

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

Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011

**Leitlinie (Langversion)**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen und Einführung.....</b>	<b>5</b>
1.1. Informationen zu dieser Leitlinie .....	5
1.1.1. Herausgeber .....	5
1.1.2. Besonderer Hinweis.....	6
1.1.3. Autoren dieser Leitlinie .....	7
1.1.4. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	9
1.2. Einführung.....	10
1.2.1. Geltungsbereich und Zweck .....	10
1.3. Grundlagen der Methodik .....	11
1.3.1. Unabhängigkeit und Mandat .....	11
1.3.2. Schema der Evidengraduierung nach SIGN: .....	12
1.3.3. Empfehlungen und deren Graduierung .....	12
1.3.4. Statements.....	13
1.4. Themen der Aktualisierung 2011.....	13
<b>2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung.....</b>	<b>17</b>
2.1. Epidemiologie.....	17
2.2. Risikofaktoren .....	18
2.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms .....	18
2.2.2. Testosteronsubstitution .....	20
2.3. Prävention und Ernährung .....	23
<b>3. Früherkennung und Biopsie.....</b>	<b>26</b>
3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening .....	26
3.2. Stanzbiopsie der Prostata .....	36
<b>4. Diagnostik und Stadieneinteilung .....</b>	<b>40</b>
4.1. Primärdiagnose.....	40
4.2. Staging .....	47
4.3. Pathomorphologische Untersuchungen.....	55
4.3.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom.....	56
4.3.2. Allgemeine Grundsätze .....	57
4.3.3. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate .....	61

4.3.4.	Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben .....	68
<b>5.</b>	<b>Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms .....</b>	<b>69</b>
5.1.	Therapieplanung und Aufklärung .....	69
5.2.	Active Surveillance .....	75
5.2.1.	Allgemeines .....	77
5.2.2.	Zur klinischen Bedeutung der Diagnose Prostatakarzinom .....	77
5.2.3.	Active Surveillance in Abgrenzung zu Watchful Waiting .....	78
5.2.4.	Welche Empfehlungen leiten sich aus den Studienergebnissen ab? .....	81
5.3.	Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms .....	85
5.3.1.	Radikale Prostatektomie.....	85
5.3.2.	Perkutane Strahlentherapie .....	90
5.3.3.	Brachytherapie .....	97
5.3.4.	Lymphadenektomie.....	105
5.3.5.	Andere interventionelle Verfahren.....	107
5.4.	Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.....	112
5.4.1.	Radikale Prostatektomie.....	112
5.4.2.	Primäre perkutane Strahlentherapie .....	117
5.4.3.	HDR-Brachytherapie .....	123
5.4.4.	Lymphadenektomie.....	124
5.4.5.	Andere interventionelle Verfahren.....	125
5.4.6.	Adjuvante perkutane Strahlentherapie .....	128
5.5.	Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms.....	134
5.6.	Neoadjuvante und adjuvante hormonablativ Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms .....	140
5.7.	Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting .....	144
<b>6.</b>	<b>Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms .....</b>	<b>149</b>
6.1.	Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs .....	149
6.2.	Therapie des PSA-Rezidivs .....	152
6.2.1.	Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie .....	153
6.2.2.	Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie.....	154
6.2.3.	Hormonablativ Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression.....	160
6.3.	Hormonablativ Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms.....	161
6.4.	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.....	166

6.4.1.	Erstlinientherapie asymptotische Patienten .....	168
6.4.2.	Erstlinientherapie symptomatische Patienten .....	171
6.4.3.	Zweitlinientherapie .....	173
6.5.	Therapie von Knochenmetastasen .....	176
6.5.1.	Prävention und Therapie von Knochenmetastasen .....	176
6.6.	Therapie der tumorbedingten Harnstauung .....	183
6.7.	Supportiv- und Palliativtherapie.....	187
6.7.1.	Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen .....	187
6.7.2.	Palliativtherapie .....	195
<b>7.</b>	<b>Rehabilitation und Nachsorge.....</b>	<b>199</b>
7.1.	Rehabilitation nach kurativer Therapie.....	199
7.2.	Nachsorge und Verlaufskontrollen.....	205
7.2.1.	Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie .....	205
7.2.2.	Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom .....	207
7.2.3.	Follow-up unter hormonablativer Therapie.....	208
<b>8.</b>	<b>Psychoziale Aspekte und Lebensqualität .....</b>	<b>211</b>
8.1.1.	Aufklärung und Beratung .....	211
8.1.2.	Psychoziale Unterstützung .....	212
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>219</b>
<b>10.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>219</b>
<b>11.</b>	<b>Anhänge .....</b>	<b>220</b>
11.1.	Schlüsselfragen und Autorengruppen .....	220
11.2.	Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung 2011 .....	224
11.3.	Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung .....	233
<b>12.</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>236</b>

# **1. Informationen und Einführung**

## **1.1. Informationen zu dieser Leitlinie**

### **1.1.1. Herausgeber**

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

#### **1.1.1.1. Federführende Fachgesellschaft (en)**

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

#### **1.1.1.2. Kontakt**

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

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

## 1.1.2. Besonderer Hinweis

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

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

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

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

### 1.1.3. Autoren dieser Leitlinie

#### Autoren-Steuergruppe der Leitlinienentwicklung

Manfred Wirth (Vorsitzender), Lothar Weißbach (stellvertretender Vorsitzender), Rolf Ackermann (bis 2009), Winfried Alberti (bis 2009), Clemens Albrecht, Bernt Göckel-Beining, Michael Fröhner, Wolfgang Hinkelbein, Kurt Miller, Herbert Rübben, Michael Stöckle (seit Aktualisierung 2011), Frederik Wenz (seit Aktualisierung 2011), Thomas Wiegel, Johannes Wolff, Bernhard Wörmann

#### Beteiligte Autoren und Mitglieder der Leitliniengruppe

Eine Übersicht der themenbezogenen Autorengruppen befindet sich im Anhang 11.1

Name	Organisation	ab	bis (falls ausgeschieden)
Ackermann, Prof. Dr. med. Rolf	DGU	2006	2009
Alberti, Prof. Dr. med. Winfried	DEGRO	2006	2009
Albrecht, Dr. med. Clemens	DEGRO/ BDVST	2006	
Beyersdorff, PD Dr. med. Dirk	DRG	2006	2009
Blana, PD Dr. med. Andreas	DGU	2011	
Böhmer, Dr. med. Dirk	DEGRO	2006	
Börgermann, Dr. med. Christof	DGU	2006	
Borchers, Dr. med. Holger	DGU	2006	2009
Burchardt, PD Dr. med. Martin	DGU	2006	
Deger, Prof. Dr. med. Serdar	DGU	2006	2009
Doehn, PD Dr. med. Christian	DGU	2006	
Ebermayer, Dr. med. Johann	DGU	2006	2009
Ebert, Prof. Dr. med. Thomas	DGU	2006	2009
Enders, Paul Dipl. Ing.	BPS	2006	
Fichtner, Prof. Dr. med. Jan	DGU	2006	2009
Fiebrandt, Hanns-Jörg	BPS	2006	
Fornara, Prof. Dr. med. Paolo	DGU	2006	
Fröhner, PD Dr. med. Michael	DGU	2006	
Galalae, PD Dr. med. Razvan-Mircea	DEGRO	2006	2009
Göckel-Beining, Dr. med. Bernt	BDU	2006	
Goldner, Dr. med. Gregor	DGU	2006	2009
Graefen, Prof. Dr. med. Markus	DGU	2006	
Grimm, PD Dr. med. Marc-Oliver	DGU	2006	
Grün, Dr. med. Arne	DEGRO	2006	2009
Hampel, PD Dr. med. Christian	DGU	2006	2009
Hakenberg, Prof. Dr. med. Oliver	DGU	2006	
Hammerer, Prof. Dr. med. Peter	DGU	2006	2009
Hautmann, Prof. Dr. med. Richard	DGU	2006	2009
Heidenreich, Prof. Dr. med. Axel	DGU	2006	
Henkel, Dr. med. Thomas-Oliver	DGU	2006	
Hinkelbein, Prof. Dr. med. Wolfgang	DEGRO	2006	
Höcht, Prof. Dr. med. Stefan	DEGRO	2006	
Hölscher, Dr. med. Tobias	DEGRO	2006	
Jakse, Prof. Dr. med. Gerhard	DGU	2006	2009
Jocham, Prof. Dr. med. Dieter	DGU	2006	2009

Name	Organisation	ab	bis (falls ausgeschieden)
Jünemann, Prof. Dr. med. Klaus-Peter	DGU	2006	2009
Kahl, Dr. med. Philip	DGP	2006	2009
Kaufmann, Dr. med. Sascha	DGU	2006	2009
Küfer, PD Dr. med. Rainer	DGU	2006	2009
Krause, Prof. Dr. med.	DGN	2011	
Lein, Prof. Dr. med. Michael	DGU	2011	
Loertzer, PD Dr. med. Hagen	DGU	2006	
Luboldt, PD Dr. med. Hans-Joachim	DGU	2006	
Lümmen, Prof. Dr. med. Gerd	DGU	2006	
Machtens, Dr. med. Stefan	DGU	2006	
Martin, Dr. med. Thomas	DEGRO	2006	
Miller, Prof. Dr. med. Kurt	DGU	2006	
Moser, Dr. med. Lutz	DEGRO	2006	
Mueller-Lisse MBA, PD Dr. med. Ullrich G.	DRG	2006	
Otto, Prof. Dr. med. Ullrich	DGU	2006	
Palmedo, Prof. Dr. med. Holger	DGN	2006	
Pummer, Univ.- Prof. Dr. med. Karl	DGU	2006	
Rohde, Dr. med. Volker	DGU	2006	
Rübben, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herbert	DGU	2006	
Schmitz-Dräger, Prof. Dr. med. Bernd	DGU	2006	
Steuber, PD Dr. Thomas	DGU	2006	2009
Schostak, PD Dr. med. Martin	DGU	2006	
Schrader, Prof. Dr. med. Mark	DGU	2006	
Schulz, Prof. Dr. rer.nat. Wolfgang Arthur	DGU	2006	2009
Sedlmayer, Prim. Univ. - Prof. Dr. Felix	DEGRO	2006	
Semjonow, Prof. Dr. med. Axel	DGU	2006	
Stöckle, Prof. Dr. med. Michael	DGU	2011	
Tedsen, Dr. med. Sönke	DGU	2006	2009
Thomas, Dr. med. Christian	DGU	2006	2009
Thüroff, Prof. Dr. med. Joachim W.	DGU	2006	2009
Vögeli, Prof. Dr. med. Thomas-Alexander	DGU	2011	
Volkmer, Dr. med. Jens-Peter	DGU	2006	2009
Wagner, Dr. Sigrid	DGU	2006	2009
Walden, Dr. med. Oliver	DGU	2006	2009
Weißbach, Prof. Dr. med. Lothar	DGU	2006	
Wenz, Prof. Dr. med. Frederik	DEGRO	2006	
Wernert, Prof. Dr. med. Nicolas	DGP	2006	
Wetterauer, Prof. Dr. med. Ulrich	DGU	2006	2009
Wiegel, Prof. Dr. med. Thomas	DEGRO	2006	
Wirth, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred P.	DGU	2006	
Wörmann, Prof. Dr. Bernhardt	DGHO	2006	
Wolff, Prof. Dr. med. Johannes M.	DGU	2006	
Zacharias, Dipl. Ing., Jens-Peter	BPS	2006	

### Beteiligte Organisationen

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

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

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin ÄZQ, Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, 1. Auflage: (Christoph Röllig, Monika Nothacker, Marga Cox, Susanne Weinbrenner, Günter Ollenschläger); 2. Auflage: (Monika Nothacker, Thomas Langer, Susanne Weinbrenner, Günter Ollenschläger)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (Ina Kopp)

Leitlinienprogramm Onkologie, OL (Markus Follmann)

#### **Beteiligte externe Experten:**

1. Auflage (2006-2009):

- Behre, Prof. Dr. med. Hermann M.; Kapitel 2.2.2. Testosteronsubstitution
- Koller, Prof. Dr. med. Michael; Kapitel 8.1.2. Psychosoziale Unterstützung

2. Auflage (2011):

- Dubben, Hans-Herrmann, PD Dr. rer. nat.; Kapitel 3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening

### **1.1.4. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie**

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

Gesundheitssystemen ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen oder Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organisationszentren.

## **1.2. Einführung**

### **1.2.1. Geltungsbereich und Zweck**

#### **1.2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung**

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

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

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

Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie bieten.

Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Prostatakarzinom gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

Die Fragen, zu denen in dieser Leitlinie insbesondere Stellung genommen wird, sind im Anhang 11.1 aufgeführt.

#### **1.2.1.2. Adressaten und Gültigkeitsdauer der Leitlinie**

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

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

Kommentare und Änderungsvorschläge bitte an folgende Adresse:

ÄZQ – Redaktion, TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin, Tel.: 030-4005-2500 – Fax: 030-4005-2555, E-Mail: [info@azq.de](mailto:info@azq.de)

## 1.3. Grundlagen der Methodik

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

Beteiligte Mitarbeiter 1. Auflage (2006-2009): Dr. med. Christoph Röllig MSc, Dr. med. Monika Nothacker MPH, Dipl. -Soz. Wiss. Thomas Langer, Dr. med. Monika Lelgemann MSc, Dr. med. Christina Niederstadt MPH, Dana Rütters (Informationswissenschaftlerin), Dr. med. Achim Wöckel, Dr. med. Susanne Weinbrenner MPH, Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger.

