the management of dementia, including tube feeding; whether to initiate or continue chemotherapy in patients with cancer; and whether to deactivate implantable cardioverter defibrillators in patients who have intractable congestive heart failure. Care plans should be reassessed when significant clinical change occurs. Moderate evidence supports the effectiveness of multicomponent interventions in increasing advance directives. Research shows that skilled facilitators and a system focusing on various key decision makers, such as patients, caregivers, and providers, as well as improving shared understanding of values are critical in the planning of care. (Hanson LC, et al. Ann Intern Med. 1997; Guo B, Harstall C. Edmonton, Alberta, Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 2004; Casarett D, et al. JAMA. 2005; Morrison RS, et al. J Am Geriatr Soc. 2005; Schneiderman LJ, et al. JAMA. 2003; Schneiderman LJ, et al. Crit Care Med. 2000)</p>	<p>strong recommendation</p> <p>strong recommend-dation</p>

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
DKG 2008 [581]	<p><u>D 6 Palliativmedizin</u></p> <p>Die therapeutische Strategie in der Palliativsituation sollte interdisziplinär festgelegt werden, z. B. im Rahmen einer Tumorkonferenz. Patientinnen sind ihren individuellen Bedürfnissen entsprechend ausführlich über die Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung miteinzubeziehen. Tumorspezifische Therapieoptionen (siehe Abschnitt C dieser Leitlinie), supportive Maßnahmen, eine bedarfsgerechte psychosoziale und psychoonkologische Versorgung (siehe Abschnitt D1 bis D3) sowie die Sicherstellung von adäquater Schmerztherapie und Ernährung sind integrale Bestandteile des palliativen Therapiekonzepts.</p> <p>Dem Wunsch der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, Hilfs- und Betreuungsangebote (z. B. Krebsberatungsstellen, Selbsthilfegruppen, Hospize) ist nachzukommen. Auch komplementäre/unkonventionelle Behandlungsmethoden sollten offen mit den Patientinnen besprochen werden, um auch ungünstige Wechselwirkungen mit anderen Therapeutika zu vermeiden.</p> <p>Zu den Aspekten der palliativmedizinischen Versorgung wird auch auf themenspezifische Leitlinien verwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin/ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition unter <a href="http://www.awmf-leitlinien.de">www.awmf-leitlinien.de</a>, Registernr. 073/006e und 073/005e;</li> <li>- Leitlinie Medikamentöse Schmerztherapie der DKG unter <a href="http://www.awmf-leitlinien.de">www.awmf-leitlinien.de</a>, Registernr. 032/039, zur Zeit in Überarbeitung mit der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie;</li> <li>- Hausärztliche Leitlinie Palliativversorgung der Leitliniengruppe Hessen unter <a href="http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenpalliativ">http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenpalliativ</a>.</li> </ul>	

## 8.7.2. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleich s-Intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Musch 2008, [582]	Fallserie	1.380	cT1/2, cT3 in 6,9%; RPE, Alter durchn. 65]	ePLND (n=434) oder IPLND (n=867), kein direkter Vergleich	-	Häufigkeit und Art der intra- und postoperativen PLND-Komplikationen, MVA für mögliche Einflussfaktoren	8 intraop. Komplikationen (0,6%): Verletzung N. obturatorius (n=2) und Ureter (n=6)  81 postop. Komplikationen (5,9%): Blutung A. obturatoria (n=1), Lymphozele (n=72), TVT (n=6), TVT+LE (n=2)  signifikante Einflussfaktoren auf Lymphozelen-Entwicklung und Re-OP in MVA: ePLND: OR für Lymphozele ePLND vs IPLND: 2,73-3,28 (sign.) OR für Re-OP ePLND vs IPLND: 2,34-2,94 (sign.)	MVA adjustierte nicht für alle möglichen Einflussfaktoren gleichzeitig, daher verschiedene OR	3

## 9. Evidenztabelle zum Kapitel ‚Rehabilitation und Nachsorge‘

### 9.1. Thema Rehabilitation nach kurativer Therapie

#### 9.1.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
NICE 2008 [32]	<p>Men presenting with symptoms consistent with radiation-induced enteropathy should be fully investigated (including using flexible sigmoidoscopy) to exclude inflammatory bowel disease or malignancy of the large bowel and to ascertain the nature of the radiation injury. Particular caution should be taken with anterior wall rectal biopsy following brachytherapy because of the risk of fistulation.</p> <p>Men treated with radical radiotherapy for prostate cancer should be offered flexible sigmoidoscopy every 5 years.</p> <p>Steroid enemas should not be used for treating men with radiation proctopathy.</p> <p>The nature and treatment of radiation-induced injury to the gastrointestinal (GI) tract should be included in the training programmes for oncologists and gastroenterologists.</p> <p>Healthcare professionals should ensure that men and their partners have early and ongoing access to specialist erectile dysfunction services.</p> <p>Men with prostate cancer who experience loss of erectile function should be offered phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors to improve their chance of spontaneous erections.</p> <p>If PDE5 inhibitors fail to restore erectile function or are contraindicated, men should be offered vacuum devices, intraurethral inserts, or penile injections, or penile prostheses as an alternative.</p> <p>Men experiencing troublesome urinary symptoms before treatment should be offered a urological assessment.</p> <p>Men undergoing treatment for prostate cancer should be warned of the likely effects of the treatment on their urinary function.</p> <p>Healthcare professionals should ensure that men with troublesome urinary symptoms after treatment should have access to specialist continence services for assessment, diagnosis and conservative treatment. This may include coping strategies, along with pelvic floor muscle re-education, bladder</p>	



Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>retraining and pharmacotherapy.</p> <p>Healthcare professionals should refer men with intractable stress incontinence to a specialist surgeon for consideration of an artificial urinary sphincter.</p> <p>The injection of bulking agents into the distal urinary sphincter is not recommended to treat stress incontinence.</p>	
EAU 2007 [1]	Rehabilitation wird nicht thematisiert	-
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p><u>Nursing, supportive care, and lifestyle advice</u></p> <p>Men with prostate cancer should be advised to follow a healthy and varied diet, get sufficient physical activity, and not smoke.</p> <p><u>What is required for organisation, cooperation, and communication?</u></p> <p>Follow-up may involve various disciplines, such as oncology nurses, urology nurses, radiotherapy nurses, dieticians, physiotherapists, psychologists, and sexologists, depending on the specific problems, symptoms, and needs of the individual patient. If the PSA level is stable (or increasing only very slightly), a general practitioner and/or specialised nurse may be asked to perform the annual PSA assessment after the PSA nadir has been reached.</p> <p>At the beginning of the Follow-up period, the goal, frequency, and duration of Follow-up visits should be determined, as well as who will conduct the Follow-up (e.g. urologist, radiation oncologist, others). The patient must know what types of specific adverse event may occur, and to which care provider he should report them.</p>	-
AUA 2007 [161]	Rehabilitation wird nicht thematisiert	

**9.1.2. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 5. Auflage 2018**

reference	population	intervention	search strategy, study inclusion criteria	studies included	heterogeneity	results	methodological validity	LoE
<b>systematic reviews on incontinence</b>								
Wang W. Effectiveness of preoperative pelvic floor muscle training for urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis. BMC Urol 2014	body of evidence: 5 studies n=803 pat.s	preoperative plus postoperative PFMT vs. postoperative PFMT only for re-establishment of continence after RP	Cochrane Library for registered RCTs and reviews, then PubMed database and Web of Science to identify available publications. Additional publications from reference lists search up to 2014	randomized controlled trials  outcome: continence rates 1, 3, 6, and 12 months postoperatively  follow-up 1-12mo		effectiveness of preoperative PFMT for urinary continence: - after 1mo (388 pat.s): no significant difference (RR=1.21, 95%CI 0.71-2.08; p=0.48) - after 3mo (672 pat.s): no significant difference (RR=1.1) - after 6mo: no significant difference (RR=0.98) - after 12mo: no significant difference (RR=0.93)  Effectiveness of preoperative PFMT in reducing time to continence and improving quality of life: overall no significant differences in individual studies (no metaanalysis)	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - (ja) 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja 9. Heterogenität erhoben?- ja 10. Publication bias (funnel plot) - n.a. (limited available evidence) 11. Col / funding für Review UND für alle	1(+/-)

reference	population	intervention	search strategy, study inclusion criteria	studies included	heterogeneity	results	methodological validity	LoE
							Studien berichtet - nein AMSTAR-Score 6/10(11)	
Zhu YP. Pelvic floor electrical stimulation for postprostatectomy urinary incontinence: a meta-analysis. Urology 2012	body of evidence: 4 studies n=210 pat.s	electrical stimulation (ES)-enhanced pelvic floor muscle training vs. PFMT alone	Pubmed, Embase, Cochrane Library, 3 national Chinese databases; reference lists	randomized controlled trials  outcome: urinary continence  study duration 6-12mo		early (3mo) recovery of urinary continence: (n=186 pat.s) no significant difference between ES+PFMT vs. PFMT alone, RR=1.21 (95%CI 0.95-1.54) overall, continence rate increased (up to 59%) within the first 3mo  late (>6mo) recovery of urinary continence: (n=210 pat.s) no significant difference between ES+PFMT vs. PFMT alone, RR=1.03 (95%CI 0.88-1.20) 72 and 74% of pat.s achieved continence	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja 9. Heterogenität erhoben? - ja 10. Publication bias (funnel plot) - n.a. / ja (nicht gezeigt) 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein AMSTAR-Score 6/10(11)	1(+/-)