Beteiligte Mitarbeiter 2. Auflage (2011): Dr. med. Monika Nothacker MPH, Dipl. -Soz. Wiss. Thomas Langer, Dana Rütters (Informationswissenschaftlerin), Dr. med. Susanne Weinbrenner MPH, Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger.

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

### 1.3.1. Unabhängigkeit und Mandat

Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben. Diese sind im Methodenreport zu dieser Leitlinie einsehbar. Ein Ausschluss von Experten wurde nicht vorgenommen, da durch die Transparenz eventuell bestehender Interessenverbindungen und die methodische Vorgehensweise eine inhaltliche Einflussnahme durch Einzelpersonen vermieden werden konnte. Das Mandat für die Vertretung der Fachgesellschaften, medizinisch-wissenschaftlichen Organisationen und nichtwissenschaftlichen Organisationen wurde schriftlich eingeholt.

### 1.3.2. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:

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

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

### 1.3.3. Empfehlungen und deren Graduierung

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

Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt.

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

### 1.3.4. Statements

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

## 1.4. Themen der Aktualisierung 2011

Zu den nachfolgenden Themenkomplexen wurde 2011 aktuelle Literatur gesichtet und Empfehlungen oder Statements modifiziert, neu erstellt oder gestrichen. Die Hintergrundtexte wurden ebenfalls aktualisiert. Eine Übersicht der Änderungen der Empfehlungen/Statements im Vergleich zu 2009 befindet sich im Anhang 11.2.

Themenkomplex	Schlüsselfragen
<b>Risikofaktoren/ Prävention/ Früherkennung</b>	Stellenwert der Früherkennung/Screening: Ist PCa-Screening sinnvoll?
<b>Diagnostik/ Stadieneinteilung</b>	Diagnostik, Stadieneinteilung, Befundbewertung: Stadieneinteilung, Ausbreitungsdiagnostik.
<b>lokal begrenzt PCa</b>	Stellenwert der Active Surveillance.
	Stellenwert der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit hohem Risikoprofil
	Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie: Wirksamkeit der Dosisescalation, Wirksamkeit der Protonentherapie
	Stellenwert der LDR-Brachytherapie/Seedbehandlung bei Patienten mit mittlerem/hohem Risikoprofil.
	Stellenwert der HIFU-Therapie: Für welche Patienten ist die HIFU-Therapie geeignet?
<b>lokal fort- geschrittenes PCa</b>	Stellenwert der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa
	Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa? Wirksamkeit der Dosisescalation?

Themenkomplex	Schlüsselfragen
	Stellenwert der HIFU-Therapie: Für welche Patienten ist die HIFU-Therapie geeignet?
rezidiertes oder metastasiertes PCa	Behandlung des metastasierten PCa: Therapie der symptomatischen/asymptomatischen Knochenmetastasen.
	Therapie des kastrationsresistenten PCa:

In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie im Vergleich zur 1. Auflage modifiziert oder neu erstellt wurden. Folgende Kategorien der Kennzeichnung werden verwendet:

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

## Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ACP	American College of Physicians
AD	Androgendeprivation
AHB	Anschlussheilbehandlung
AP	Anteroposterior
AS	Active Surveillance (Aktive Überwachung)
AS	Androgen Suppression
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BMV	Bundesmantelverträge
CAB	Complete Androgen Blockade (Androgenblockade)
CI	Confidence Intervall
COMB	Combined Seeds and External Beam Radiotherapy
CT	Computertomographie
DES	Diethylstilbestrol
DRU	Digital-Rektale Untersuchung
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ePLND	Extended Pelvic Lymph Node Dissection
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Neurohormons Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis
HDR	High-Dose-Rate
HIFU	Hochintensive Fokussierte Ultraschall
HR	Hazard Ratio
HT	hormonablativ Therapie
ICI	Intrakavernöse Injektionen
IGeL	Individuelle Gesundheits-Leistungen
IGF	Insulin-like Growth Factors (deutsch Insulinähnliche Wachstumsfaktoren)
KHK	Koronare Herzkrankheit

KI	Konfidenzintervall
LDR	Low-Dose-Rate
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LND	Lymphnode dissektion
LoE	Level of Evidence
MRT	Magnetresonanztomographie
NNT	Number Needed to Treat
NW	Nebenwirkungen
OL	Onkologisches Leitlinienprogramm
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PCa	Prostatakarzinom
PCTCG	Prostate Cancer Trialists Collaborative Group
PET	Positronenemissionstomographie
PIN	Prostatische Intraepitheliale Neoplasie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RCT	Randomized Controlled Trial
RPE	Radikale Prostatektomie
RT	Strahlentherapie, Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SRT	Salvagestrahlentherapie
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TTP	Time To Progression
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UTI	Urinary Tract Infections
V. a.	Verdacht auf
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urology Research Group
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WW	Watchful Waiting

## 2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung

### 2.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes in der BRD. Jährlich erkranken etwa 58.000 Männer in Deutschland neu an diesem Tumor [1]. Angaben zur Prävalenz, die auf Autopsiebefunden basieren, liegen für Deutschland nicht vor. Aus internationalen Studien lassen sich für die Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren Prävalenzen zwischen 70/100.000 (US-afroamerikanische Männer) und 14/100.000 (griechische Männer) ableiten.

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

Bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen bei Männern steht das Prostatakarzinom mit 10,1 % in Deutschland an dritter Stelle, bei der Betrachtung aller Todesursachen an siebter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren [1]. In Deutschland sterben pro Jahr etwa 12.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Bis zum Jahr 2050 wird der Anteil der über 60-jährigen in der Bevölkerung voraussichtlich auf ca. 28 Millionen Männer anwachsen (37 %) und damit doppelt so hoch sein wie heute [1; 3]. Im gleichen Umfang ist eine Zunahme der Prostatakreberkrankungen zu erwarten. Dieser demographischen Entwicklung müssen Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms Rechnung tragen.

Insbesondere steigt der Anteil früher Stadien. Diese Stadienverschiebung wird auf die Bestimmung des Tumormarkers PSA (Prostata-spezifisches Antigen) zurückgeführt. Insgesamt tragen ca. 40 % der männlichen Bevölkerung in den westlichen Industrieländern das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln, aber nur etwa 10 % werden symptomatisch und nur 3 % versterben daran [4]. Die weitaus häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern sind die kardiovaskulären Erkrankungen [1]. Der Unterschied zwischen der Inzidenz und der Mortalität des PCa nimmt derzeit weiter zu. Vermutlich ist die durchschnittliche Lebenserwartung von Männern, die an einem Prostatakarzinom versterben, höher als die Lebenserwartung von Männern, die an anderen Ursachen versterben. Der Einfluss anderer Erkrankungen (Komorbidität) auf das Überleben ist bei allen Altersgruppen anteilmäßig größer als der des PCa selbst [5].

## 2.2. Risikofaktoren

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

2.2	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Männer, deren Brüder und/oder Väter an einem Prostatakarzinom erkrankt sind/waren, sollen auf das über zweifach erhöhte Risiko, ein Prostatakarzinom im Laufe ihres Lebens zu entwickeln, aufmerksam gemacht werden	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [6-8]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

### Hintergrundinformationen

*B. Schmitz-Dräger, H.-J. Fiebrandt, G. Lümmen*

#### 2.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms Zu Empfehlung 2.1

Die Grundlage dieser Empfehlung bilden epidemiologische Daten aus Krebsregistern, die eine stark altersabhängige Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigen. Laut Angaben des *Gemeinsamen Krebsregisters* liegen die Inzidenzen dieses Tumors in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen bei 1/100.000, während der Gipfel der Inzidenz in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen mit 1/1.733 erreicht wird [9]. Laut Datenbank des National Cancer Institutes der USA „Surveillance Epidemiology and End Results“ (SEER) liegt die Inzidenz in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen bei nahezu 0, bei den 35- bis 39-Jährigen bei 0,7/100.000 Männer und in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen dagegen bei 905/100.000 [10].

Zur autopsiegestützten Prävalenz des Prostatakarzinoms liegen keine Daten aus Deutschland vor. Für die USA zeigt sich im Vergleich zur nur Diagnose-basierten SEER-Datenbank eine höhere Prävalenz. Diese steigt von 8/100.000 bei 20-30jährigen weißen Männern bis zu 83/100.000 bei 71-80-Jährigen. Für Griechenland zeigten sich bei Autopsien erst bei 41- bis 50-Jährigen Prostatakarzinome (3/100.000), die Prävalenz bei 71-80-Jährigen liegt dort bei 31/100.000 [2].

### Zu Empfehlung 2.2

Die Assoziation zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, ist an Hand zweier Metaanalysen [6; 7] hinreichend belegt. Dabei liegt das relative Risiko bei 2,5- bis 4,3 % für jeglichen erstgradigen Verwandten.

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

### Weitere mögliche Risikofaktoren

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

- **Ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren**

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigt global betrachtet ein signifikantes Ost-West-Gefälle zugunsten des asiatischen Raumes und innerhalb Europas auch ein Nord-Süd-Gefälle zugunsten südeuropäischer Länder (siehe 2.1 Epidemiologie). Dieses wird mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten in den Ländern sowie sozioökonomischen Faktoren in Verbindung gebracht [11-13].

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

- **Lokale entzündliche Prozesse**

In der zurzeit gängigen Theorie der Pathogenese des Prostatakarzinoms wird eine nichtandrogen-sensitive von einer androgen-sensitiven Phase bei der Entstehung unterschieden. In der ersten, nichtandrogen-sensitiven Phase werden bestimmte Mutationen sowie O<sub>2</sub>-Radikale und Karzinogene für die Entstehung einer proliferativen inflammatorischen Atrophie verantwortlich gemacht. Ein wesentlicher Faktor hierbei sind chronische Entzündungsreaktionen. Zusätzliche epigenetische Inaktivierungen von bestimmten Genen führen dann zu einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie. Ab diesem Schritt wird die Entwicklung des Prostatakarzinoms als androgen-sensitiv bezeichnet [17]. Diese Theorie stützt die Hypothese, nach der sexuell übertragbare Erkrankungen und das Krankheitsbild einer Prostatitis mit dem erhöhten Risiko der Prostatakarzinomentstehung ursächlich verknüpft sind. Wenn bei einem Gesunden das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms als 1 angenommen wird, beträgt das Quotenverhältnis für jegliche Geschlechtskrankheit im Hinblick auf die Assoziation mit einem Prostatakarzinom 1,48 und bei Vorliegen einer Prostatitis 1,6 [18; 19].

- **Vasektomie**

Die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Korrelation zwischen Vasektomie und Prostatakarzinom sind inkonsistent und nicht ausreichend, um eine hinreichend

positive Korrelation festzustellen. Die Autoren weisen selbst auf einen möglichen Bias der sehr heterogenen Studien hin [20].

- **Diabetes mellitus**

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

- **Adipositas**

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

### 2.2.2. Testosteronsubstitution

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

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

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

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

### Hintergrundinformation

*R. Ackermann, H. M. Behre, M. Nieschlag, J.-P. Volkmer, U. Wetterauer*

#### Zu Empfehlung 2.3

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

#### Zu Empfehlung 2.4

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

In diesem Zusammenhang können auch die klinischen Studien zur hormonellen männlichen Kontrazeption herangezogen werden, die auf der Gabe von Testosteron allein oder in Kombination mit einem Gestagen beruhen und an denen bisher etwa 3.000 Freiwillige in verschiedenen Zentren teilgenommen haben. Allerdings handelt es sich entsprechend der Zielgruppe immer um Männer unter 50 Jahren. Dennoch ist festzuhalten, dass diese Testosteronbehandlungen, die in der Dosierung auf Werte

leicht über den für die Substitution hypogonadaler Patienten verwandter Konzentrationen liegen, nicht zu pathologischen Befunden im Hinblick auf die Prostata geführt haben (Übersichten bei [35; 36]).

### **Zu Empfehlung 2.5**

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

### **Zu Empfehlung 2.6**

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

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

Eine andere Studie berichtet über acht Patienten, die wegen Hypophyseninsuffizienz Testosteron erhielten und unter dieser Therapie ein PCa entwickelten [39]. Ein weiterer Fall wird von Halland et al. (2005) [40] berichtet. Zwei weitere Arbeiten berichten über die Entwicklung eines PCa beim Klinefeltersyndrom [41; 42]. Bei der Häufigkeit dieses Syndroms, das meist einer Testosteronsubstitution bedarf, deuten diese beiden Beobachtungen eher auf die Seltenheit eines PCa bei Patienten mit Klinefeltersyndrom hin. Dieser Schluss wird auch durch große epidemiologische Studien belegt, die zeigen, dass bei Patienten mit Klinefeltersyndrom generell eine erhöhte Morbidität und Mortalität besteht, wobei das PCa nicht häufiger ist als bei den Kontrollpopulationen [43; 44].