reference	population	intervention	search strategy, study inclusion criteria	studies included	heterogeneity	results	methodological validity	LoE
Anderson CA. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev 2015	body of evidence: 50 trials - 45 after RP - 4 after TURP - 1 after either operation  n = 4717 men, of whom 2736 had an active conservative intervention	conservative interventions: pelvic floor muscle training, PFMT + biofeedback, ESI + PFMT, ES + PFMT + bfb, exMI + PFMT, penile compression, nerve stimulat. + PFMT  comparators: no treatment or active treatment	Cochrane Incontinence Group Specialised Register, CENTRAL, EMBASE, CINAHL, ClinicalTrials.gov, (ICTRP); reference lists search up to 2014	inclusion criteria: randomised or quasi-randomised controlled trials evaluating conservative interventions for urinary continence in men after prostatectomy  outcome measures: various (--> few trials for data per outcome)	<i>considerable variation in the interventions, populations and outcome measures. Data were not available for many of the pre-stated outcomes.</i>  <i>The value of the various approaches to conservative management of incontinence after RP remains uncertain. The evidence is conflicting and therefore rigorous.</i>	treatment of UI after RP - postoperative PFMT: no significant differences at any time period in UI rates no good evidence to support one-to-one training other outcomes (use of pads, UI score + QoL, pad tests): no significant differences treatment of UI after RP - other postop. interventions: short-term data: fewer incontinent men after intervention; no differences in pad test; sooner achievement of continence (~5mo) treatment of UI after RP - postop. treatment combinations: no significant differences treatment of UI after RP - comparison of active treatments: no difference in the incontinence rates at any time point; no difference in pad	1. a priori Design - ja (update) 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - ja 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - ja 9. Heterogenität erhoben? - n.a. (deskriptiv da keine Meta.) 10. Publication bias (funnel plot) - n.a. (<10 Studien) 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - ja AMSTAR-Score 8/9(11)	1(+/-)

reference	population	intervention	search strategy, study inclusion criteria	studies included	heterogeneity	results	methodological validity	LoE
						test; improved QoL for combinations  symptoms improved over time irresp. of management.  no evidence (8 trials) that PFMT +/- biofeedback was better than control for men with UI up to 12mo after RP.		
<b>systematic reviews on exercise training</b>								
Bo Y. Effects of Exercise on Cancer-related Fatigue and Quality of Life in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Chin Med Sci J 2017	body of evidence: 10 RCTs involving 841 PCa pat.s (448 exercise group, 393 control group) (trials published 2003-2015)	exercise intervention (any type of physical exercise, including aerobic ex., strength training, flexibility exercises or combinations of these) vs. no exercise in PCa pat.s on ADT	EMBASE, PubMed, Cochrane library, Chinese journals full-text database searches; reference lists up to Sept.2016	RCTs evaluating the effects of exercise on CRF and QoL of PCa patients receiving ADT  primary outcomes: cancer-related fatigue (CRF), quality of life (QoL)	(no significant heterogeneity)	cancer-related fatigue: significantly improved by exercise intervention in pooled analysis: SMD = -0.32 (95%CI -0.45 - -0.18, p>0.001) [significant effect in 2/9 individual studies]  quality of life: significantly improved by exercise intervention in pooled analysis: SMD = 0.21 (95%CI 0.08 - 0.34, p=0.002) [significant effect in 1/10 individual studies]	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - ja 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen	1(+/-)

reference	population	intervention	search strategy, study inclusion criteria	studies included	heterogeneity	results	methodological validity	LoE
							Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - (n.a./nein) 9. Heterogenität erhoben?- ja 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein AMSTAR-Score 5/11	
Teleni L. Exercise improves quality of life in androgen deprivation therapy-treated prostate cancer: systematic review of randomised controlled trials. Endocr Relat Cancer 2016	body of evidence: 7 RCTs - 4 studies with combination of RET + AET - 3 studies with RET	resistance exercise training (RET), aerobic exercise training (AET)	CINAHL, CENTRAL, Medline, PsychINFO searches; reference lists publications 2004-Dec.2014	RCTs of PCa pat.s undergoing ADT  interventions of interest: aerobic exercise, resistance exercise and/or dietary counselling vs. standard care or no treatment  primary outcome: QoL	<i>Although participant eligibility criteria were similar, cancer stage and treatment varied between studies, as did the depth of information provided about these variables. Only three of the nine studies provided details on the duration of ADT</i>	quality of life: (health-related n=5 studies, disease-specific n=3 studies) exercise improved health-related QoL (SMD=0.29; 95%CI 0.10-0.49) and disease-specific QoL (SMD=0.36; 95%CI 0.11-0.61) in men with PCa undergoing ADT  No exercise intervention evaluated libido, erectile function, sleep quality and insomnia, mood swings, depression or anxiety or bone mineral density.	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - (ja - nur VT; RoB) 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - ja 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen Studien bewertet - ja 8. In Conclusion	1(+/-)

reference	population	intervention	search strategy, study inclusion criteria	studies included	heterogeneity	results	methodological validity	LoE
						metabolic risk factors: exercise did not significantly improve total body weight (MD=0.26; 95%CI 2.40-2.93) (n=4 exercise studies) no effect on waist:hip ratio, waist circumference, body composition, systolic blood pressure, blood glucose, cholesterol, triglycerides	Hinweise auf methodische Qualität - (n.a./ja) 9. Heterogenität erhoben?- ja 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein AMSTAR-Score 4-6/11	
Hasenoehrl T. The effects of resistance exercise on physical performance and health-related quality of life in prostate cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer 2015	body of evidence: 13 studies (total of n=876 pat.s)	resistance exercise (RE) vs. no intervention	PubMed, EMBASE, MEDLINE, SCOPUS, Cochrane Library up to Sept.2014	RCTs of PCa pat.s undergoing ADT and resistance training (alone or combined with other exercise) vs. no intervention  <i>To our knowledge, this is the first systematic review about the influence of RE</i>	<i>Because there are not many high-quality RCTs referring to the aim of this systematic review and because of the heterogeneity of the exercise interventions and the outcome measures of the included articles, we did not perform a</i>	physical performance: significant increase in cardiorespiratory fitness at least at one time point (4/4 studies); significant increases in muscle strength and muscular endurance capacity (5/5 studies); significant improvements in almost all functional tests after exercise interventions (2/2 studies) body composition: positive effects of exercise (7 studies)	1. a priori Design - nein 2. Selektion und Extraktion durch 2 unabh. Bearbeiter - unklar 3. Literaturrecherche min 2 Datenbanken + 1 Zusatz - kein Zusatz 4. graue Literatur eingeschl. - nein 5. Vollständige Liste ein- und ausgeschl. Studien - nein 6. Details der eingeschlossenen Studien - ja 7. Qualität der eingeschlossenen	1(+/-)

reference	population	intervention	search strategy, study inclusion criteria	studies included	heterogeneity	results	methodological validity	LoE
				<i>on PCa.</i>	<i>meta-analysis.</i>	fatigue and quality of life: significant improvements in the exercise intervention groups (9/11 studies)  PSA and endocrine factors: no significant differences blood lipids; bone mineral density: inconclusive or insignificant effects	Studien bewertet - ja 8. In Conclusion Hinweise auf methodische Qualität - (n.a./ja) 9. Heterogenität erhoben?- nein 10. Publication bias (funnel plot) - nein 11. Col / funding für Review UND für alle Studien berichtet - nein AMSTAR-Score 3-4/11	



### 9.1.3. Aggregierte Evidenz: Systematische Reviews, HTA-Berichte für 1. Auflage 2009

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
<b>Thema erektile Dysfunktion</b>							
Zippe 2007 [583]	Review	„The authors have summarized the literature on the reported efficacy of delayed treatments of ED following RP.“	intracavernöse Injektionen (IC) Vakuum-Konstriktionsgeräte (VCD) intraurethrales Alprostadil 5'Phosphodiesterase-Hemmer (PDH)	relativ geringe Zahl von Studien mit geringen Fallzahlen, teilweise ohne Randomisierung kein long-term Follow-up beste Form der Therapie aus Literatur nicht ersichtlich im Hinblick auf Wirksamkeit erscheint IC wünschenswert, aber logistische Probleme mit Administration unter letzterem Gesichtspunkt Kombination PDH+VCD am besten geeignet	Review ist narrativ, Literaturrecherche und Ein- u. Ausschlusskriterien nicht angegeben	4	Montorsi 1997 Raina 2006 Munding 2001 Dalkin 2007 Gallo 2005 Raina 2007 Padma-Nathan 2003 Nandipati 2006
<b>Thema Inkontinenz</b>							
MacDonald 2007 [584]	Syst. Review	11 Publikationen aus systematischer Suche in Medline, Cochrane bis Juli 2006	KG vs kein Training Biofeedback-unterstützte KG vs kein Training Biofeedback-unterstützte KG vs verbal unterstütztes	KG beschleunigt die Erholung der Kontinenz postop, die Werte mit und ohne KG nähern sich aber nach 1 Jahr stark an Biofeedback-unterstützte KG beschleunigt die Erholung der Kontinenz postop - signifikante Unterschiede sind aber nur bis 3-6 Monate postop nachweisbar	Variationen in KG-Formen, verschiedene Outcome-Definitionen und kleine Patientenzahlen sowie die fehlende Stratifizierung nach Alter	1+	Filocamo 2005, Burgio 2006, Parekh 2003, Van Kampen 2000, Franke 2000,