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

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

## 2.3. Prävention und Ernährung

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

2.8	Statement	2009
Level of Evidence <b>4</b>	Die Einnahme von 5-Alpha-Reduktasehemmern reduziert die Häufigkeit des Nachweises von Prostatakarzinomen und Präneoplasien (High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN)). Allerdings existieren keine Hinweise zur Auswirkung auf tumorspezifische Mortalität oder Gesamtmortalität. Der PSA-Wert wird durch 5-Alpha-Reduktasehemmer abgesenkt. In Deutschland sind 5-Alpha-Reduktasehemmer zur Prävention des Prostatakarzinoms nicht zugelassen.	
	Literatur: [45-48]	
	Gesamtabstimmung: 86 %	

### Hintergrundinformationen

*B. Schmitz-Dräger, H.-J. Fiebrandt, G. Lümmen*

#### Zu Empfehlung 2.7

Die Autoren dieser Leitlinie wissen um das Bedürfnis von Männern nach Informationen über mögliche Präventionsstrategien im Hinblick auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms und haben daher die o. g. Empfehlung formuliert. Sie orientiert sich an den Empfehlungen der Leitlinie der amerikanischen Krebsgesellschaft (ACS) „Nutrition and physical activity guidelines for cancer prevention“ [49]. Die Empfehlungen zielen auf eine allgemeine Krebsprävention ab, lassen sich aber auch auf Aspekte der Prävention anderer Erkrankungen, z. B. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen übertragen. Denn obgleich Risikofaktoren für das Prostatakarzinom (s. o.) oder andere Tumoren existieren, ist das individuelle Risiko des Einzelnen nicht bestimmbar. Es erscheint daher nicht sinnvoll, spezielle Ernährungshinweise zur Prävention eines Prostatakarzinoms zu geben und damit andere gefährliche Erkrankungen unberücksichtigt zu lassen. Dies gilt sowohl für andere Malignome als auch für die weiterhin statistisch an erster Stelle zu nennende Morbidität und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die eher allgemein gültigen Empfehlungen tragen außerdem der Tatsache Rechnung, dass Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamin E oder Selen nicht zur Prävention empfohlen werden können, da in randomisiert-kontrollierten Studien weder die

Einnahme von Vitamin E noch die Einnahme von Selen oder die Kombination beider Substanzen zu einer statistisch nachweisbaren Senkung des Auftretens eines PCa führte [50]. Hinzu kommt, dass bei jeglicher präventiven Intervention besondere Vorsicht geboten ist, da es sich um gesunde und beschwerdefreie Männer handelt.

Die vier Hauptempfehlungen der amerikanischen Leitlinie lauten:

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

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

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

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

Mindestens 30 Minuten mäßige bis starke körperliche Betätigung neben den normalen täglichen Tätigkeiten an mindestens fünf Tagen in der Woche werden für Erwachsene empfohlen. 45-60 Minuten sind wünschenswert.

Unter mäßiger körperlicher Aktivität wird eine Anstrengung verstanden, wie sie beim schnellen Gehen entsteht (z. B. Tanzen, locker Fahrradfahren, Golfen, Volleyballspielen, Rasenmähen, Gartenarbeit). Starke körperliche Betätigung erfordert den Einsatz größerer Muskelgruppen, verursacht eine Beschleunigung von Puls und Atmung und ein vermehrtes Schwitzen (z. B. Joggen oder Laufen, Aerobic, Schwimmen, schnelles Fahrradfahren, Fußballspielen, Squash, Langlauf, Schreineren, Umgraben). Eine Erhöhung der Alltagsaktivität (Treppen steigen anstatt Fahrstuhl fahren, gehen oder Rad fahren anstatt Autofahren etc.) ist dabei dem Sport gleichwertig.

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

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

#### **Zu d: Reduzieren Sie Ihren Alkoholkonsum**

Männer sollten nicht mehr als zwei alkoholische Drinks pro Tag zu sich nehmen. Einem Drink (12 g Alkohol) entspricht 0,33 Liter 5 %-iges Bier, 0,04 Liter (4 cl)

40 %-iger Schnaps, 0,14 Liter (14 cl) 12 %-iger Wein oder Sekt, 0,07 Liter (7 cl) 20 %-iger Likör/Aperitif.

### **Zu Statement 2.8**

Auf der Grundlage experimenteller und klinischer Beobachtungen wurde 1993 der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) initiiert [45]. Dabei wurde der präventive Effekt des 5-Alpha-Reduktasehemmers Typ-II, Finasterid, in einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie untersucht. Randomisiert wurden 18.882 gesunde Männer über 55 Jahre mit negativem Tastbefund und einem PSA-Wert unter 3,0 ng/ml in einen Kontrollarm mit Placebo oder einen Behandlungsarm mit 5 mg Finasterid. Die Studiendauer betrug sieben Jahre. Bei PSA-Anstieg, auffälligem Tastbefund und am Ende der Studie erfolgte eine Prostatabiopsie.

Zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs fanden sich in der Finasteridgruppe 24,1 % weniger Prostatakarzinome ( $p < 0.0001$ ) und auch statistisch signifikant weniger Präkanzerosen (High-Grade PIN) [46]. Bezogen auf den Gleason-Score der Karzinome fanden sich im Interventionsarm statistisch signifikant mehr Tumore mit einem Gleason-Score von 7-10. Nach Adjustierung für Alter, Rasse, Familienanamnese und PSA-Wert zeigte sich im Hinblick auf den Nachweis von Karzinomen eines Gleason-Score von 7-10 ein relatives Risiko von 1,28 zu Ungunsten der Interventionsgruppe mit Finasterid ( $p=0.005$ ). Nachuntersuchungen in den folgenden Jahren weisen darauf hin, dass die beobachtete Differenz auf das unter Finasterid verminderte Prostatavolumen zurückzuführen ist und hierdurch die Treffsicherheit der Biopsie beeinflusst wird. Bei Vergleich des Operationspräparats war der Unterschied im Nachweis von Karzinomen eines hohen Gleason-Scores nicht mehr statistisch signifikant (u. a. Lucia et al. 2007 [51]). Bei den vorliegenden Analysen handelt es sich um retrospektive Auswertungen.

Finasterid ist die erste Substanz, für die eine präventive Wirkung beim Prostatakarzinom bewiesen ist [47; 48; 52]. In einer weiteren, ähnlich konzipierten, prospektiv randomisierten Doppelblindstudie wurden 8.231 Patienten mit V. a. Prostatakarzinom nach einer negativen Stanzbiopsie über vier Jahre mit dem 5-Alpha-Reduktase- Typ-I- und II-Hemmer Dutasterid (REDUCE) behandelt. Erste Mitteilungen [53] sprechen dafür, dass die Ergebnisse mit denen aus PCPT weitgehend übereinstimmen. In Abwägung von Nutzen und Risiken ist auch hier für eine mögliche präventive Gabe zu bedenken, dass es sich bei den potenziellen Anwendern um gesunde und beschwerdefreie Männer handelt. 5-Alpha-Reduktasehemmer sind bislang nicht zur Prävention des Prostatakarzinoms zugelassen.

## 3. Früherkennung und Biopsie

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

3.1	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence <b>1++</b>	<p>Der Anteil von nachgewiesenen Prostatakarzinomen ist signifikant höher in Screeninggruppen verglichen mit Beobachtungsgruppen.</p> <p>Durch das Screening werden auch zahlreiche Karzinome entdeckt, die keiner Behandlung bedürfen.</p> <p>Die prostatakarzinomspezifische Mortalität wird durch das Screening entweder gesenkt oder nicht signifikant beeinflusst.</p> <p>Ein Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht nachgewiesen.</p>	
	Literatur: [54-59]	
	Gesamtabstimmung: 80 %	

3.2	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Männer, die mindestens 40 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden.</p> <p>Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, gegebenenfalls über erforderliche weitere Maßnahmen wie die Biopsie der Prostata sowie die Behandlungsoptionen und deren Risiken.</p>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [60]	
	Gesamtabstimmung: 82 %	

3.3	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll die Bestimmung des PSA und eine digitale-rektale Untersuchung als Untersuchungsmethoden empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2+</b> für DRU und PSA als Testverfahren	Literatur: [61-66]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

3.4	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence <b>2-3</b>	Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung nicht geeignet.	
	Literatur: [61-66] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

3.5	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im Rahmen der Früherkennung sollen nur quantitative PSA-Testverfahren angewandt werden. Die ermittelten Messwerte sollen unter Nennung des benutzten PSA-Messverfahrens und seiner Kalibrierung interpretiert werden. Es sollen nur PSA-Messverfahren verwendet werden, für die Referenzbereiche individuell definiert wurden. Teststreifen sollen nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

3.6	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

3.7	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Ein PSA-Wert von < 2 ng/ml sollte in einem Intervall von 2 Jahren oder individuell in einem längeren Intervall kontrolliert werden. Bei darüberliegenden Werten (> 2 ng/ml) sollte ein Untersuchungsintervall von einem Jahr oder individuell auch kürzer eingehalten werden.	
Level of Evidence <b>2+, 4</b>	Literatur: Grenzwert (2+): [60; 67; 68] Zeitabstände (4): [60], Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

3.8	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. kontrollierter PSA-Wert von <math>\geq 4</math> ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;</li> <li>2. karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalen-rektalen Untersuchung;</li> <li>3. auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)</li> </ol>	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [61] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 83 %	

### Hintergrundinformationen

*H. Rübber, C. Börgermann, H.-J. Fiebrandt P. Fornara, H. Loertzer, H.-J. Luboldt, W. A. Schulz, A. Semjonow, M. Stöckle, L. Weißbach*

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur im organbegrenzten Stadium möglich. Das Prostatakarzinom hat unbehandelt meist einen langsamen „natürlichen“ Verlauf, so dass nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10-15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren. Ziel der Früherkennung ist es, organbegrenzte aggressive Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer mutmaßlichen Mindestlebenserwartung von mindestens 10 Jahren zu erkennen. Da der weitaus größte Teil der Patienten mit Prostatakarzinom an einer anderen Ursache verstirbt, ist eine signifikante Senkung der allgemeinen Mortalität aufgrund eines Screenings bzw. einer Früherkennungsuntersuchung auf Prostatakrebs auch bei ggf. erfolgreicher Senkung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität nicht zu erwarten. Durch eine frühere Erkennung werden auch Karzinome entdeckt, die ohne Früherkennung oder Screening nie symptomatisch geworden wären. Die Suche nach noch heilbaren Prostatakarzinomen führt also auch zu einer unnötigen Diagnostik und Therapie mit den damit verbundenen Nebenwirkungen.

#### Zu Statement 3.1

a) Zur Frage des Nutzens bzw. Schadens eines populationsbezogenen Screenings mit PSA-Test mit oder ohne DRU wurden in der Aktualisierungsrecherche eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse [59] und Publikationen zu 5 RCTs identifiziert [54-58]

#### Zum Nutzen des Prostatakarzinom-Screenings

Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien ergeben ein heterogenes Bild bezüglich des Nutzens eines populationsbezogenen Screenings. In zwei Studien ( $n = 19.904$  bzw.  $162.243$ ) wurde eine signifikante Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität nach einer Nachbeobachtungszeit von 14 bzw. 9 Jahren in einer Größenordnung von relativ 20-40 % aufgezeigt [54; 55]. In absoluten Zahlen starben in den Screening-Gruppen 35 und 102 Männer weniger an Prostatakrebs als in den Kontrollgruppen (43 vs. 78 und 261 vs 363 Todesfälle).[54; 55]. Beide Studien hatten keine ausreichende Fallzahl zum Nachweis einer Veränderung der Gesamtsterblichkeit, da der Anteil der prostatakrebspezifischen Sterblichkeit sehr gering ist. Die prostatakrebspezifische Sterblichkeit wurde in der schwedischen Studie nach 14 Jahren von 0,9 % in der Kontrollgruppe auf 0,5 % in der Screeninggruppe gesenkt [54].

Die in der europäischen Studie (ERSPC-Studie) beobachtete Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität um 20 % nach 9 Jahren für die PSA-Screeninggruppe entspricht rechnerisch einer Senkung des durchschnittlichen Risikos für einen Mann am Prostatakarzinom zu versterben von derzeit etwa 3 % (ohne PSA-Screening) auf 2,4 % (mit PSA-Screening) [55] nach einer Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren. Die Ergebnisse der europäischen Studie beruhen wesentlich auf dem Beitrag der schwedischen Screeninggruppe. Die schwedische Arbeit zeigt die weitaus höchste Inzidenz an Prostatakarzinom im Vergleich der europäischen Länder. In den anderen drei RCTs (n = 46.486, 9.026 bzw. 76.693) ergaben sich bei Nachbeobachtungszeiten von 6 bis 11 Jahren keine signifikanten Effekte auf die prostatakrebspezifische Mortalität [56-58]. In der Metaanalyse aller Ergebnisse aus den RCTs zeigte sich ebenfalls keine signifikante Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität oder des Gesamtüberlebens [59]. Die zusammenfassende Interpretation der bisherigen Studienergebnisse wird erschwert durch die Unterschiedlichkeit der Screeningprogramme (z.B. bzgl. des Intervalls oder PSA-Grenzwertes), der untersuchten Populationen (Beteiligung an der Intervention und Kontamination in der Kontrollgruppe, allgemeines Erkrankungsrisiko) und der Nachbeobachtungszeiträume.

### Zum Schaden des Prostatakarzinom-Screenings

In dem mit neun Jahren noch kurzen medianen Beobachtungszeitraum der europäischen Studie wurden in der Screeninggruppe 1.638 Fälle an Prostatakarzinom mehr diagnostiziert als in der Kontrollgruppe (5.990 vs 4.397), das entspricht einer relativen Inzidenzerhöhung von 28 % [55]. Die „Number needed to Screen“ nach 9 Jahren wird mit 1.410 angegeben. In der Folge mussten 48 Prostatakarzinompatienten zusätzlich in der Screeninggruppe behandelt werden, damit statistisch ein Todesfall an Prostatakarzinom verhindert werden konnte. Diese Zahl gilt, wenn man alle der Diagnose folgenden Behandlungsmethoden (neben radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie auch Hormonablativ Therapie und Watchful Waiting) einbezieht. Wertet man nur Therapien mit Operation und/oder Bestrahlung, dann kommen auf einen verhinderten Todesfall 40 Überbehandlungen.