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
			<p>Training</p> <p>Elektrostimulation-unterstützte KG vs verbal unterstützte KG</p> <p>Elektrostimulation/extrakorporale Magnetstimulation vs KG</p>	<p>Biofeedback-unterstützte KG ist nicht besser als verbal unterstützte KG</p> <p>präoperativ begonnene KG ist nicht besser als postop begonnene</p> <p>Elektrostimulation-unterstützte KG ist nicht effektiver als verbal- oder Physiotherapie-unterstützte KG</p> <p>Elektrostimulation/extrakorporale Magnetstimulation ist effektiver als KG innerhalb der ersten 2 postop Monate, danach nicht mehr</p>	<p>und nerverhaltender OP machen die Interpretation der Ergebnisse schwierig</p>		<p>Mathewson-Chapman 1997, Wille 2003, Floratos 2002, Bales 2000, Moore 1999, Yokoyama 2004</p>

### Thema Körperliches Training

## 9.1.4. Primärliteratur für 1. Auflage 2009

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
<b>Thema erektile Dysfunktion</b>										
Bannowsky 2008 [585]	RCT	41	Z.n. nerverhaltende r RPE, entweder bilateral (n=32) oder unilateral (n=11) (ambulant)	Sildenafil 25 mg/d regelmäßig postop „prophylaktisch“ (n=23) (ambulant)	kein Sildenafil postoperativ (n=18)	1 J	ED gemäß IIEF-Score 6, 12, 24, 36, 52 Wo postop, Fähigkeit zu GV nach 1 J	IIEF vor OP 6 12 24 36 52 Wo mit 20,8 3,6 3,8 5,9 9,6 14,1 ohne 21,2 2,4 3,8 5,3 6,4 9,3 (signifikanter Unterschied nach 36 und 52 Wo)  GV nach 1 Jahr: mit prophylaktischem Sildenafil 47%, ohne 28%  Potenzsteigerung durch Sildenafil „on demand“ in Prophylaxe-Gruppe auf 86%, ohne auf 66%	kein Placebo, keine Verblindung, Randomisierung unklar (ungleiche Gruppengrößen)	1-
Davison 2007 [586]	Fallserie	155	PCa, überwiesen in eine Sexual Health Sprechstunde, überwiegend nach RPE	Information über physiologische Ursachen, PCa, Beratung über Sex-Techniken; mit/ohne Partner		4 M	ED, Orgasmus-fähigkeit, Sex-Trieb, GV-Befriedigung, allg. Zufriedenheit	Änderung innerhalb von 4 Monaten: ED, Orgasmus-fähigkeit, GV-Befriedigung, allg. Zufriedenheit	keine Vergleichsintervention, Analyse nach dem vorher-nachher-Prinzip, kurzes Follow-up	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)											
<b>Thema Inkontinenz</b>																					
Hoffmann 2005 [587]	RCT	180	drittgradige Harninkontinenz nach RPE für PCa	Beckenbodengymnastik (KG) plus anale Elektro-Stimulation	Beckenbodengymnastik (KG) ohne Elektro-Stimulation	3 M	Stressgrad, Vorlagenzahl, Gesamtlebensqualität, subjektive Inkontinenz	während stationärem Aufenthalt Reduktion des Stressgrades um $\geq 1$ bei KG: 66%, KG+anal: 67%, KG+perianal: 72% Verminderung der Vorlagenzahl am Tag bei KG: 69%, KG+anal: 75%, KG+perineal: 64% Verminderung der nächtl. Vorlagenzahl bei KG: 68%, KG+anal: 54%, KG+perineal: 67% signifikante Verbesserung körperlicher funktioneller Status bei KG+perineal i. Vgl. zu KG oder KG+anal, Verbesserungen gegenüber Vorzustand bei allen Verfahren subjektive Besserung der Kontinenz nach 3 M bei 85% KG+anal und 69% KG mindestens 2 Vorlagen/d nach 3 M bei 40% KG+anal vs. 50% KG+perineal, bei beiden Methoden signifikant weniger als bei KG (Werte nicht angegeben)	keine relativen oder absoluten Risiken, keine Absolutzahlen, Konfidenzintervalle oder nachvollziehbare statistische Tests, keine klaren Zeitpunkte	1-											
Manassero 2007 [588]	RCT	107	Z.n. RPE für PCa (pT2-4)	Beckenbodengymnastik mit verbalem Feedback	kein Training (n=53)	12 M (1 J)	Kontinenzrate (Pad-Test, VAS), QOL	inkontinent nach Intervention (%)	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>12 M</td> </tr> <tr> <td></td> <td>83</td> <td>54</td> <td>33</td> <td>17</td> </tr> </table>		1	3	6	12 M		83	54	33	17		1+
	1	3	6	12 M																	
	83	54	33	17																	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				(n=54)				Kontrolle (%) 98 78 60 53 QOL ebenfalls in Interventionsgruppe signifikant besser als in Kontrolle		

## 9.2. Thema Nachsorge und Verlaufskontrollen

### 9.2.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
NICE 2008 [32]	<p>Healthcare professionals should discuss the purpose, duration, frequency and location of Follow-up with each man with localised prostate cancer, and if he wishes, his partner or carers.</p> <p>Men with prostate cancer should be clearly advised about potential longer term adverse effects and when and how to report them.</p> <p>Men with prostate cancer who have chosen a watchful waiting regimen with no curative intent should normally be followed up in primary care in accordance with protocols agreed by the local urological cancer MDT and the relevant primary care organisation(s). Their PSA should be measured at least once a year.</p> <p>PSA levels for all men with prostate cancer who are having radical treatment should be checked at the earliest 6 weeks following treatment, at least every 6 months for the first 2 years and then at least once a year thereafter.</p> <p>Routine DRE is not recommended in men with prostate cancer while the PSA remains at baseline levels.</p> <p>After at least 2 years, men with a stable PSA and who have had no significant treatment complications, should be offered Follow-up outside hospital (for example, in primary care) by telephone or secure electronic communications, unless they are taking part in a clinical trial that requires more formal clinic-based Follow-up. Direct access to the urological cancer MDT should be offered and explained.</p>	
EAU 2007 [1]	<p>Follow-up after treatment with curative intent</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In asymptomatic patients, a disease-specific history and a serum PSA measurement supplemented by DRE are the recommended tests for routine Follow-up. These should be performed at 3, 6 and 12 months after treatment, then every 6 months until 3 years, and then annually (grade B recommendation).</li> <li>2. After radical prostatectomy, a serum PSA level of more than 0.2 ng/mL can be associated with residual or recurrent disease (grade B recommendation).</li> <li>3. After radiation therapy, a rising PSA level over 2 ng/mL above the nadir PSA, rather than a specific threshold value, is the most reliable sign of persistent or recurrent disease (grade B recommendation).</li> </ol>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>4. Both a palpable nodule and a rising serum PSA level can be signs of local disease recurrence (grade B recommendation).</p> <p>5. Detection of local recurrence by TRUS and biopsy is only recommended if it will affect the treatment plan. In most cases TRUS and biopsy are not necessary before second-line therapy (grade B recommendation).</p> <p>6. Metastasis may be detected by pelvic CT/MRI or bone scan. In asymptomatic patients, these examinations may be omitted if the serum PSA level is less than 30 ng/mL but data on this topic are sparse (grade C recommendation).</p> <p>7. Routine bone scans and other imaging studies are not recommended in asymptomatic patients. If a patient has bone pain, a bone scan should be considered irrespective of the serum PSA level (grade B recommendation).</p> <p>Follow-up after hormonal treatment</p> <p>1. Patients should be evaluated at 3 and 6 months after initiating treatment. Tests should include at least serum PSA measurement, DRE and careful evaluation of symptoms in order to assess the treatment response and the side-effects of treatments given (grade B recommendation).</p> <p>2. Follow-up should be tailored for the individual patient, according to symptoms, prognostic factors and the treatment given (grade C recommendation).</p> <p>3. In patients with stage M0 disease with a good treatment response, Follow-up is scheduled every 6 months, and should include at least a disease-specific history, DRE and serum PSA determination (grade C recommendation).</p> <p>4. In patients with stage M1 disease with a good treatment response, Follow-up is scheduled for every 3-6 months. A minimal Follow-up should include a disease-specific history, DRE and serum PSA determination, frequently supplemented with haemoglobin, serum creatinine and alkaline phosphatase measurements (grade C recommendation).</p> <p>5. When disease progression occurs or if the patient does not respond to the treatment given, the Follow-up needs to be individualized (grade C recommendation). 6. Routine imaging in stable patients is not recommended (grade B recommendation).</p>	
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p>Frequency and duration</p> <p>After treatment for prostate cancer, a general Follow-up schema is recommended consisting of check-ups after 6 weeks; 3, 6, 9, and 12 months; and semi-annually or annually thereafter for 5 to 10 years. During the first check-up after 6 weeks, the clinician should inquire about symptoms and provide additional education on the disease and possible consequence of treatment.</p>	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>For patients with demonstrated recurrence, the Follow-up schema should be tailored to the individual patient based on symptoms, prognosis, and the type of treatment used. Comparison of the efficacy and safety of different treatment modalities for localised prostate cancer requires a Follow-up of at least 10 years after the PSA nadir has been reached.</p> <p>Which tests?</p> <p>PSA assessment</p> <p>Men with prostate cancer should undergo PSA assessment at each Follow-up visit.</p> <p>Other tests during Follow-up</p> <p>For patients with decreasing or low, stable PSA, DRE and other additional tests are not necessary. Additional imaging may be of value as indicated based on symptoms. Biopsy of the prostate or prostate bed should be performed only if a positive result would influence the decision to initiate salvage therapy.</p>	