Die Ergebnisse nach 9 Jahren, pro 10.000 Männern ausgedrückt:

- pro 10.000 Männer werden in der Screeninggruppe 822 Prostatakarzinome diagnostiziert und behandelt. 29 Männer versterben an einem PCa.
- Pro 10.000 Männer werden in der Kontrollgruppe 482 Prostatakarzinome diagnostiziert und behandelt. 36 Männer versterben an einem PCa.
- Auf 7 verhinderte PCa-Todesfälle kommen 340 Überbehandlungen<sup>1</sup>, bzw. auf einen verhinderten Todesfall kommen 48 Überbehandlungen.

In der schwedischen Studie wurden im Zeitraum von 14 Jahren in der Screeninggruppe 420 Karzinome mehr als in der Kontrollgruppe diagnostiziert (1.138 vs. 718) [54]. Das entspricht einer absoluten Inzidenzerhöhung um 4,5 % von 8,2 % auf 12,7 % (relativ mehr als 50 % im Vergleich zur Kontrollgruppe). Die „Number needed to Screen“ nach 14 Jahren wird mit 293 angegeben, die Anzahl zusätzlicher Diagnosen um einen Todesfall an Prostatakarzinom zu verhindern mit 12. Demgegenüber stehen 120 mehr impotente Männer pro 10.000 Gescreenten aufgrund der zusätzlich durchgeführten,

<sup>1</sup> Überbehandlung: Das ist die Behandlung eines Tumors, der wahrscheinlich niemals symptomatisch geworden wären. Es ist die meist - bei Schröder (2009) in 40 von 48 Überbehandlungen mit OP und oder Bestrahlung - aggressive und mit Nebenwirkungen behaftete Behandlung einer irrelevanten und vom Patienten nicht wahrgenommenen Erkrankung. Hiermit wird dem Patienten ein großer körperlicher und seelischer Schaden zugefügt.

meist radikalen operativen Therapien sowie 25 mehr von Inkontinenz Betroffene pro 10.000 [69].

Die Ergebnisse aus der schwedischen Studie sind nicht bedenkenlos übertragbar, da nicht nur die Inzidenz des Prostatakarzinoms in Schweden höher ist als in Deutschland, sondern auch die prostatakrebspezifische Mortalität. Diese liegt in Schweden – in relativen Zahlen ausgedrückt - um 72 %<sup>2</sup> höher als in Deutschland. Die Existenz von Überbehandlungen in der Screeninggruppe ist aufgrund der Größe dieses Effektes wesentlich besser belegt als die Reduktion der PCa-Mortalität. Dies zeigen auch die p-Werte (ChiSq-Werte) für diese Effekte:

Studie	PCa-Mortalität	Überbehandlungen
Hugosson et al. 2010	p = 0,002 (ChiSq= 9,5)	p < 0,000001 (ChiSq= 52)
Schröder et al. 2009	p = 0,04 (ChiSq = 4,2)	p < 0,000001 (ChiSq= 780)
Sandblom et al. 2011	p = 0,13	p = 0,001
Andriole et al. 2009	n.s.	p < 0.000001

Jede der kontrollierten randomisierten Studien zeigt statistisch signifikant das Vorhandensein von Überbehandlungen (s.a. Hintergrundtext 3.2).

### Zu Empfehlung 3.2

Diese Empfehlung entspricht guter klinischer Praxis und der Informationspflicht des Arztes. Sie findet sich ähnlich auch in den Leitlinien der European Urology Association (EUA) [60]. Derzeit besteht bei Wunsch des screeninginteressierten Mannes eine Aufklärungspflicht über die Möglichkeit einer PSA-gesteuerten Früherkennung des Prostatakarzinoms. Bei Aufklärung über eine PSA-gestützte Früherkennungsuntersuchung muss darauf hingewiesen werden, dass anhand eines PSA-Testergebnisses nur das Risiko für das Vorliegen eines PCa vorher gesagt werden kann. Die an der Früherkennung interessierten Männer sollen darüber informiert werden, dass die Wahrscheinlichkeit an einem Prostatakarzinom zu versterben in Deutschland etwa 3 % beträgt und eine Früherkennung diese Wahrscheinlichkeit bei Annahme der positivsten Ergebnisse [54] auf 2,4 % bis maximal etwa 1,8 % senken kann. Dies soll in absoluten Zahlen vermittelt werden (3 von hundert versus 3 bis im günstigsten Fall etwa 2 von 100 Männern die ohne bzw. mit Screening an Prostatakarzinom versterben).

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

- Auf 34 verhinderte PCa-Todesfälle kommen 422 Überbehandlungen, bzw. auf einen verhinderten Todesfall kommen 12 Überbehandlungen.
- Es müssen 293 Männer zum Screening eingeladen werden, um einen PCa-Todesfall zu vermeiden. Einer von 24 eingeladenen Männern (4,2 %) erhält eine Überbehandlung, wird also geschädigt.

<sup>2</sup> Errechnet aus Tab.4 in Ferlay et al. : Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Annals of Oncology 18: 581-592, 2007

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

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

Die Aufklärung sollte durch den behandelnden Arzt erfolgen und in der Patientenakte dokumentiert werden. Eine gute Dokumentation ist für den Fall einer juristischen Auseinandersetzung (falls sich der Patient nicht oder ungenügend aufgeklärt fühlt) wichtig, da es in diesem Falle zu einer Umkehr der Beweislast kommt. Die Beweislast liegt dann nicht wie bei Arzthaftpflichtfragen (Behandlungsfehler) beim Patienten, sondern beim aufklärenden Arzt. Für die Aufklärung können verschiedene Hilfsinstrumente (z. B. in der Praxis ausliegende Informationsmaterialien) verwendet oder geschultes Assistenzpersonal (z. B. Arzthelferin) eingesetzt werden. Die abschließende Aufklärung des Patienten obliegt dem behandelnden Arzt. Eine Aufklärung ist auch - oder zusätzlich- durch unabhängige Beratungsinstitutionen möglich. Hier ist insbesondere das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) zu nennen (<http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/psa-test-frueherkennung.php>).

Die vorliegende Empfehlung soll bezüglich der Altersgrenze einem Paradigmenwechsel in der Früherkennung dienen: Ziel sollte sein, therapiebedürftige Prostatakarzinome zu finden. Die Empfehlung deckt sich mit der Leitlinie der European Urology Association [60]. Die American Cancer Society empfiehlt dagegen einen Beginn der Früherkennung bei durchschnittlichem Risiko ab 50 Jahren bis zu einer Lebenserwartung von 10 Jahren [70].

Bisher wurde in der Altersgruppe von 40- bis 50 Jahren in Deutschland nur wenig Früherkennung betrieben. Im Vergleich zu der bisher angebotenen Früherkennung ab dem 50. Lebensjahr (bei familiärer Belastung ab 45 Jahren) könnte bei einem Beginn ab dem 40. Lebensjahr der PSA-Verlauf 10 Jahre länger beobachtet werden. Diese Absenkung des Alters für die erste Früherkennungsmaßnahme könnte helfen, durch den PSA-Verlauf besser zwischen bestehender und fehlender Therapiebedürftigkeit zu unterscheiden. Ein solches Konzept könnte ggf. in vielen Fällen unnötige Biopsien vermeiden oder den Beginn der Behandlung auf einen späteren Zeitpunkt verlegen. Hauptproblem der angebotenen Maßnahmen zur Früherkennung ab 50 Jahren ist, dass bereits in 20 % pathologische PSA-Werte (über 4 ng/ml) gefunden werden. Ein Absenken der Altersschwelle auf 40 Jahre führte mit großer Wahrscheinlichkeit dazu, dass bei der ersten Konsultation nur PSA-Werte kleiner als 3 ng/ml gefunden würden, d. h. es ergäbe sich ein deutlich homogenerer PSA-Bereich aller Patienten. Verschiedene Arbeiten konnten den Zusammenhang zwischen Progression der Tumorerkrankung und Anstieg des PSA-Wertes nachweisen. Ein homogener PSA-Bereich zu Beginn der Früherkennung könnte möglicherweise dazu beitragen, die Nutzbarkeit der PSA-Kinetik zu verbessern. Dabei wurde in der Empfehlung bewusst auf eine Differenzierung nach Risikogruppen verzichtet, da es keine Evidenz für eine verbesserte Überlebensrate durch einen früheren Beginn der Früherkennung gibt. Auch unabhängig von Risikogruppen wurde bisher kein Gesamt-Überlebensvorteil durch Früherkennungsuntersuchungen nachgewiesen.

Beim Prostatakarzinom spielt die Sorge vor einer Übertherapie eine große Rolle. In der Studie von Bill-Axelsson et al. [71], die Patienten mit tastbaren Tumoren und deutlich

erhöhten PSA-Werten einschloss, überlebten 66,6 % der Patienten die ersten 15 Jahre ohne Anhalt für Fernmetastasen. Durch die Absenkung des Eintrittsalters zur Früherkennung können Prostatakarzinome bei jüngeren Männern gefunden werden. Möglicherweise nimmt hierdurch auch die Zahl diagnostizierter, aber nicht therapiebedürftiger Prostatakarzinome zu.

#### **Zu Empfehlung 3.3 und 3.4**

Die alleinige digitale rektale Untersuchung wird zur Früherkennung als nicht ausreichend angesehen. Primäres Verfahren zur Früherkennung ist die PSA-Wert Bestimmung, weil die Sensitivität der PSA-Bestimmung höher ist als die Sensitivität anderer Verfahren [61-66; 72]. Bildgebende Verfahren haben neben der geringeren Sensitivität auch eine deutlich geringere Spezifität [61-66].

Die Kombination aus PSA-Wert und DRU erhöht die Spezifität der PCa-Erkennung [61; 62]. In der systematischen Übersichtsarbeit von Harris et al. wird für Screeningstudien die Karzinomentdeckung mit PSA (cut-off 4 ng/ml) mit 4,6 % und in Kombination mit DRU mit 5,8 % angegeben [61]. Zu beachten sind die zahlreichen falsch positiven Befunde auch bei Kombination beider Verfahren.

#### **Zu Empfehlung 3.5**

Diese Empfehlung entspricht guter klinischer Praxis und stellt außerdem eine Maßnahme der Qualitätssicherung dar. Implikationen der Kriterien:

- Quantitativ = erforderlich ist die quantitative Bestimmung der PSA-Konzentration. Mit semiquantitativen oder qualitativen Streifen- oder Schwellentests werden die für Früherkennungsuntersuchungen relevanten PSA-Bereiche nicht ausreichend präzise und richtig gemessen (siehe unten).
- Kalibrierung = die Höhe der PSA-Konzentration, die durch verschiedene PSA-Messverfahren ermittelt wird, hängt von der Kalibrierung des Messsystems ab. Kalibrierung mit WHO-International-Standard 96/668 oder 96/670 führt im Vergleich zu der Kalibrierung in Anlehnung an Hybritech zu Messergebnissen mit ca. 20 % niedrigeren PSA-Konzentrationen in identischen Proben [73]. Da auch trotz identischer Kalibrierung die Messwerte verschiedener Messsysteme klinisch relevant von einander abweichen können, wird empfohlen, dass für jedes Messsystem der speziell für dieses Verfahren ermittelte Referenzbereich bei der Interpretation des Messergebnisses bekannt sein soll. Dies bedeutet, dass in Abhängigkeit von dem benutzten Messverfahren der Grenzwert von „4,0 ng/ml“ abweicht. Nach WHO standardisierte Messverfahren erreichen beispielsweise bei einem Grenzwert von 3,1 oder 3,2 ng/ml dieselben Sensitivitäts-Spezifitäts-Profile, wie sie die traditionell nach dem Hybritech-Messverfahren kalibrierten Messsysteme bei 4,0 ng/ml erreichen. Für eine sinnvolle Interpretation des Messergebnisses muss daher der Laborbericht die folgenden Angaben enthalten:
  - Name und Hersteller des PSA-Messverfahrens;
  - Angabe zu der Kalibrierung des Messsystems (WHO, Hybritech, andere);
  - den für dieses Messverfahren in einer ausreichend großen Gruppe von Männern in entsprechendem Alter ermittelten Normal- oder Referenzbereich mit Angabe der für diesen Referenzbereich gültigen

Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von Prostatakarzinomen in Prostatabiopsien.

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

### **Keine Zuverlässigkeit von Teststreifen**

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

### **Zu Empfehlung 3.6**

Jeder PSA-Wert, der zur weiteren, ggf. invasiven Diagnostik (Biopsie) führt, bedarf vorher der Kontrolle, wenn seine Plausibilität nicht durch den bekannten Verlauf vorangegangener PSA-Messungen ausreichend belegt ist.

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

Weitere Faktoren auf Seiten des Patienten können den PSA-Wert beeinflussen. Hier ist z. B. an Harnverhalt, akute Prostatitis oder vorherige Manipulationen an der Prostata (z. B. DRU, Katheterismus, Koloskopie) zu denken. Ob Radfahren oder Ejakulationen den PSA-Wert bedeutsam verändern, wird in der Literatur widersprüchlich beurteilt. Wahrscheinlich wird der Gesamt-PSA-Wert hierdurch nur marginal, der freie PSA-Wert etwas stärker beeinflusst. Im Zweifelsfall kann eine Kontrollmessung nach einigen Tagen ohne die genannten Einflussfaktoren Klarheit schaffen. Auch das Prostatavolumen kann einen Einfluss auf die Höhe des PSA-Wertes haben, siehe Begleittext zu 3.8.

### **Zu Empfehlung 3.7**

Studienergebnisse legen nahe, dass eine jährliche Früherkennungsuntersuchung generell wahrscheinlich nicht sinnvoll ist. So liegt die Zahl der Patienten mit initialem PSA-Wert von  $< 2$  ng/ml, deren Werte innerhalb von zwei Jahren auf  $> 4,1$  ng/ml ansteigt und damit eine Biopsie sinnvoll erscheinen lässt, zwischen 0 % und 4 % [67]. Eine Arbeit aus der ERSPC-Studie mit 5.771 Männern ergab bei nur 4 % der Patienten mit initialem PSA von  $< 2$  ng/ml einen PSA-Anstieg auf  $> 3$  ng/ml innerhalb von vier Jahren [68].

Diese Beobachtung könnte auch ein Untersuchungsintervall von vier Jahren rechtfertigen. Gestützt wird diese Theorie durch eine Arbeit von van der Cruysen-Koeter [79] aus dem Jahr 2003. In einer Serie von 8.350 Männern wurden bei einem initialen PSA unter 3 ng/ml innerhalb von vier Jahren 18 Intervallkarzinome (d. h. Karzinome, die durch die Screeningmaßnahme übersehen wurden) gefunden, die alle maximal T2a im Stadium und somit kurativ behandelbar waren [79]. Eine Subgruppenanalyse aus dem Jahr 2005 von Roobol [80] an über 1200 Männern zwischen 55 J und 65J und einem initialen PSA von unter 1 ng/ml zeigte, dass in dieser Gruppe nach acht Jahren nur acht Männer ein Prostatakarzinom entwickelten [80]. Roobol et al. schlussfolgern dass für Männer mit einem initialen PSA-Wert  $< 1$  ng/ml ein Screening-Intervall von 8 Jahren ausreichend sei.

Alle Arbeiten bleibt jedoch die Aussage bezüglich der Senkung der Mortalität bei frühdiagnostiziertem Karzinom problematisch. Vor diesem Hintergrund sind die Daten von Carter et al. aus dem Jahr 1997 eine sinnvolle Grundlage zur Bestimmung des Screeningintervalls von 2 Jahren [67].

Bezüglich der Frage einer oberen Altersgrenze für die regelmäßige Früherkennungsuntersuchung zeigt die prospektive Fall-Kontrollstudie von Vickers et al, 2010 an ca. 100 Männern mit einer PSA-Ausgangswert-Bestimmung mit 60 Jahren, dass nur wenige innerhalb von 25 Jahren ein Prostatakarzinom entwickelten (19 %) [81]. 7 % wiesen nach 25 Jahren Metastasen auf und es wurde 1 Todesfall an Prostatakarzinom verzeichnet. Bei Männern ab 60 Jahren sollten weitere PSA-Untersuchungen zur Früherkennung deshalb nur bei einem kontrollierten PSA-Wert von mindestens 1 ng/ml durchgeführt werden.

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

### **Zu Empfehlung 3.8**

#### **a) $\geq 4$ ng/ml, Einflussfaktoren:**

Der Grenzwert von 4 ng/ml wurde in einer großen Untersuchung von Catalona et al. (1994) [82] an über 6.000 Probanden als sinnvoll beschrieben. Das in dieser Untersuchung benutzte PSA-Messverfahren (Hybritech) misst in identischen Proben um etwa 20 % höhere PSA-Werte als diejenigen Messverfahren, die in den vergangenen Jahren nach WHO kalibriert wurden und auf dem deutschen Markt weit verbreitet sind [73]. Um für die Erkennung von Prostatakarzinomen ein ähnliches Sensitivitäts- und Spezifitätsprofil zu erreichen, ist eine Anpassung des Grenzwertes an die Kalibrierung des benutzten Messverfahrens erforderlich. Seit Veröffentlichung der Biopsieergebnisse aus der Placebogruppe des Prostate Cancer Prevention Trials (hier wurden 2.950 Männer mit PSA-Werten unter 4 ng/ml einer Prostatabiopsie unterzogen), bestehen Kontroversen bezüglich eines Grenzwertes von 4 ng/ml: ein PSA-Grenzwert, über dem die Häufigkeit von Prostatakarzinomen sprunghaft anstieg, konnte nicht identifiziert werden. Hingegen zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Wertes und dem Tumornachweis. Selbst bei sehr niedrigen PSA-Werten wurden in einem überraschend hohen Prozentsatz bei unauffälligem Tastbefund Prostatakarzinome gefunden. Dies führt derzeit bei Fachgesellschaften zu Empfehlungen, schon bei PSA-Werten zwischen 2,5 ng/ml und 4 ng/ml und Risikofaktoren Biopsien zu erwägen [70]. Allerdings bleibt bislang unbeantwortet, mit welcher Strategie die hieraus resultierenden unnötigen Biopsien reduziert und Übertherapien vermieden werden können.

Der PSA-Grenzwert von 4 ng/ml wurde bei „gesunden“ Männern aus der Normalbevölkerung ermittelt, die sich in Früherkennungs-relevanten Merkmalen von Männern in Früherkennungs-Studien unterscheiden können. Männer, die eine urologische Praxis aufsuchen (Patienten), haben häufiger Miktionsbeschwerden, Restharn, eine vergrößerte Prostata oder auch Harnwegsinfekte. Mit Ausnahme der „beschwerdefreien Männer“, die ausschließlich mit dem Wunsch für eine Früherkennungsuntersuchung auf Prostatakrebs die Praxis aufsuchen, ist es daher sinnvoll, besondere Charakteristika von Patienten in urologischen Praxen für eine sinnvolle Interpretation des PSA-Grenzwertes von 4 ng/ml zu berücksichtigen. Eine Prostatavergrößerung oder auch ein Harnwegsinfekt können zu einer Erhöhung des PSA-Wertes führen, ohne dass hierdurch das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms erhöht sein muss. Zur Vermeidung unnötiger Prostatabiopsien kann

die transrektal-sonographische Prostatagrößenbestimmung hilfreich sein, da ein großes Prostatavolumen den PSA-Wert beeinflussen kann. Die Prostatagröße soll deshalb bei der Interpretation des PSA-Werts berücksichtigt werden [83-86]. Steht darüber hinaus eine PSA-Verlaufskontrolle über viele Jahre zur Verfügung (mögliche Wechsel des PSA-Messverfahrens sollten berücksichtigt werden, siehe 3.6), spricht das Fehlen eines PSA-Anstieges zusätzlich für eine PSA-Erhöhung auf Grund des erhöhten Prostatavolumens. Eine weitere Entscheidungshilfe für oder gegen eine Prostata-Biopsie bietet die Bestimmung des freien PSA. Da der Anteil des freien PSA mit dem Volumen einer benignen Prostatavergrößerung steigt, ist die zusätzliche Bestimmung des freien PSA in dieser Situation hilfreich. Männer mit einem hohen Quotienten aus freiem und Gesamt-PSA (ca. > 0,24, Grenzwert ist abhängig vom Messverfahren) haben ein eher geringes Risiko für das Vorliegen eines klinisch relevanten Prostatakarzinoms [86-88]. Liegt bei leicht erhöhtem Gesamt-PSA-Wert eine Befundkonstellation vor, die für ein nur geringes Prostatakarzinomrisiko spricht, sollte im Gespräch mit dem Patienten neben einer Prostatabiopsie auch die Möglichkeit einer weiteren PSA-Verlaufsbeobachtung erörtert werden.

#### **b) Auffälliger PSA-Anstieg:**

Von Carter et al. (1992) wurde ein Grenzwert für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,75 ng/ml\*Jahr vorgeschlagen [89]. In ihrer Untersuchung an 38 Männern konnten die Autoren auf serielle archivierte Proben zurückgreifen, die 7- bis 25 Jahre vor Diagnosestellung eingefroren worden waren. Demgegenüber wurde bei 1.689 Männern im Rahmen der ERSPC-Studie mit zwei PSA-Werten im Abstand von vier Jahren kein klinisch relevanter Nutzen der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit oder -Verdopplungszeit gefunden [90].

Die Höhe der PSA-Konzentration, die durch verschiedene PSA-Messverfahren ermittelt wird, hängt von der Kalibrierung des Messsystems ab. Die im Rahmen dieser Leitlinie angegebenen Grenzwerte beruhen auf Untersuchungen unter Verwendung der Hybritechkalibrierung. Eine Kalibrierung mit dem WHO-International-Standard 96/668 oder 96/670 führt im Vergleich zu der Kalibrierung in Anlehnung an Hybritech zu Messergebnissen mit ca. 20 % niedrigeren PSA-Konzentrationen in identischen Proben [73]. Da auch trotz identischer Kalibrierung die Messwerte verschiedener Messsysteme klinisch relevant von einander abweichen können, wird empfohlen, dass für jedes Meßsystem der speziell für dieses Verfahren ermittelte Referenzbereich bei der Interpretation des Messergebnisses bekannt sein soll. Weiterhin ist bei der Interpretation der Messwerte, besonders bei nur kurzen Beobachtungsintervallen die intraindividuelle Variabilität zu berücksichtigen [91].

Die Kontrolle der PSA-Werte sollte nach 6-8 Wochen erfolgen.

## 3.2. Stanzbiopsie der Prostata

3.9	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Vor der Entscheidung zur Biopsie soll der Patient in ausreichendem zeitlichem Abstand zu dem Eingriff über potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen einer Prostatabiopsie ärztlich aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

3.10	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonographischer Kontrolle erfolgen.	
Empfehlungsgrad <b>0</b>	b. Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden.	
Level of Evidence a) <b>2+</b> b) <b>4</b>	a) Literatur: [92-97] b) Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a) 87 % b) 95 %	

3.11	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel 10- bis 12 Gewebezylinder entnommen werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [93; 97-99]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

3.12	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaschutz erfolgen.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [100]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

3.13	Statement	2009
Level of Evidence <b>1++</b>	Die lokale infiltrative Anästhesie vermindert das Schmerzempfinden während der Stanzbiopsie der Prostata.	
	Literatur: [101-103]	
	Gesamtabstimmung: 88 %	

3.14	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei folgenden Befundkonstellationen soll eine erneute Biopsie innerhalb von 6 Monaten empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ausgedehnte High-Grade PIN (Nachweis in mindestens 4 Gewebeproben);</li> <li>• Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP);</li> <li>• suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [104-106]	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

3.15	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Vor jeder weiteren Biopsie soll zwischen Arzt und Patient eine erneute Abstimmung über deren potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen vorgenommen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

## Hintergrundinformationen

*H. Rübber, C. Börgermann, P. Fornara, P. Hammerer, H. Loertzer, H.-J. Luboldt, W. A. Schulz, A. Semjonow*

### Zu Empfehlung 3.9

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

### Zu Empfehlung 3.10

Zwei Aspekte zur Begründung:

- a. Bei Patienten mit palpatorisch auffälliger Prostata weisen methodisch schwache Studien für die TRUS-gesteuerte Biopsie eine höhere Sensitivität als für die digital geleitete Biopsie auf [94-96]. Die bessere Abgrenzbarkeit der Prostata mittels TRUS erleichtert die systematische Gewebeentnahme aus den verschiedenen anatomischen Arealen des Organs und ermöglicht die gleichzeitige Volumenbestimmung.
- b. Da palpatorisch auffällige Prostataareale nicht zwangsläufig auch transrektal-sonographisch identifizierbar sind, kann es in Einzelfällen sinnvoll sein, diese Areale unter palpatorischer Kontrolle zusätzlich zu biopsieren.

### Zu Empfehlung 3.11

Gemäß den Ergebnissen des aufwändigen systematischen Reviews von Eichler 2005 steigt die Zahl positiver Befunde mit der Menge entnommener Stanzzyylinder, wobei eine Zahl von zehn- bis zwölf als zuverlässig angesehen wird. Dies führte zu einer gleichlautenden Empfehlung auch in anderen internationalen Leitlinien [93; 97]. Die gewonnenen Prostatastanzzyylinder sollten nach einem festen Schema aus den Regionen (APEX, MITTE und BASIS) entnommen werden. Gleichfalls muss die Entnahme-Zone der Prostata (laterale periphere, mittlere periphere und transitionale Zone) angegeben werden (z. B. Schemata nach [98]). Die einzelnen Stanzzyylinder werden in separaten Proberöhrchen versandt. So lassen sich die entnommenen Proben später genau zuordnen (siehe Kapitel 4.3 „Pathomorphologische Untersuchungen“).

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

### Zu Empfehlung 3.12

Die Empfehlung beruht auf den Ergebnissen des systematischen Reviews von Bootsma 2008 [100]. Dieser erbrachte anhand der eingeschlossenen Studien eine signifikant geringere Rate an Bakteriurie nach Stanzbiopsie unter Antibiotikumprophylaxe. Die Empfehlung wird gegeben, obgleich die Bakteriurie lediglich einen Surrogatparameter darstellt und für die klinisch relevanteren Folgen Fieber und Harnwegsinfektion keine

schlüssigen Ergebnisse vorliegen. Die Studien schließen außerdem üblicherweise Patienten mit nichtsterilem Urin oder gar UTI-Symptomatik aus, was bei ihrer Interpretation beachtet werden sollte. Ausschlaggebend für die Formulierung einer klaren Empfehlung für die antibiotische Prophylaxe war das günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Medikation.

#### **Zu Statement 3.13**

Dieser Aussage liegen die Ergebnisse mehrerer systematischer Übersichtsarbeiten zugrunde, die eine Reduktion des Schmerzempfindens durch lokal infiltrative Anästhesie (z. B. periprostatischer Block) gegenüber Placebo oder lokal topischer Anästhesie belegen [101-103]. Hierfür wurde auf eine Empfehlung verzichtet, da eine infiltrative Anästhesie mit deutlich erhöhtem Aufwand einhergeht. Zur Analgosedierung fehlen entsprechende Arbeiten. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich auch hier ein Vorteil durch Reduktion des Schmerzempfindens zeigt. Hierbei sind aus Gründen der Patientensicherheit jedoch weitere Aspekte zu beachten. Neben einem venösen Zugang muss der Patient ein Mindestmaß an Monitoring erhalten (EKG, Blutdruck, Pulsoxymetrie). Eine Notfallausrüstung muss auch die Möglichkeit der Beatmung beinhalten.