### 9.3. Thema Testosteronsubstitution

Evidenztabellen siehe Kapitel 2.2.2



# 10. Evidenztabellen zum Kapitel ‚Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität‘

## 10.1. Aggregierte Evidenz: Leitlinien für 1. Auflage 2009

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
NICE 2008 [32]	<p>Men with prostate cancer should be offered individualised information tailored to their own needs. This information should be given by a healthcare professional (for example, a consultant or specialist nurse) and may be supported by written and visual media (for example, slide sets or DVDs).</p> <p>Men with prostate cancer should be offered advice on how to access information and support from websites (for example, UK Prostate Link - <a href="http://www.prostate-link.org.uk">www.prostate-link.org.uk</a>), local and national cancer information services, and from cancer support groups.</p> <p>Before choosing or recommending information resources for men with prostate cancer, healthcare professionals should check that their content is clear, reliable and up to date.</p> <p>Healthcare professionals should seek feedback from men with prostate cancer and their carers to identify the highest quality information resources.</p> <p>Healthcare professionals caring for men with prostate cancer should ascertain the extent to which the man wishes to be involved in decision making and ensure that he has sufficient information to do so.</p> <p>A validated, up-to-date decision aid is recommended for use in all urological cancer multidisciplinary teams (MDTs). It should be offered to men with localised prostate cancer when making treatment decisions, by healthcare professionals trained in its use.</p>	
NICE 2008 [32]	<p>Healthcare professionals should discuss all relevant management options recommended in this guideline with men with prostate cancer and their partners or carers, irrespective of whether they are available through local services.</p> <p>Healthcare professionals should ensure that mechanisms are in place to allow men with prostate cancer and their primary care providers to gain access to specialist services throughout the course of their disease.</p> <p>Healthcare professionals should adequately inform men with prostate cancer and their partners or carers about the effects of prostate cancer and the treatment options on their sexual function, physical appearance, continence and other aspects of masculinity. Healthcare professionals should support men and their partners or carers in making treatment decisions, taking into account the effects on quality of life as well as survival.</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Healthcare professionals should offer men with prostate cancer and their partners or carers the opportunity to talk to a healthcare professional experienced in dealing with psychosexual issues at any stage of the illness and its treatment.	
EAU 2007 [1]	wird nicht thematisiert	-
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p><u>im Kapitel Diagnose (S. 18)</u></p> <p>To support the treatment decision-making process, patient counselling must include quantitative data on the results and consequences of various treatment options specific to the treating clinic.</p> <p>In addition to the treating physician, the nurse specialist plays an important role in counselling and educating men with prostate cancer.</p> <p>It is advisable to report in the patient's medical record who provided counselling and which treatment options and expected adverse events were discussed.</p> <p><u>im Kapitel Behandlung (S. 38)</u></p> <p>Counselling and education after treatment for localised prostate cancer should be tailored to the individual preferences and needs of the patient.</p> <p>Specific attention should be given to the presence of postoperative pain, urinary symptoms, catheter care, incontinence, and erectile dysfunction.</p> <p>The patient's medical record should include who has provided counselling and what was discussed. The treatment options and expected adverse events that were discussed should also be documented.</p>	-
Dutch Urological Association 2007 [71]	<p><u>im Kapitel Follow up (S. 46)</u></p> <p>Men with prostate cancer should be advised to follow a healthy and varied diet, get sufficient physical activity, and not smoke.</p> <p>Follow-up may involve various disciplines, such as oncology nurses, urology nurses, radiotherapy nurses, dieticians, physiotherapists, psychologists, and sexologists, depending on the specific problems, symptoms, and needs of the individual patient.</p> <p>If the PSA level is stable (or increasing only very slightly), a general practitioner and/or specialised nurse may be asked to perform the annual PSA assessment after the PSA nadir has been reached.</p> <p>At the beginning of the Follow-up period, the goal, frequency, and duration of Follow-up visits should be determined, as well as who will conduct the</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Follow-up (e.g. urologist, radiation oncologist, others).</p> <p>The patient must know what types of specific adverse event may occur, and to which care provider he should report them.</p> <p><u>im Kapitel Lokalrezidiv (S.56)</u></p> <p>The urologist provides information on the disease and treatment options. The urologist should also inform the patient of the possibility to discuss treatment options and their consequences further with an oncology nurse.</p> <p>Agreement among relevant disciplines regarding the management strategy should be reached in a timely and standardised manner.</p> <p>The general practitioner and referring specialist should be informed as necessary.</p> <p><u>im Kapitel metastasiertes PCa (S.65)</u></p> <p>The urologist provides information on the disease and treatment options. The urologist should also inform the patient of the possibility to discuss treatment options and their consequences further with an oncology nurse.</p> <p>Patients treated with hormone therapy require education on the disease, treatment, and the consequences of treatment. An exploratory, descriptive study conducted in the UK in 90 men treated with hormone therapy revealed a large discrepancy between the patients' need for information and their knowledge of the disease and hormone therapy. During structured interviews, patients were asked about their knowledge of the disease and treatment, and the need for information on these topics.</p> <p>Patients with recurrent disease require education and guidance regarding diagnosis, symptoms, and the efficacy and safety of treatment.</p>	
<p>Dutch Urological Association 2007 [71]</p>	<p><u>im Kapitel Psychosoziale Betreuung (S. 71)</u></p> <p>It is advisable to assume that men with prostate cancer have specific psychosocial issues arising from disease- or treatment-related sexual dysfunction, urinary symptoms, gastrointestinal symptoms, and the slow course of the disease.</p> <p>Men with prostate cancer should be provided with sufficient counselling regarding the disease, treatment options, and the possible side effects of treatment.</p> <p>Men and their partners should be made aware of the educational materials available, the time and location of educational meetings, the services provided by patient organisations, and the contact information for discussion groups.</p>	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
	<p>Involving men and their partners in treatment decisions is recommended.</p> <p>Specialised (oncology or urology) nurses can play an important role in the detection of psychosocial issues and in counselling men and their partners on the disease and treatment.</p> <p>The emotional processing and functioning of the partner of a man with prostate cancer warrants explicit attention in the management of the disease.</p> <p>Participation in group meetings or support groups may be offered to men with prostate cancer to gain more social support and enhance emotional processing of the disease and the consequences of therapy.</p>	

## 11. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
5-FU	5-Fluorouracil
A-bRFS	Biochemical Relapse Free Survival
ACP	American College of Physicians
AD/ADT	Androgendeprivation/Androgendeprivationstherapie
ANA	Anastrozol
AP	Anteroposterior
AS	Active Surveillance (Aktive Überwachung)
AS	Androgen Suppression
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BAP	Bone Alkaline Phosphatase
BAT	B-Mode Ultrasound Acquisition and Targeting System
BCF	Biochemical or Clinical Failure
BCR	Biochemisches Rezidiv
bDFS	Biochemical Disease Free Survival
BF	Biochemical Failure
BFFS	Biochemical Failure Free Survival
BMD	Bone Mineral Density
bNED	Biochemically No Evidence of Disease = PSA Relapse Free Survival = Freedom from PSA Failure
bPFS	Biochemical Progression Free Survival = PSA failure-free rate (Biochemisch Progressionsfreien Überlebens)
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BR	Biochemical Response
BRC	Biochemical Relapse
bRFS	Biochemical Relapse Free Survival
BSI	Bone Scan Index
BT	Brachytherapie
CAB	Complete Androgen Blockade (Androgenblockade)
CAS	Continous Androgen Suppression
CCI	Charlston Comorbidity Index