#### **Zu Empfehlung 3.14**

Diese Empfehlung stützt sich auf die Beobachtung, dass Patienten mit ASAP (atypische mikroazinäre Proliferation) oder High-Grade-PIN (HG-Prostata-Intraepitheliale Neoplasie) ein hohes Risiko für ein invasives PCa in der Wiederholungsbiopsie haben. Die Studien mit den größten Patientenzahlen sind in der Evidenztabelle im Methodenreport aufgeführt. Danach haben 42- bis 48 % der Patienten mit ASAP in der initialen Biopsie ein invasives PCa in der Kontrollbiopsie [104; 105]. Bei Patienten mit High-Grade-PIN lag die Rate an invasiven Biopsien in zwei Untersuchungen von 1995 und 2001 bei 35- bis 47 % [104; 106]. Ein systematischer Review unter Einbeziehung neuerer Literatur zeigt jedoch keine wesentlich höhere Rate invasiver Karzinome bei Kontrollbiopsie im Vergleich zu Patienten mit Rebiopsie nach benigner Diagnose [107], im Median wurde in 24,1 % der Fälle ein invasives Karzinom diagnostiziert [107]. Die Reduktion der invasiven Karzinome bei Rebiopsie in jüngerer Zeit wird auf die höhere Zahl von entnommenen Gewebeproben bei der Erstbiopsie zurückgeführt. Bei ausgedehnter High-Grade-PIN (invasives Karzinom in mind. vier Gewebeproben) erhöht sich jedoch das Risiko (Angabe aus einer retrospektiven Fallserie) auf 39 %, so dass eine Rebiopsie in diesem Fall empfohlen wird [108].

Bei Patienten mit Zeichen beider Atypien ist das Risiko ebenfalls mit 57 % deutlich erhöht beschrieben [104].

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

#### **Zu Empfehlung 3.15**

Siehe Empfehlung 3.09. Neben den vor der ersten Biopsie vermittelten Inhalten sollte vor der ersten oder jeder weiteren Rebiopsie über die niedrigere Erfolgsrate und die veränderte Aussagekraft des Ergebnisses aufgeklärt werden. Ggf. sind auch die Therapieoptionen verändert. Zusätzlich sollten die Optionen bei erneuter negativer Biopsie erörtert werden.

## 4. Diagnostik und Stadieneinteilung

### 4.1. Primärdiagnose

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

4.1	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll eine digitale-rektale Untersuchung durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [109; 110]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

4.2	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden. Im Rahmen der Biopsie können gezielte Biopsien auffälliger Areale im Ultraschall nach definierten Malignitätskriterien zusätzlich zur systematischen Biopsieentnahme durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1+ bis 3</b>	Literatur: [111-114]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

4.3	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1+ bis 3</b>	Literatur: [115-121]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

4.4	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Ultraschallelastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1+ bis 3</b>	Literatur: [122-129]	
	Gesamtabstimmung: 85 %	

4.5	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>2-</b>	Literatur: [130; 131]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

4.6	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt.	
Level of Evidence <b>1+ bis 3</b>	Literatur: [132-135]	
	Gesamtabstimmung: 79 %	

4.7	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die diffusionsgewichtete MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>2- bis 3</b>	Literatur:[133-136] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

4.8	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die kontrastmittelverstärkte MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>2- bis 3</b>	Literatur: [133-136] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

4.9	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [137] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

### Hintergrundinformationen

*K. Miller, D. Beyersdorff, P. Enders, P. Fornara, B. Göckel-Beining, M. Graefen, B. Krause, U.G. Müller-Lisse, H. Palmedo, M. Schrader*

#### Zu Empfehlung 4.1

Trotz geringer Sensitivität weist die digital-rektale Untersuchung (DRU) eine relativ hohe Spezifität und einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert auf. Eine Metaanalyse [109] ergab eine Sensitivität von 59 % (51-67 %), eine Spezifität von 94 % (91-96 %), einen positiven prädiktiven Wert von 28 % (20-36 %) und einen negativen prädiktiven Wert von 99 % (98-99 %). Einschränkend ist festzuhalten, dass nicht alle Studien explizit definieren, welche Befunde als „positive DRU“ bezeichnet werden. Außerdem wurden die DRU-Befunde nur teilweise mit den histologischen Befunden von Prostataktomiepräparaten verglichen, in anderen Fällen lediglich mit nachfolgend durchgeführten Stanzbiopsien.

Die DRU kann ohne Apparatur von jedem Urologen einfach vorgenommen werden und ist mit geringer Belästigung für den Patienten und niedrigen Kosten verbunden. Bei einer suspekten digital-rektalen Untersuchung ist eine weitere Diagnostik (Biopsie) unabhängig vom PSA-Wert angezeigt (vgl. Kapitel 3 „Früherkennung“).

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

#### Zu Empfehlung 4.2

Die Testgüteparameter des TRUS sind mit denen der DRU vergleichbar und damit limitiert. Unabhängig von der limitierten Testgüte kann der einfache TRUS zur

Volumetrie eingesetzt werden, und damit hilfreich bei der Bewertung des PSA-Wertes sein.

Die Ergebnisse der Dopplersonographie unterschieden sich von denen des TRUS nur geringfügig. Die Kombination beider Techniken führt nicht zu einer relevanten Verbesserung der Ergebnisse (PPW 47 %, NPW 69 %) [111; 112]. Darüber hinaus besteht eine ausgeprägte Abhängigkeit der Testgüteparameter vom Untersucher [112]. Sehr gute aktuelle Ergebnisse einer kleinen monozentrischen asiatischen Fallserie (40 Pat., positiver prädiktiver Wert 93,7 %) werden nicht als gut auf andere Untersucher übertragbar eingeschätzt [138] und haben die Gesamteinschätzung des Verfahrens nicht geändert.

Die Aktualisierungsrecherche (12/2010) zum TRUS erbrachte 2 retrospektive Kohortenstudien [113; 114], in denen unter Verwendung kombinierter morphologischer Kriterien zusätzlich zu systematischen Biopsien eine gezielte Probeentnahme erfolgte. Vor allem durch eine verbesserte Spezifität wurde eine Anhebung der positiven prädiktiven Werte erreicht. Lee et al. [113] erzielten einen positiven prädiktiven Wert von 83 % (im Gegensatz zu 52 % für die systematische Biopsie allein) bei Vorliegen der folgenden 4 Malignitätskriterien :

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

Diese Kriterien ähneln den von Tamsel et al. [114] beschriebenen Kriterien (fokal hypo- oder hyperechogene Bereiche, auffällige Grenze und schlecht definierte Bereiche mit veränderten Graustufen).

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

### **Zu Empfehlung 4.3**

Für den Einsatz des kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS) und der darauf basierenden zusätzlichen gezielten Biopsie liegen eine randomisierte kontrollierte unizentrische Studie [117] sowie mehrere prospektive und retrospektive Fallserien/Kohortenstudien ([115; 116; 118-121] vor.

Vier der sieben Studien stammen aus einer Einrichtung. Die größte Auswertung aus diesem Zentrum [116] zeigte retrospektiv an 345 Screening-Freiwilligen keine signifikanten Unterschiede der Testgüteparameter (Sensitivität 77,1 % mit CEUS vs. 73,4 % ohne CEUS). Die randomisierte Studie mit 100 Patienten aus diesem Zentrum [117] und dem Referenzstandard der Biopsie wies einen statistisch signifikanten Vorteil für CEUS nach (16 % entdeckte Karzinome vs. 13 % mit TRUS allein ( $p=0,04$ )).

Weitere Studien (44-115 Pat.) zeigten mit CEUS gezielten Biopsien eine verbesserte Sensitivität von 15 %-53 % ([115; 118; 119; 121]. In jeder Studie wurde auf die höhere Anzahl karzinompositiver Biopsien mit CEUS hingewiesen. Allerdings fanden sich auch in jeder Studie etwa gleich viel nur durch die systematische Biopsie entdeckte Karzinome. Eine europäische Multicenterstudie (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/>

NCT00911027?term=Bracco&rank=22) wurde im Frühjahr 2011 abgebrochen, weil die angestrebte Mindestverbesserung der Testgüte durch den Einsatz von CEUS in den teilnehmenden Zentren nicht erreicht wurde (pers. Mitteilung eines Studienteilnehmers). Insgesamt kann das Verfahren in der Primärdiagnostik deshalb eher nicht empfohlen werden, da die positiven Ergebnisse einzelner Zentren offensichtlich nicht gut in der Breite reproduzierbar sind. Zentren, die das Verfahren anwenden, sollten prospektiv nachweisen, dass sie dadurch statistisch und klinisch signifikant verbesserte Testgüteparameter erreichen.

#### **Zu Empfehlung 4.4**

Zum ultraschallgestützten Verfahren der Elastographie zur Diagnose eines Prostatakarzinoms wurden in einer Primärrecherche eine randomisierte kontrollierte Studie ([123] n= 351 und 7 prospektive Fallserien/Kohortenstudien identifiziert [122; 124-129]. Die randomisierte kontrollierte Studie mit dem Referenzstandard der Histologie aus einer systematischen Biopsie mit 10 Proben erbrachte keinen statistisch signifikanten Vorteil für die zusätzliche Beurteilung der Gewebeelastizität und die gezielte Biopsieentnahme auffälliger Areale. In der Elastographie-Gruppe wurden 40,2 % Prostatakarzinome richtig erkannt (Sensitivität 44,5 %), in der Gruppe mit ausschließlich systematischer Biopsie 37,7 % (Sensitivität 39,5 %). Die Fallserien und Kohortenstudien zeigen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Testgüte des Verfahrens Elastographie (positiver prädiktiver Wert zwischen 20 % und 87,8 %). Die einzige Studie mit dem Referenzstandard „Histologie aus dem Prostataektomiepräparat“ [128] ist eine Fallserie. Die Elastographie wurde hier nach bereits erfolgter Biopsie durchgeführt. Im Ergebnis zeigten sich eine Sensitivität von 75,4 % und eine diagn. Genauigkeit von 76 % - ohne Angaben zu einer Vergleichsintervention. Aufgrund des negativen Ergebnisses des RCT [123] und der heterogenen Ergebnisse der Fallserien und Kohortenstudien wird das Verfahren für die Primärdiagnostik nicht empfohlen.

#### **Zu Empfehlung 4.5**

Zur computergestützten Ultraschall Diagnostik (Histoscanning) des Prostatakarzinoms wurde eine unizentrische Primärstudie mit 29 nicht-konsekutiven Patienten identifiziert. Die Rekrutierung erfolgte über 1,5 Jahre. Aus den Ergebnissen wurden zwei Publikationen verfasst [130; 131]. Bei bekannter Diagnose eines Prostatakarzinoms zeigte sich zum Einen nach Erstellen eines Testsets mit Daten von 15 Patienten eine hohe Korrelation ( $r=0,95$   $p<0,001$ ) der Befunde des Histoscannings mit dem Prostataektomiepräparat an Daten von 14 Patienten in Bezug auf die Charakterisierung der Tumoren (Lateralität, Fokalität, kaspelüberschreitendes Wachstum). Die zweite Publikation der Serie fokussiert auf die Erfassung eines Prostatavolumens bis 50ml. Die Studien sind als explorative Pilotstudien zu bezeichnen. Das Verfahren ist für den Einsatz in der Primärdiagnostik nicht ausreichend validiert.

#### **Zu Empfehlung 4.6**

Für die MRT nach negativer Biopsie wurde in der Aktualisierungsrecherche (10/2007-12/2010) ein systematischer Review identifiziert [132]. In diesem wurden sechs kleine prospektive Studien (n=24-54) mit insgesamt 215 Patienten ausgewertet (fünf der Studien waren bereits bekannt [139-143]). Nach MRT - zum Teil kombiniert mit der funktionellen Technik der MRS (Magnetresonanzspektroskopie)- wurden im Median 32 % (24-42 %) der Karzinome durch gezielte Biopsien aufgrund der Bildgebung diagnostiziert werden und im Median 58 % durch die gezielte Biopsie allein. Zusätzlich wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (n=180) identifiziert [135]. Mit zusätzlichen gezielten Biopsien nach MRT mit funktionellen Techniken (MRS +

dynamisch kontrastverstärkte MRT) konnte die Sensitivität der Karzinomentdeckung von 45,8 % (nur systematische Biopsie) auf 91,3 % gesteigert werden, bei einer Einbuße der Spezifität von 100 % auf 91,1 %. Der negative prädiktive Wert lag bei 93,3 %. Der RCT enthält keine Angaben zu dem Beitrag der einzelnen funktionellen Verfahren in Bezug auf die Testgüte. Eine retrospektive und eine prospektive Fallserie zeigen ebenfalls den Nutzen des MRT nach negativer Biopsie [133; 134] unter Einsatz von diffusionsgewichtetem und dynamisch kontrastverstärktem MRT. Die Studienergebnisse zeigen somit übereinstimmend die verbesserte Karzinomentdeckung durch den Einsatz von MRT-Verfahren und bestätigen zudem die Einschätzung, dass eine negative MRT dem Patienten eine erneute Biopsie ersparen kann. Wenn eine MRT nach negativer Biopsie durchgeführt wurde, sollen gezielte Biopsien (Ultraschall- oder MRT-gesteuert) suspekter Areale nach definierten Malignitätskriterien zusätzlich zur systematischen Biopsieentnahme durchgeführt werden. Es wird empfohlen, die MRT-Untersuchung mindestens 6-8 Wochen nach der Biopsie durchzuführen.