Abkürzung	Erläuterung
CF	Clinical Failure
CI	Confidence Intervall
cPFS	Clinical Progression Free Survival
CRT	Conformal Radiotherapy
csPFS	Cause Specific Progression Free Survival
CSS	Cancer Specific Survival, Cause Specific Survival (Prostatakarzinomspezifischen Überlebens)
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
DES	Diethylstilbestrol
DFS	Disease Free Survival
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DHEAS	Dihydroepiandrosteronsulfat
DM	Distant Metastases
DMFS	Distant Metastases Free Survival
DOR	Diagnostic Odds Ratio
DP	Disease Progression
DRE	Digital-Rektale Untersuchung
DRR	Digital Reconstruction Radiograph
DRU	Digital-Rektale Untersuchung
DSM	Disease Specific Mortality
DSS	Disease Specific Survival
EBRT	External Beam Radiotherapy = Perkutane Strahlentherapie
ECOG	ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status
ED	Erectile Dysfunktion
eLND	Extended Lymphnode Dissection
EMP	Estramustinphosphat
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ePLND	Extended Pelvic Lymph Node Dissection
FACT-P	Functional Assessment of Cance - Prostate
FBP	Freedom from Biochemical Progression
FCH	Fluorocholin
FDM	Freedom from Distant Metastases

Abkürzung	Erläuterung
FFBF	Freedom from Biochemical Failure
FFF	Freedom from Failure (Clinical or Biochemical)
FFM	Fatt Free Mass
FFS	Failure Free Survival
FT	Free Testosterone (Freies Testosteron)
FTI	FT-Index
GI	Gastrointestinal
GI-Toxizität	Gastrointestinale Toxizität
GS	Gleason-Score
GU	Genito-urologisch
Gy	Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis
H-bRFS	bRFS nach Houston-Klassifikation (= „nadir + 2 ng/ml-Definition“)
HDR	High-Dose-Rate
HFS	Hormone Free Survival (Time to Initiation of Hormone Therapy or Death Due To Any Cause)
HIFU	Hochintensive Fokussierte Ultraschall
HR	Hazard Ratio
HRPC	Hormone Resistant Prostate Cancer
HT	Hormontherapie
HTA	Health Technology Assessment
HWI	Harnwegsinfektion
IAS	Intermittent Androgen Suppression
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGF	Insulin-like Growth Factors (deutsch Insulinähnliche Wachstumsfaktoren)
IMRT	High-Dose Intensity Modulated Radiotherapy (intensitätsmodulierter Technik)
IPE	Isocentre Positioning Errors
IPSS	Prostata Symptom Score
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Komorbidität
LC	Local Control
LDR	Low-Dose-Rate
LE	Lungenembolie

Abkürzung	Erläuterung
LF	Local Failure
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LK	Lymphknoten
LK+	Befallene® Lymphknoten, nodalpositiv
LL	Leitlinie
LN	Lymphnode
LND	Lymphnode dissektion
LoE	Level of Evidence
LP	Local Progression
LPFS	Local Progression Free Survival
LPZ	Lateral Peripheral Zone = Zonen 1 und 5 im 5-Regionen-Modell von Eskew
MAB	Maximal Androgen Blockade
MBq	Megabecquerel
Med.	Median
MFS	Metastasis Free Survival
MLiPZ	Mid-Line Peripheral Zone = Zone 3 im 5-Regionen-Modell von Eskew
MP	Kombination aus Mitoxantron und Prednisolon
MPA	Methylprogesteronacetat
MPZ	Mid-Loobar Periphthal Zone = Zonen 2 und 4 im 5-Regionen-Modell von Eskew
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MVA	Multivariate Analyse
N-bRFS	Biochemical Relapse Free Survival nach der „nadir +2 ng/ml“-Definition
NNT	Number Needed to Treat
NPW	Negativer Prädiktiver Wert
NSAA	Non Steroidal Anti Androgen
NT	No Treatment
NW	Nebenwirkungen
OM	Overall Mortality
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PCa	Prostatakarzinom



Abkürzung	Erläuterung
PCSM	Prostate Cancer Specific Mortality
PCSS	Prostate Cancer Specific Survival
PFS	Progression Free Survival
PI	Permanent Seed Implantation
PIN	Prostatische Intraepitheliale Neoplasie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
PM	Prostate Motion
PNI	Perineural Invasion
PNLD	Pelvic Lymph Node Dissection (Pelvine Lymphadenektomie)
PPW	Positiven Prädiktiven Wert
PRR	PSA-Relapse Rate
PSA-FFR	PSA Freedom from Recurrence
PTV	Planning Target Volume
QA	Quality Assurance
QoL	Quality Of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RFS	Relapse Free Survival
RP	Radikale Prostatektomie
RPE	Radikale Prostatektomie
RR	Relatives Risiko
RRP	Radical retropubic Prostatektomie
RS	Relative Survival = OS% im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung
RT	Strahlentherapie, Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAA	Steroidal Anti Androgen
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SLN	Sentinel Node (Wächterlymphknoten)
SND	Sentinel Node Dissection
SR	Subjective Response
SRT	Salvagestrahlentherapie
SV	Seminal Vesicles
SVI	Seminal Vesicle Invasion
T1-T4	Tumorkategorie 1-Tumorkategorie 4

Abkürzung	Erläuterung
Tam	Tamoxifen
TNM	Klassifikation nach den Kriterien Tumor, Nodes, Metastasen zur Stadieneinteilung.
TPE	Total Positioning Error
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TTD	Time To Death
TTDDP	Time To Distant Disease Progression
TTF	Time To Treatment Failure
TTP	Time To Progression
TTPSA	Time To PSA Progression
TTR	Time To Recurrence
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TVT	Tiefe Venenthrombose
TZ	Transition Zone = Zone 3 im 5-Regionen-Modell von Eskew
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
V. a.	Verdacht auf
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urology Research Group
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WW	Watchful Waiting
Z. n.	Zustand nach

## 12. Literatur

1. 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.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
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. 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>.
9. 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>.
10. Taylor ML, Mainous AG, III, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005;37(7):506–12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988645>.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely 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>.

16. 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>.
17. Hajar 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. 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>.
22. National Cancer Institute (NCI). Prostate Cancer Prevention (PDQ) Summary. 2011 [cited: 2013 Nov 10]. Available from: [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/prostate/healthprofessional/allpages#Section\\_1](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/prostate/healthprofessional/allpages#Section_1)
23. 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>.
24. 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>.
25. 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.
26. 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](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf)
27. Basch E, Oliver TK, Vickers A, Thompson I, Kantoff P, Parnes H, Loblaw DA, Roth B, Williams J, Nam RK. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2012;30(24):3020–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802323>, DOI: 10.1200/JCO.2012.43.3441.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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>.
32. 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>
33. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149(3):185–91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678845>.
34. NHS Cancer Screening Programmes. Prostate Cancer Risk Management. 2010 [cited: 2011 Jan 24]. Available from: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/index.html>
35. 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.
36. Lin K, Croswell JM, Koenig H, Lam C, Maltz A. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Internet* 2011; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22171385>.
37. Zhu X, Albertsen PC, Andriole GL, Roobol MJ, Schroder FH, Vickers AJ. Risk-based prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012;61(4):652–61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22134009>, DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.029.
38. Loeb S, Carter HB, Catalona WJ, Moul JW, Schroder FH. Baseline prostate-specific antigen testing at a young age. *Eur Urol* 2012;61(1):1–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862205>, DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.067.
39. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843937>.
40. Harris R, Lohr KN, Beck R, Fink K, Godley P, Bunton AJ. Screening for prostate cancer. Rockville: AHRQ; 2002.
41. 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>.

42. 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>.
43. Schroder 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](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417251).
44. van Leeuwen PJ, Roobol MJ, Kranse R, Zappa M, Carlsson S, Bul M, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Hugosson J. Towards an optimal interval for prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012;61(1):171–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840117>, DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.002.
45. Bul M, van Leeuwen PJ, Zhu X, Schroder FH, Roobol MJ. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. *Eur Urol* 2011;59(4):498–505  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334136>, DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.001.
46. Kilpelainen TP, Tammela TL, Malila N, Hakama M, Santti H, Maattanen L, Stenman UH, Kujala P, Auvinen A. Prostate cancer mortality in the finnish randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(10):719–25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23479454>, DOI: 10.1093/jnci/djt038.
47. 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.
48. 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>.
49. 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.
50. Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen--based prostate cancer screening strategies: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2013;158(3):145–53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23381039>, DOI: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00003.
51. 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>.
52. 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>.

53. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004;46(6):717–23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548438>.
54. Varenhorst E, Carlsson P, Capik E, Lofman O, Pedersen KV. Repeated screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *Acta Oncol* 1992;31(8):815–21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1290631>.
55. 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>.
56. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Levesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38(2):83–91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973093>.
57. Labrie F, Cusan L, Gomez J, Levesque J, Candas B. Screening and treatment of localized prostate cancer decreases mortality: first analysis of the first prospective and randomized study on prostate cancer screening. *The Aging Male* 1999;2:33–43.
58. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England journal of medicine* 2009;360(13):1310–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>.
59. 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>.
60. 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.
61. 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>.
62. 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>.
63. 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>.

64. 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>.
65. 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>.
66. 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>.
67. 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>.
68. Roobol MJ, Grenabo A, Schroder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(17):1296–303 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728218>.
69. Roobol MJ, Zappa M, Maattanen L, Ciatto S. The value of different screening tests in predicting prostate biopsy outcome in screening for prostate cancer data from a multicenter study (ERSPC). *Prostate* 2007;67(4):439–46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192912>.
70. 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>.
71. Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.
72. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2007. Fort Washington: NCCN; 2007.
73. 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>.
74. 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>.
75. 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>.
76. 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>.
77. 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>.



78. 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>.
79. 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>.
80. 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>.
81. 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>.
82. 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>.
83. 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>.
84. 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>.
85. 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>.
86. 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>.
87. 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>.
88. 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>.
89. 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>.

90. 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>.
91. 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>.
92. 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>.
93. 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>.
94. 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>.
95. 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>.
96. 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>.
97. 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>.
98. Nelson ED, Sotoroff 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>.
99. 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>.
100. 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>.
101. 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>.
102. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nutzel 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>.
103. Panebianco V, Sciarra A, Ciccariello M, Lisi D, Bernardo S, Cattarino S, Gentile V, Passariello R. Role of magnetic resonance spectroscopic imaging ( $[(1)H]MRSI$ ) and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in identifying prostate cancer foci in patients with negative biopsy and high levels of prostate-specific antigen (PSA). Radiol Med 2010;  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20852963>.
  104. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, Gentilucci A, Alfarone A, Bernardo S, Passariello R, Gentile V. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. Clin Cancer Res 2010;16(6):1875–83  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197480>.
  105. 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>.
  106. 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>.
  107. 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>.
  108. 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>.
  109. 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>.
  110. 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>.
  111. 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>.
  112. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotto 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>.
  113. 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>.
114. 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>.
115. 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>.
116. Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate* 2005;62(2):140–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389803>.
117. Lavoipierre AM, Snow RM, Frydenberg M, Gunter D, Reisner G, Royce PL, Lavoipierre GJ. Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(1):205–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9648790>.
118. Li H, Sugimura K, Kaji Y, Kitamura Y, Fujii M, Hara I, Tachibana M. Conventional MRI capabilities in the diagnosis of prostate cancer in the transition zone. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):729–42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16498100>.
119. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Albert PS, Choyke PL. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(4):849 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885055>.
120. 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>.
121. 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>.
122. 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>.
123. Deutsche Röntgengesellschaft (DRG). Prostatakarzinom. Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft zur bildgebenden Diagnostik. Berlin: DRG; 2004.
124. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Leitlinie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms. Düsseldorf: DGU; 1997.
125. 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>.
126. 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>.

127. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001;165(5):1562–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342918>.
128. 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>.
129. 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>.
130. 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>.
131. 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>.
132. Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW, Onyebuchi CN, Scardino PT. The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004;100(12):2655–63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197809>.
133. 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>.
134. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005;174(6):2158–63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280755>.
135. 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>.
136. 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>.
137. 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>.
138. 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>.
139. 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>.
140. 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>.
141. 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>.
142. 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>.
143. 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>.
144. 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>.
145. 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>.
146. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration–resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(4):572–83  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315502>, DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.025.
147. Heidenreich A, Albers P, Classen J, Graefen M, Gschwend J, Kotzerke J, Krege S, Lehmann J, Rohde D, Schmidberger H, Uder M, Zeeb H. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol Int* 2010;85(1):1–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693823>.
148. Umbehr MH, Muntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The Role of 11C–Choline and 18F–Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta–analysis. *Eur Urol* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628493>, DOI: 10.1016/j.eururo.2013.04.019.
149. Martino P, Scattoni V, Galosi AB, Consonni P, Trombetta C, Palazzo S, Maccagnano C, Liguori G, Valentino M, Battaglia M, Barozzi L. Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU). *World J Urol* 2011;29(5):595–605 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21553276>, DOI: 10.1007/s00345–011–0687–y.

150. Bauman G, Belhocine T, Kovacs M, Ward A, Beheshti M, Rachinsky I. 18F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15(1):45–55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844889>, DOI: 10.1038/pcan.2011.35.
151. Zengerling F, Schrader AJ, Schrader M, Jentzmik F. [Diagnostic relevance of choline-PET / CT in patients with prostate cancer]. *Aktuelle Urol* 2012;43(1):49–54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21769763>, DOI: 10.1055/s-0031-1271553.
152. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(1):46–55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948393>, DOI: 10.1016/j.clon.2009.10.015.
153. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, Montorsi F, Reske SN, Thalmann GN. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(1):51–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869161>, DOI: 10.1016/j.eururo.2010.09.004.
154. Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, Schwaiger M, Krause BJ. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. *Lancet Oncol* 2011;12(2):181–91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599424>, DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70103-0.
155. 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>.
156. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, Montorsi F, Reske SN, Thalmann GN. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(1):51–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869161>, DOI: 10.1016/j.eururo.2010.09.004.
157. Beheshti M, Haim S, Zakavi R, Steinmair M, Waldenberger P, Kunit T, Nader M, Langsteger W, Loidl W. Impact of 18F-Choline PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Influence of Androgen Deprivation Therapy and Correlation with PSA Kinetics. *J Nucl Med* 2013;54(6):833–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23559588>, DOI: 10.2967/jnumed.112.110148.
158. Richter JA, Rodriguez M, Rioja J, Penuelas I, Marti-Climent J, Garrastachu P, Quincoces G, Zudaire J, Garcia-Velloso MJ. Dual tracer 11C-choline and FDG-PET in the diagnosis of biochemical prostate cancer relapse after radical treatment. *Mol Imaging Biol* 2010;12(2):210–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543774>.
159. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C, Gentile V, Laghi A, Passariello R. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18F)choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol* 2012;81(4):700–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21330082>, DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.01.095.
160. Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, Stollfuss J, Schuster T, Weirich G, Wester HJ, Schwaiger M, Krause BJ. [(11C)Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nucl Med Biol* 2008;35(6):689–95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678354>.

161. 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>.
162. 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>.
163. 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>.
164. 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>.
165. 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>.
166. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. *Annals of Internal Medicine* 2002;137(11):915–6.
167. 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.
168. 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>.
169. 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>.
170. Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, Young T, Rees A, Wilkinson A, Hamdy F, Clarke N, Staffurth J. Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2009;13(5):iii, xi–iiixiii  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128541>, DOI: 10.3310/hta13050.
171. Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer* 2008;113(11):3075–99  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823041>, DOI: 10.1002/cncr.23908.
172. Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, Lukka H. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J* 2012;6(2):121–7  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511420>, DOI: 10.5489/cuaj.11085.
173. Cowen ME, Halasyamani LK, Kattan MW. Predicting life expectancy in men with clinically localized prostate cancer. *Journal of Urology* 2006;175(1):99–103  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406881>, DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00018-2.



174. 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.
175. 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, Hignano 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>.
176. 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>
177. 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.
178. 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>.
179. 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>.
180. 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>.
181. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Wolters T, Schroder FH, Bangma CH. Prostate-specific antigen kinetics in clinical decision-making during active surveillance for early prostate cancer—a review. *Eur Urol* 2008;54(3):505–16 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18585845>.
182. Harnden P, Shelley MD, Naylor B, Coles B, Mason MD. Does the extent of carcinoma in prostatic biopsies predict prostate-specific antigen recurrence? A systematic review. *Eur Urol* 2008;54(4):728–39 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603352>.
183. 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>.
184. 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>.

185. Saad F, Finelli A, Dranitsaris G, Goldenberg L, Bagnell S, Gleave M, Fleshner N. Does prolonging the time to prostate cancer surgery impact long-term cancer control: a systematic review of the literature. *Can J Urol* 2006;13 Suppl 3:16–24 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818008>.
186. Alibhai SM, Klotz LH. A systematic review of randomized trials in localized prostate cancer. *Can J Urol* 2004;11(1):2110–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003149>.
187. 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>.
188. 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, Culkin 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.
189. Wilt TJ. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012;2012(45):184–90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271771>, DOI: 10.1093/jncimonographs/lgs041.
190. 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. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708–17 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>, DOI: 10.1056/NEJMoa1011967.
191. Johansson E, Steineck G, Holmberg L, Johansson JE, Nyberg T, Ruutu M, Bill-Axelsson A. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(9):891–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821474>, DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70162-0.
192. 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.
193. 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>.
194. 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>.
195. van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, Aus G, Pihl CG, Wolters T, van Leeuwen PJ, Roobol MJ, Schroder FH, Hugosson J. Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer* 2010;116(5):1281–90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20066716>.

196. Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, Shinohara K, Meng MV, Greene KL, Carroll PR. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(2):228–34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115873>, DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4252.
197. 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>.
198. 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>.
199. 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>.
200. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R, Gosselaar C, van der Kwast TH, Bangma CH, Schroder FH. Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur Urol* 2006;50(3):475–82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713065>.
201. 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>.
202. 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>.
203. 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>.
204. 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>.
205. 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>.
206. 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>.

207. 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>.
208. 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>.
209. 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>.
210. 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>.
211. 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>.
212. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2002;347(11):781–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226148>.
213. 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>.
214. 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>.
215. Meng MV, Elkin EP, Harlan SR, Mehta SS, Lubeck DP, Carroll PR. Predictors of treatment after initial surveillance in men with prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2279–83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634396>.
216. 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>.
217. Klotz L. Active surveillance versus radical treatment for favorable-risk localized prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(5):355–62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904052>.
218. Hardie C, Parker C, Norman A, Eeles R, Horwich A, Huddart R, Dearnaley D. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95(7):956–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839912>.

219. 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>.
220. 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>.
221. 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>.
222. 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>.
223. 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>.
224. 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>.
225. 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>.
226. 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>.
227. 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>.
228. Hirano D, Werahera PN, Crawford ED, Lucia MS, DeAntoni EP, Miller GJ. 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>.
229. 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>.
230. 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>.
231. 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>.
232. 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>.
233. 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>.
234. 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>.
235. 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>.
236. 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>.
237. Ochiai A, Troncso 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>.
238. 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>.
239. 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>.
240. 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>.
241. Spitz MR, Strom SS, Yamamura Y, Troncso 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>.
242. 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>.
243. 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>.

244. 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>.
245. 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>.
246. 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>.
247. 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>.
248. 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>.
249. 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>.
250. 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>.
251. 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>.
252. 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>.
253. 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>.
254. Ferrari AC, Stone NN, Kurek R, Mulligan E, McGregor R, Stock R, Unger P, Tunn U, Kaisary A, Droller M, Hall S, Renneberg H, Livak KJ, Gallagher RE, Mandeli J. Molecular load of pathologically occult metastases in pelvic lymph nodes is an independent prognostic marker of biochemical failure after localized prostate cancer treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of*

- the American Society of Clinical Oncology 2006;24(19):3081–8  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809733>.
255. 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>.
256. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *The New England journal of medicine* 2002;346(15):1138–44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948274>.
257. 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>.
258. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21(3):401–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560426>.
259. 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>.
260. 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>.
261. 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.
262. van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Huizenga H, van Lin EN, Schimmel EC, Leer JW, van Daal WA. Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):534–43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246497>.
263. 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>.
264. Goldner G, Dimopoulos J, Kirisits C, Potter R. Moderate dose escalation in three-dimensional conformal localized prostate cancer radiotherapy: single-institutional experience in 398 patients comparing 66 Gy versus 70 Gy versus 74 Gy. *Strahlenther Onkol* 2009;185(7):438–45  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714305>.
265. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, Benassi M, Strigari L. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1013–21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447774>.



266. 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>.
267. 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>.
268. 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>.
269. 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>.
270. 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>.
271. 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>.
272. 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>.
273. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, Levine M, Sathya J, Choo R, Prichard H, Brundage M, Kwan W. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6132-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135479>.
274. 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>.
275. 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>.
276. 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>.

277. 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>.
278. 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>.
279. 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>.
280. Nguyen PL, Whittington R, Koo S, Schultz D, Cote KB, Loffredo M, McMahon E, Renshaw AA, Tomaszewski JE, D'Amico AV. The impact of a delay in initiating radiation therapy on prostate-specific antigen outcome for patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2005;103(10):2053-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15816048>.
281. 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>.
282. 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>.
283. 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.
284. 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>.
285. 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>.
286. 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>.
287. 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>.
288. Stone NN, Stock RG, Cesaretti JA, Unger P. Local control following permanent prostate brachytherapy: effect of high biologically effective dose on biopsy results and oncologic outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):355-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632069>.

289. 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>.
290. 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>.
291. 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>.
292. 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>.
293. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Fishedick K, Schaar S, Borchers H, Heidenreich A, Eble MJ. Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (Ir-192) or permanent (I-125) brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2010;96(1):25–9  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231039>.
294. 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>.
295. 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>.
296. 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>.
297. 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>.
298. 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>.
299. 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>.
300. 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>.

301. 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>.
302. 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>.
303. Cosset JM, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald JC, Asselain B, Pontvert D, Henni M, Debre B, Chauveinc L. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1042-8  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339488>.
304. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Origo 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>.
305. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester 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>.
306. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht N04-02. Köln: IQWiG; 2007.
307. 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>.
308. 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>.
309. 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>.
310. 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.
311. 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](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp88.pdf).
312. 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>.

313. Borchers H, Kirschner–Hermanns R, Brehmer B, Tietze L, Reineke T, Pinkawa M, Eble MJ, Jakse G. Permanent 125I–seed brachytherapy or radical prostatectomy: a prospective comparison considering oncological and quality of life results. *BJU Int* 2004;94(6):805–11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476513>.
314. Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long–term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2004;94(7):1003–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541117>.
315. 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>.
316. 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>.
317. Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *Journal of Urology* 2001;166(3):947–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490252>.
318. 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>.
319. 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>.
320. 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>.
321. 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>.
322. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12–year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173(5):1562–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>.
323. Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN. Disease–specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):810–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16309852>.
324. 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>.

325. 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>.
326. 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>.
327. 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>.
328. 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>.
329. 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>.
330. 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>.
331. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J, Kimming B. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlenther Onkol* 2006;182(3):135–41  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520907>.
332. 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>.
333. 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>.
334. 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>.
335. 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>.

336. 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>.
337. 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>.
338. 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>.
339. 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>.
340. 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>.
341. 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>.
342. 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>.
343. 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>.
344. 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>.
345. 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>.
346. 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>.
347. 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>.

348. Deger S, Taymoorian K, Boehmer D, Schink T, Roigas J, Wille AH, Budach V, Wernecke KD, Loening SA. Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: an intermediate analysis of a phase II trial. *Eur Urol* 2004;45(5):574–9  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082198>.
349. 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>.
350. 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>.
351. van Vulpen M, De Leeuw AA, Raaymakers BW, Van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ, Battermann JJ. Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results. *BJU Int* 2004;93(1):36–41  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678364>.
352. Lukka H, Waldron T, Chin J, Mayhew L, Warde P, Winkvist E, Rodrigues G, Shayegan B. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: a practice guideline. *Can Urol Assoc J* 2010;4(4):232–6  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20694096>.
353. Lukka H, Waldron T, Chin J, Mayhew L, Warde P, Winkvist 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>.
354. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-Intensity Focused Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2010; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864250>.
355. 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>.
356. 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>.
357. 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>.
358. 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>.
359. 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>.
360. 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>.
361. 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>.
362. 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>.
363. 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>.
364. 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>.
365. 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>.
366. 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>.
367. 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>.
368. 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>.
369. 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>.
370. 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>.
371. 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>.
372. 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>.
373. 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>.

374. 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>.
375. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Interventional procedures overview of cryotherapy as a primary treatment for prostate cancer. London: NICE; 2005.
376. 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>.
377. 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>.
378. 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>.
379. 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>.
380. 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>.
381. 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>.
382. 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>.
383. 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>.
384. 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>.
385. 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>.
386. 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>.

387. 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>.
388. 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>.
389. 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>.
390. 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>.
391. 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>.
392. 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>.
393. 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>.
394. 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>.
395. 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>.
396. 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>.
397. 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>.
398. 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>.
399. 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>.

400. 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>.
401. 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>.
402. 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>.
403. 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>.
404. 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>.
405. 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>.
406. 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>.
407. 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>.
408. 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>.
409. 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 cytoreduction 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>.
410. 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>.

411. 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>.
412. 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>.
413. 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>.
414. 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>.
415. 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>.
416. 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>.
417. 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>.
418. 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>.
419. Cheung R, Tucker SL, Dong L, Kuban D. Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1234–40 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873666>.
420. 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>.
421. 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>.
422. 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>.
423. 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>.
424. 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>.
425. 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>.
426. 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>.
427. 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>.
428. 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>.
429. 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>.
430. 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>.
431. 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>.
432. 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>.
433. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M, III. Identification of a high–risk clinically localized prostate cancer subgroup receiving maximum benefit from whole–pelvic irradiation. *Cancer J Sci Am* 1998;4(6):370–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9853136>.

434. 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>.
435. 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>.
436. 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>.
437. 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>.
438. 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>.
439. 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>.
440. 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>.
441. 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>.
442. 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>.
443. 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>.
444. 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>.
445. 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>.
446. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winkquist 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>.
447. 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>.
448. Johnstone PA, Assikis V, Goodman M, Ward KC, Riffenburgh RH, Master V. Lack of survival benefit of post-operative radiation therapy in prostate cancer patients with positive lymph nodes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(2):185–8  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211440>.
449. 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>.
450. 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>.
451. 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>.
452. 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>.
453. 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>.
454. 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>.
455. 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>.
456. 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>.



457. 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>.
458. 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>.
459. 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>.
460. 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>.
461. 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>.
462. 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>.
463. 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>.
464. 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>.
465. Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, de Prijck 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>.
466. 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>.
467. 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>.
468. 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>.
469. 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>.
470. 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>.
471. 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>.
472. 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>.
473. 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>.
474. 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>.
475. 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>.
476. 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>.
477. 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>.

478. 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>.
479. 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>.
480. 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>.
481. 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>.
482. 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>.
483. 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>.
484. 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>.
485. 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>.
486. Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003;7(33):iii, ix–iii,157  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609482>.
487. 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>.
488. 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.
489. 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>.
490. 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>.
491. 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>.
492. 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>.
493. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994;74(5):637–41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7827816>.
494. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2272–6, quiz <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126801>.
495. 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>.
496. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447–56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643663>.
497. Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, Varenhorst E, Lunglmayr G, Boccardo F, Holdaway IM, Haefliger JM, Jordaan JP. A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. The International Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1991;146(5):1321–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1834864>.
498. Ueno S, Namiki M, Fukagai T, Ehara H, Usami M, Akaza H. Efficacy of primary hormonal therapy for patients with localized and locally advanced prostate cancer: a retrospective multicenter study. *Int J Urol* 2006;13(12):1494–500 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118024>.
499. 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>.
500. 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>.
501. 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>.
502. 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>.
503. Jereczek-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>.
504. 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>.
505. 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>.
506. 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>.
507. 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>.
508. 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>.
509. Tenenholz TC, Shields C, Ramesh VR, Tercilla O, Hagan MP. Survival benefit for early hormone ablation in biochemically recurrent prostate cancer. *Urol Oncol* 2007;25(2):101–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349523>.
510. Schröder FH, Roobol MJ, Boeve ER, de Mutsert R, Zuijdgeest-van Leeuwen SD, Kersten I, Wildhagen MF, van Helvoort A. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in men with prostate cancer and rising PSA: effectiveness of a dietary supplement. *Eur Urol* 2005;48(6):922–30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16263208>.
511. Carmody J, Olendzki B, Reed G, Andersen V, Rosenzweig P. A dietary intervention for recurrent prostate cancer after definitive primary treatment: results of a randomized pilot trial. *Urology* 2008;72(6):1324–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400281>.
512. Grainger EM, Schwartz SJ, Wang S, Unlu NZ, Boileau TW, Ferketich AK, Monk JP, Gong MC, Bahnson RR, DeGross VL, Clinton SK. A combination of tomato and soy products for men with recurring prostate cancer and rising prostate specific antigen. *Nutr Cancer* 2008;60(2):145–54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444145>.
513. 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>.

514. 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>.
515. Tyrrell CJ, Iversen P, Tammela T, Anderson J, Bjork T, Kaisary AV, Morris T. Tolerability, efficacy and pharmacokinetics of bicalutamide 300 mg, 450 mg or 600 mg as monotherapy for patients with locally advanced or metastatic prostate cancer, compared with castration. *BJU Int* 2006;98(3):563-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16771791>.
516. 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>.
517. 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.
518. Climent MA, Piulats JM, Sanchez-Hernandez A, Arranz JA, Cassinello J, Garcia-Donas J, Gonzalez del AA, Leon-Mateos L, Mellado B, Mendez-Vidal MJ, Perez-Valderrama B. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83(3):341-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285697>, DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.01.002.
519. McKeage K. Docetaxel: a review of its use for the first-line treatment of advanced castration-resistant prostate cancer. *Drugs* 2012;72(11):1559-77 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818017>, DOI: 10.2165/11209660-000000000-00000.
520. Nachtnebel A, Ludwig Boltzmann Institut, Health Technology Assessment (LBI-HTA), HTA-Zentrum Bremen. Horizon Scanning in Oncology. Second-line chemotherapy with cabazitaxel (Jevtana) for the treatment of castration-resistant metastatic prostate cancer. 2011 [cited: 2011 Jun 16]. Available from: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/911/2/DSD\\_HSO\\_Nr.16.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/911/2/DSD_HSO_Nr.16.pdf)
521. Winqvist 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>.
522. 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.
523. 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.
524. 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.
525. 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.
526. 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.
527. 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>.
528. 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>.
529. 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.
530. 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.
531. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, Filleul B, Marcelis L, Honhon B, D'Hondt L, Dopchie C, Verschaeve V, Duck L, Verhoeven D, Jousten P, Bonny MA, Moxhon AM, Tombal B, Kerger J.

- Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5261–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794543>, DOI: 10.1200/JCO.2008.16.9524.
532. Nelson JB, Love W, Chin JL, Saad F, Schulman CC, Sleep DJ, Qian J, Steinberg J, Carducci M. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008;113(9):2478–87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18785254>.
533. 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.
534. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Jr., Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995–2005 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468>, DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
535. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, Provost N, Frohlich MW. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115(16):3670–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536890>.
536. 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. *N Engl J Med* 2010;363(5):411–22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862>, DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
537. 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>.
538. 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>.
539. Oudard S, Banu E, Beuzeboc P, Voog E, Dourthe LM, Hardy-Bessard AC, Linassier C, Scotte F, Banu A, Coscas Y, Guinet F, Poupon MF, Andrieu JM. Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3343–51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738542>.
540. Agarwal N, Sonpavde G, Sternberg CN. Novel molecular targets for the therapy of castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61(5):950–60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209376>, DOI: 10.1016/j.eururo.2011.12.028.



541. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA. Zoledronic acid : a review of its use in the management of bone metastases of malignancy. *Drugs* 2008;68(4):507–34  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318568>.
542. Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, Stewart F, Todd R, Mowatt G. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49(2):416–30  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906748>, DOI: 10.1016/j.ejca.2012.07.016.
543. 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>.
544. 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.
545. 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.
546. 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>.
547. 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>.
548. 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>.
549. 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.
550. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernas B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, O'Bryan-Tear CG, Thuresson M, Bolstad B, Bruland OS. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(1):20–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021204>, DOI: 10.1016/j.clgc.2012.07.002.
551. Saad F, Eastham J. Zoledronic Acid improves clinical outcomes when administered before onset of bone pain in patients with prostate cancer. *Urology* 2010;76(5):1175–81  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056263>.
552. 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>.
553. 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>.
554. 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>.
555. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parnes H, Figg WD, Dahut WL. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009;27(2):221–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19235596>.
556. Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA, Thomas C, Thuroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008;54(5):1066–72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602738>.
557. Di Lorenzo G, Autorino R, Ciardiello F, Raben D, Bianco C, Troiani T, Pizza C, De Laurentiis M, Pensabene M, D'Armiento M, Bianco AR, De PS. External beam radiotherapy in bone metastatic prostate cancer: impact on patients' pain relief and quality of life. *Oncol Rep* 2003;10(2):399–404 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12579279>.
558. 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>.
559. Manas A, Casas F, Ciria JP, Lopez C, Saez J, Palacios A, de las HM, Porto C, Sanchez E, Martin C, Esco R, Veiras C, Martinez JC, Marquez M, Ramos A, Calvo F, Fuertes J, Andreu FJ, Contreras J, Perez L, Romero J, Vayreda J, Victoria C. Randomised study of single dose (8 Gy vs. 6 Gy) of analgesic radiotherapy plus zoledronic acid in patients with bone metastases. *Clin Transl Oncol* 2008;10(5):281–7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490245>.
560. 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>.
561. 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>.
562. 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>.

563. 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>.
564. 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>.
565. AMGEN. XGEVA (Denosumab). Rote Hand Brief. 2012 [cited: 2013 Aug 01]. Available from:  
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120904.pdf>
566. AMGEN. Prolia (Denosumab). Rote Hand Brief. 2013 [cited: 2013 Aug 01]. Available from:  
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130220.pdf>
567. Novartis. Ergänzende Sicherheitsinformationen zu Berichten über Nierenfunktionsstörung und Nierenversagen unter Aclasta (Zoledronsäure, 5 mg Infusionslösung). Rote Hand Brief. 2010 [cited: 2013 Aug 01]. Available from:  
<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2010/20100312.pdf>
568. 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>.
569. 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>.
570. 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>.
571. 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>.
572. 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>.
573. 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>.
574. 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>.
575. 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>.
576. 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>.
577. 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>.

578. 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>.
579. Leitliniengruppe Hessen. Palliativversorgung. Hausärztliche Leitlinie. Leitliniengruppe Hessen; 2009.
580. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE, Jr., Cross JT, Jr., Owens DK, Dallas P, Dolan NC, Forcica MA, Halasyamani L, Hopkins RH, Jr., Shekelle P. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148(2):141–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195338>.
581. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung. München: Zuckschwerdt; 2008.
582. 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>.
583. 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>.
584. 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>.
585. 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>.
586. 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>.
587. Hoffmann W, Liedke 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>.
588. 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. *Neurourolog Urodyn* 2007;26(7):985–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487874>.