### Technische Voraussetzungen für eine MRT-Untersuchung

Die in der Literatur angegebenen Testgüteparameter für die MRT variieren je nach eingesetzter Technik stark mit einer Sensitivität von 76 - bis 87 % und einer Spezifität von 60- bis 98 % [110; 144]. Die Gründe liegen neben unterschiedlichen Patientenkollektiven und variierenden Studiengrößen auch in den angewandten Techniken und Auswertekriterien.

Für die MRT-Untersuchung soll folgender Mindeststandard gelten: Untersuchung am Hochfeldgerät, mindestens 1,5 Tesla mit kombinierter Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule zur Gewährleistung eines hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Bereich der Prostata. Bei einer Signalstärke von 3T ist nicht erwiesen, ob eine Endorektalspule erforderlich ist. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, sollte bei Bedarf eine Reduktion der Darmperistaltik durch Applikation von Butylscopolamin oder Glucagon angestrebt werden.

Bei der MRT der Prostata sollen standardmäßig höchstens 3 mm dicke Schichten angefertigt werden. Es ist eine Untersuchung mit T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo- bzw. Fast-Spin-Echo-Sequenzen in mindestens 2 (mindestens axial und coronar, ausgerichtet am sagittalen Verlauf der dorsalen, Rektum-nahen Prostata-Seite), besser 3 Ebenen (zusätzlich sagittal) erforderlich. Zusätzlich sollen T1- oder Protonendichtegewichtete Turbo-Spin-Echo- bzw. Fast-Spin-Echo-Sequenzen mit axialer Schichtführung mit 3-4 mm Schichtdicke im Bereich der Prostata sowie mit Schichtdicken bis 6 mm im Bereich der Lymphabflusswege bis zur Aortenbifurkation eingesetzt. Der Erfahrung des Untersuchers kommt für den Tumornachweis eine besondere Bedeutung zu [145].

### Zu den Empfehlungen 4.7 und 4.8

Im Folgenden wird zum Einsatz funktioneller MRT-Techniken Stellung genommen. Sowohl zur **dynamisch kontrastverstärkten MRT (DCE-MRI)** als auch zur **diffusionsgewichteten MRT (DWI)** wurden im Vergleich zur Magnetresonanztomographie bisher nur wenige Studien identifiziert [133-136]. Die bisher verfügbaren Studien zur DCE-MRI und zur DWI haben überwiegend den Charakter von monozentrischen Pilotstudien und weisen unterschiedliche technische Anforderungen und Scoringkriterien auf. Einheitliche Standards können noch nicht definiert werden. Darüberhinaus liegen die Techniken DCE; DWI bzw. MRS häufig kombiniert vor. Daher ist es gegenwärtig noch nicht möglich, einheitliche Qualitätskriterien für die Untersuchung der Prostata mittels DCE-MRI oder DWI zu benennen oder bestimmte Vorgehensweisen bei der Auswertung der Untersuchungen

zu empfehlen. Die DCE-MRI und die DWI erscheinen deshalb für die Anwendung in der Primärdiagnostik noch nicht geeignet.

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

Umbehre et al, 2009 [34], schlossen in ihre systematische Übersichtsarbeit 31 Studien zur Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms ein. Die Studienqualität ist insgesamt als mäßig zu bezeichnen. Jeweils mehr als die Hälfte der Studien waren nicht prospektiv geplant, wurden nicht verblindet ausgewertet und es lag keine Histologie aus der Prostataktomie vor. Oft fehlten auch Angaben zu den Studienpopulationen (z.B. in Bezug auf PSA-Wert und Tumorkategorie). Wegen mangelnder Bildqualität war in ca. einem Drittel der Studien ein Teil der Aufnahmen nicht beurteilbar und es konnte keine umfassende Beurteilung der Prostata vorgenommen werden.

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

Wang et al, 2008 [35] schlossen zur gleichen Fragestellung nur prospektive Studien ein. Sie errechneten die gleiche Sensitivität von 82 % [73-89 %] bei schlechterer gepoolter Spezifität von 68 % [58-76 %]. Seitz et al, 2009 [36] führen in ihrem Review stark variierende Testgüteparameter auf.

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

#### **Qualitätsanforderungen an die MR-Spektroskopie**

Die MR-Spektroskopie der Prostata sollte als 3D-MR-Spektroskopie (synonym: CSI oder MRSI) bei einer Magnetfeldstärke (magnetischen Flußdichte) von mindestens 1,5T unter Verwendung kommerziell erhältlicher und aufeinander abgestimmter Programme zur Messung („Sequenzen“) und zur Auswertung der Messergebnisse durchgeführt werden. Bei der Auswertung sollen die Integralflächen unter den Kennlinien der biochemischen Substanzen Cholin, Kreatin und Zitrat beachtet und zueinander ins Verhältnis gesetzt werden. Unabhängig davon, ob das Verhältnis als (Cholin+Kreatin)/Zitrat oder als Zitrat/(Cholin+Kreatin) dargestellt wird, soll gelten, dass eine Abweichung vom Mittelwert des Verhältnisses in gesundem Prostatagewebe um mehr als zwei Standardabweichungen (bei (Cholin+Kreatin)/Zitrat nach oben, bei Zitrat/(Cholin+Kreatin) entsprechend nach unten) als „Stoffwechsellmuster wahrscheinlich maligne“, um mehr als drei Standardabweichungen als „Stoffwechsellmuster sicher maligne“ eingestuft werden sollte. Zur Orientierung für das

Maß von zwei bzw. drei Standardabweichungen vom normalen Mittelwert wird auf die einschlägigen Untersuchungen von Kurhanewicz et al. (1996), Mueller-Lisse et al. (2001), Jung et al. (2004) und Futterer et al. (2007) (s.o.) verwiesen, bis die einschlägige Leitlinie der ESUR veröffentlicht ist.

#### Zu Empfehlung 4.9

Siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 4.15

## 4.2. Staging

Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden [146]. Die Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation liegt allen klinischen Studien zugrunde und wird analog von allen anderen verfügbaren Prostataleitlinien genutzt [92; 97; 147; 148]. Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Die Stadien N1-3 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt [149] :

- Niedriges Risiko: PSA  $\leq$  10 ng/mL und Gleason-Score  $\leq$  6 und cT-Kategorie 1c oder 2a.
- Intermediäres (im Folgenden: mittleres) Risiko: PSA  $>$  10ng/ml bis 20 ng/mL oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko: PSA  $>$  20 ng/mL oder Gleason-Score  $\geq$  8 oder cT-Kategorie 2c [148; 149] (möglicherweise ist hier die Hinzunahme der Tumorkategorie cT3 sinnvoll).

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

Änderungen der aktuellen UICC-Klassifikation im Vergleich zu Vorversionen sind bei der Beurteilung von Studien zur Stadieneinteilung zu berücksichtigen.

4.10	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie soll der DRU-Befund herangezogen werden. Befunde von bereits durchgeführten bildgebenden Verfahren sollen berücksichtigt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

4.11	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonographie, MRT, PET-CT) erhalten.	
Level of Evidence <b>2 bis 3</b>	Literatur: [150-153]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

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

4.13	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit einem Gleason-Score von $\geq 8$ oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme abhängig von der Fragestellung eine MRT- oder CT- Untersuchung der Beckenorgane erhalten.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [154]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

4.14	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von $> 10$ ng/ml oder einem Gleason-Score $\geq 8$ oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen sollen eine Skelettszintigraphie erhalten.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [154-156]	
	Gesamtabstimmung: 84 %	

4.15	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine PET-CT soll im Rahmen des Staging nicht erfolgen.	
Level of Evidence <b>3 bis 4</b>	Literatur: [137] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

4.16	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im Falle von unklaren szintigraphischen Befunden oder bei Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen soll eine weitere radiologische und ggf. neurologische Diagnostik veranlasst werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 77 %	

4.17	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom sowie bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden.	
Level of Evidence <b>2+, 4</b>	a) Expertenkonsens b) Literatur: [157-159]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

4.18	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei bestehendem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes PCa und geplanter Strahlentherapie kann zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie eine MRT durchgeführt werden, wenn dies zur exakten Definition des Zielvolumens notwendig ist.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [160-164]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

4.19	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik nach Operation soll bei einem PSA-Wert < 1 ng/ml keine PET/CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [137; 165]	
	Gesamtabstimmung: 83 %	

### Hintergrundinformationen

*K. Miller, D. Beyersdorff, B. Göckel Beining, M. Graefen, B. Krause, U.G. Müller-Lisse, H. Palmedo, M. Schrader*

#### Zu Empfehlung 4.10

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

Da die Testgüteparameter von DRU und konventioneller TRUS bezüglich Kapseldurchbruch/Samenblaseninfiltration etwa gleich sind [166; 167], und die Testgüte der Kombination von TRUS und DRU nicht besser ist als für eines der beiden Verfahren (PPW ca. 50 %, [168; 169]), ist für das lokale Staging keine Indikation des TRUS gegeben. Die in der Literatur gebräuchliche Stadieneinteilung „lokal begrenztes“ bzw. „lokal fortgeschrittenes“ Prostatakarzinom beruht ausschließlich auf der DRU, ohne dass genaue Bewertungskriterien spezifiziert werden können. Bei der Ermittlung der Tumorausdehnung werden mit der MRT bessere Werte als mit dem transrektalen Ultraschall mittels Graustufentechnik erreicht [145; 166]. So zeigte z. B. Böni 1996 [166] bessere Testgüteparameter für die MRT (Endorektalspule) als für DRU oder TRUS [160; 170]. In der Aktualisierungsrecherche (10/2007-12/2010) wurden keine vergleichenden Studien zu neueren Techniken bei der transrektalen Sonographie versus MRT oder funktioneller MRT identifiziert, deshalb können dazu keine Aussagen getroffen werden. Für die flächendeckende Diagnostik stehen keine validen neueren

sonographische Verfahren zur Verfügung. Zur Wertigkeit der MRT bzw. CT und PET/CT für das Staging siehe nachfolgende Empfehlungen.

Zusätzlich zur Einschätzung der lokalen Ausbreitung sind weitere Befunde maßgeblich für die Therapieplanung, die Abschätzung des Risikos einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (Nomogramme s. u.) und die Abschätzung des Rezidivrisikos (D'Amico-Klassifikation mit PSA-Wert und Gleason-Score) [149]. Die Tumorausdehnung im Stanzpräparat und die Zahl der positiven Stenzen wird benötigt, um die Möglichkeit einer Active-Surveillance-Strategie prüfen zu können. Siehe hierzu auch Kapitel 4.3 „Pathomorphologische Untersuchungen“.

#### **Zu den Empfehlungen 4.11-4.13**

Metaanalysen von 2001 und 2002 [160; 170] weisen für die MRT eine Sensitivität und Spezifität von 71 % und 74 % für das Staging aus. Bei einer Spezifität von 80 % wurde weiterhin eine Sensitivität von 62 % bis 69 % erreicht. Die Stadieneinteilung konnte in zwei retrospektiven Erhebungen beim gesicherten Prostatakarzinom durch die MRT signifikant gegenüber der alleinigen Nutzung von Nomogrammen, basierend auf PSA-Wert, Gleason-Score und digitaler rektaler Untersuchung, verbessert werden [171; 172]. Der zusätzliche Einsatz der MR-Spektroskopie erbrachte gegenüber der MRT allein keinen statistisch signifikanten Vorteil. Diese globalen Auswertungen berücksichtigen nicht den Nutzen einer MRT-Bildgebung im Hinblick auf die weiteren Therapieentscheidungen. Im Folgenden wurden die Studien daraufhin analysiert, ob Aussagen zum Nutzen der MRT-Bildgebung für die drei verschiedenen Risikogruppen ableitbar sind. Damit soll v.a. auch eine Überdiagnostik vermieden werden.

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

#### **Zu Empfehlung 4.11**

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

Für bioptisch gesicherte Prostatakarzinome, die präoperativ als „Low-risk“- Tumoren eingeschätzt wurden, liegen nur wenige Daten zum Nutzen im Sinne einer Änderung der Therapiestrategie aufgrund des Ergebnisses der MRT vor. In einer retrospektiven Fallserie bei Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom und Parametern des niedrigen Risikos werden Angaben zur Häufigkeit eines Upstaging (auf cT3) und dem daraufhin geänderten therapeutischen Vorgehen gemacht ( n gesamt = 144 Pat., [150]). Bei fünf Patienten erfolgte eine Upstaging auf cT3, bei 2 wurde die Strategie geändert (1,3 % der Gesamtgruppe). Weitere Serien [173-175] weisen den Anteil von Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikos nicht aus und enthalten keine Angaben zu einer geänderten Strategie durch das MRT-Ergebnis.

Darüber hinaus liegen weder für die Sicherheit der Lokalisation von Tumoren [153] noch für die Unterscheidung in „indolente“ und „nicht-indolente“ Karzinome bei klinisch begrenzten Karzinomen [151] überzeugende Daten für einen Nutzen der MRT bei Niedrig- Risiko-Tumoren vor. Die MRT wird deshalb bei Tumoren des niedrigen Risikos nicht zum Staging empfohlen.

### Zu Empfehlung 4.12

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

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

### Zu Empfehlung 4.13

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

Die Literatur zeigt für die Testgüteparameter zur richtigen Erkennung einer pT3-Kategorie durch die MRT (1,5T) stark variierende Werte angegeben (Daten aus 6 Studien: Sensitivität im Median 46,5 %, 95 % KI 38,5-71,4 %; Spezifität im Median 88 %, 95 % KI 73-93,7 %). An einer Patientengruppe mit als high risk eingeschätztem Prostatakarzinom zeigen Torricelli et al. 2008 [175] eine Änderung der Therapiestrategie bei 28,8 % der Patienten, die aufgrund eines im MRT erscheinenden massiven extraprostatatischen Befalls bzw. Samenblaseninfiltration oder positiver Lymphknoten nicht operiert wurden. In dieser Studie wurde eine 3T MRT eingesetzt. Eine weitere Auswertung [176] liegt zur diagnostischen Sicherheit des Nachweises einer Blasenwandinfiltration bei Patienten mit klinischen Symptomen vor. Es zeigte sich eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 87 %. Hierbei erfolgte die präoperative Diagnosesicherung durch Zystoskopie mit Biopsie und die Indikation dazu wurde auch aufgrund klinischer Symptome gestellt, so dass die MRT nur eine Zusatzuntersuchung darstellt.

Laut einer Metaanalyse von Abuzallouf et al. (2004) [154] steigt die Prävalenz einer histologisch bestätigten N+-Kategorie bei Gleason > 7 auf 22,8 % und bei T3/4 auf 25,7 % an. Die diagnostische Genauigkeit des Lymphknotenstaging ist in der MRT und in der CT vergleichbar. In einer Studie von Wang et al. (2006) [163] mit 411 Patienten wurde für die MRT ein positiver Vorhersagewert von 50 % und ein negativer Vorhersagewert von 96 % für das Vorliegen einer lymphogenen Metastasierung gezeigt. Dies entspricht den Werten für die CT. Patienten mit positivem MRT- oder CT-Befund haben demnach mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine N+-Kategorie. Diesen Patienten kann somit eine eventuell nebenwirkungsreichere Lymphadenektomie erspart und eine adäquate Therapiealternative angeboten werden (siehe Kapitel 5.7 „Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting“). Für die

PET/CT weist der Review von Krause et al, 2011 [137] Daten aus 5 kleinen Studien (25 bis 67 Patienten) mit einer gemittelten Sensitivität von 61 % und einer Spezifität von 95 % (95 %KI n.a.) für das Staging aus. Die Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Fallzahlen der Studien mit Unsicherheit behaftet.

#### **Zu Empfehlung 4.14**

Zur Evaluation der Skelett-Ganzkörperszintigraphie mit technetiummarkierten Phosphonaten wurde im Wesentlichen die Metaanalyse von Abuzallouf 2004 [154] zugrunde gelegt. Insgesamt wurden 23 Studien zur Knochenszintigraphie bei Patienten mit neu diagnostiziertem, unbehandeltem Prostatakarzinom analysiert. Hierbei wurde im Besonderen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Knochenmetastasen in Abhängigkeit vom PSA-Wert, der T-Kategorie und dem Gleason-Score ermittelt.

Die Ergebnisse aus der systematischen Aufarbeitung der Literatur [154] ) – meist retrospektive Fallserien – zeigen folgende Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen von Knochenmetastasen abhängig vom PSA-Wert:

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

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

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

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

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

Bei Vorliegen eines Risikofaktors wird eine Skelettszintigraphie im Rahmen des Primärstaging empfohlen. Wird zusätzlich zur Ganzkörperknochenszintigraphie eine SPECT bzw. SPECT-CT (Schichtaufnahmen) durchgeführt, können die Sensitivität und die Spezifität ebenfalls erhöht werden [177].

### Zu Empfehlung 4.15

Für die PET/CT wurde zur Fragestellung des Staging ein systematischer Review [137] identifiziert. Insgesamt 8 Studien (n=19-58, im Mittel 36) zeigen widersprüchliche Ergebnisse für die Testgüteparameter des Cholin-PET/CT für das lokale Staging. Mehrere Studien zeigen eine hohe Sensitivität, anderen Studien zeigen eine niedrige Sensitivität für die korrekte T-Kategorie (Range 66 %-100 %, im Mittel 85 %). Die Spezifität ist für 5 Studien angegeben und liegt bei 43 %-86 %, im Mittel 73 %. In den Review wurden Studien eingeschlossen, bei denen als radioaktive Marker <sup>11</sup>C-Cholin oder <sup>11</sup>F-Fluorcholin eingesetzt wurden, da Prostatakarzinomzellen einen charakteristischen Anstieg des Cholin-Turnovers zeigen. <sup>18</sup>F-FDG weist bei der Prostatakarzinomdiagnostik eine eingeschränkte Sensitivität auf, da FDG häufig nur eine geringe Speicherung in gut differenzierten Prostatakarzinomzellen zeigt [165]. Für die Primärdiagnostik und das lokale Staging zeigt sich bei der Cholin-PET/CT - wie für andere bildgebende Verfahren - die Schwierigkeit, zwischen Karzinomzellen und benignen Veränderungen (insbesondere benignen Hyperplasie) zu unterscheiden; zudem wird die diagnostische Sicherheit durch die spezifische Tumorkonfiguration beeinflusst [178].

Für die Abklärung von Lymphknotenmetastasen ist die PET/CT aufgrund der Alternativen MRT oder CT nicht erforderlich. Knochenmetastasen werden mit dem PET/CT ggf. sensitiver diagnostiziert als mit der Szintigraphie. Auch die MRT bietet ebenfalls ggf. einen früheren Nachweis [179]. Die Verfahren sind in prospektiven vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten zu evaluieren und ersetzen derzeit nicht die Knochenszintigraphie. Die PET/CT wird deshalb nicht für die Routinediagnostik im Rahmen der primären Diagnostik und des primären Stagings empfohlen.

### Zu Empfehlung 4.16

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

### Zu Empfehlung 4.17

Zur Prädiktion werden folgende Nomogramme empfohlen:

- Karzinomnachweis in der Biopsie bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom: Nomogramm von Chun et al. [159];
- organbegrenztetes Tumorwachstum: Nomogramm von Steuber et al [158];
- lymphogene Metastasierung: Nomogramm von Briganti et al. [157];
- Prognoseeinschätzung: Nomogramme von der Arbeitsgruppe um Kattan et al. [180-182].

### Zu Empfehlung 4.18

Bei der Bestrahlung steht das Operationspräparat als histologischer Gold-Standard nicht als Therapiehilfe zur Verfügung. Daher soll auf nichtinvasive Verfahren mit den besten Testgüteparametern zurückgegriffen werden, wenn vom Stagingergebnis (Ermittlung der Tumorausdehnung) das Therapieausmaß abhängt. Von den in Frage

kommenden diagnostischen Verfahren DRU, TRUS und MRT hat die MRT die besten Testgüteparameter [160-164].

#### **Zu Empfehlung 4.19**

Zum Nutzen der Cholin-PET/CT bei der Rezidivdiagnostik liegen zwei systematische Reviews vor. Krause et al, 2011 [137] geben eine Übersicht über die stark variierenden Testgüteparameter des PET/CT zur Beurteilung des Lokal- und Systembefundes beim Restaging (mittlere Sensitivität 70,7 %, mittlere Spezifität 65,3 %). Die PSA-Werte der Patienten liegen im Median der Studien bei 5ng/ml (in einer Studie unter 1ng/ml). Die Sensitivität des PET/CT korreliert positiv mit der Höhe des PSA-Werts [137]. Die Kombination der PET mit einer diagnostischen CT (Einsatz von Kontrastmittel) erhöht die diagnostische Sicherheit signifikant [183]. Zu beachten ist, dass die weitaus größte Anzahl von Patienten (in der größten Serie [184] z.B. 87 %) keine histologische Sicherung erfahren, sondern die Diagnosebestätigung anhand des weiteren klinischen Verlaufs bzw. einer Wiederholung der Bildgebung erfolgt (z.B. mit einem Follow up von 12 Mo). Der höchste positive prädiktive Wert der PET/CT für den Nachweis eines Rezidivs nach Operation wurde in der größten Serie [184] (358 Pat.) mit 91 % erreicht. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit eines richtig erkannten Rezidivs mit einem höheren PSA-Wert, primär lokal fortgeschrittener Tumorkategorie und vorhergehenden PSA-Rezidiven sowie höherem Alter zunimmt. Sie geben einen PSA-Wert von 1,4 ng/ml als eine aus den Ergebnissen abgeleitete Grenze für einen Einsatz der PET-CT an. Oberhalb dieser Grenze konnten 68 % der Karzinome nachgewiesen werden, unterhalb nur 24 %. Auch Picchio et al, 2010 [165] weisen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zum Restaging auf die eingeschränkte Sensitivität des PET/CT zur Beurteilung des Befundes bei PSA-Werten <1ng/ml hin. Die PET/CT zum Restaging nach Operation soll deshalb bei PSA-Werten <1ng/ml nicht angewandt werden.

#### **Zum Einsatz der Cholin PET/CT bei PSA-Werten >1ng/ml**

Für den Einsatz der Cholin-PET/CT bei PSA-Werten >1ng/ml wurde keine Empfehlung ausgesprochen. Dabei waren für den Verzicht auf eine Empfehlung nicht primär die Testgüteparameter der PET/CT ausschlaggebend, sondern das Fehlen von sicheren Nutznachweisen für therapeutische Maßnahmen, die aus den Ergebnissen der Bildgebung resultieren. Die lokale Bestrahlung oder operative Entfernung von Lymphknotenmetastasen wurden als individuelle Heilversuche eingestuft. Zu den Therapien liegen wenige kleine Fallserien ohne Kontrollgruppen vor. Sowohl zur perkutanen Bestrahlung von abgegrenzten Lymphknotenmetastasen [185] als auch zur operativen Entfernung von Lymphknotenmetastasen [186] liegen Publikationen vor, bei denen die Lymphknoten mittels PET/CT entdeckt wurden. Falls im Rahmen eines individuellen Heilversuchs bei v.a. Rezidiv nach primärer OP eine Salvage-Lymphknotenchirurgie oder nodale Bestrahlung angestrebt wird, kann bei PSA > 1ng/ml eine Cholin PET/CT zur Lokalisationsdiagnostik durchgeführt werden.

Es gibt Hinweise aus drei Serien, dass die Sensitivität der PET/CT auch von der PSA-Verdopplungszeit abhängt [184; 187; 188]. Bei PSA-Werte >1ng/ml wurde eine signifikant bessere Detektion von Rezidiven bei einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als 3 Monaten ermittelt.

## **4.3. Pathomorphologische Untersuchungen**

*N. Wernert, G. Jakse, P. Kahl, H.-J Luboldt, U. Wetterauer*

Das folgende Kapitel orientiert sich an den Empfehlungen des College of American Pathologists [189], der WHO/UICC [190], des Royal College of Pathologists (RCPATH),

UK [191] sowie des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie [192].

Es gliedert sich in drei Teile:

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

#### 4.3.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom

4.20	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollen folgende drei Parameter berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gleason-Grading (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung 4.33);</li> <li>▪ TNM-Kategorie (entsprechend dem TNM-Atlas der aktuellen Auflage);</li> <li>▪ chirurgische Resektionsränder des Karzinoms.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur : [193; 194] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

#### Hintergrundinformationen

##### Zu Empfehlung 4.20

Für die Prognose des Prostatakarzinoms haben sich der Gleason-Score [195; 196], die TNM-Kategorie sowie der R-Status des Karzinoms als primär klinisch relevant erwiesen [189; 197-201]. Das TNM-Stadium kann, ebenso wie der R-Status nur gemeinsam vom Pathologen und vom Kliniker in Zusammenschau aller verfügbaren pathohistologischen und klinischen Informationen festgelegt werden. Der R-Status bedeutet eine Angabe über das Vorhandensein eines Residualtumors. Vom Pathologen ist in Bezug auf den R-Status zu bestimmen, ob der chirurgische Resektionsrand tumorfrei ist. Ob Fernmetastasen oder klinisch erkennbare Residuen vorhanden sind, muss der Kliniker mitteilen.

## 4.3.2. Allgemeine Grundsätze

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

4.21	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Dem Pathologen sollen folgende Angaben übermittelt werden: Patientendaten, Art der Entnahme (z. B. Stanzbiopsie, radikale Prostatektomie, transurethrale Resektion, Enukleation), Entnahmelokalisation der Gewebeproben sowie weitere relevante klinische Informationen (PSA-Werte, Ergebnisse der digitalen-rektalen Untersuchung und bildgebender Verfahren, vorausgegangene konservative Behandlung).</li> <li>b. Das Prostatektomiepräparat soll ohne vorherige Gewebsentnahme an den Pathologen übersandt werden, um Artdiagnose des Tumors, Bestimmung der T-Kategorie und Beurteilung des Resektionsrands nicht zu beeinträchtigen.</li> <li>c. Für Gewebsentnahmen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen siehe Empfehlung 4.33.</li> <li>d. Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen gepufferten 4 %-igen Formalins erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1).</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

#### Hintergrundinformation

##### Zu Empfehlung 4.21

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

Für die Dokumentation der entnommenen Gewebeproben hat sich eine standardisierte Form der Berichtserstellung als hilfreich erwiesen. Aktuelle Formblätter zur Dokumentation von Stanzbiopsien und Prostatektomien werden derzeit von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie bzw. dem Berufsverband der deutschen Pathologen überarbeitet bzw. entwickelt. Sie werden dieser Leitlinie im Rahmen der regelmäßigen Überarbeitungen beigefügt werden.

## 4.3.2.2. Histopathologische Karzinomdiagnose und Differentialdiagnose

4.22	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Diagnose des gewöhnlichen Prostatakarzinoms sind in der Regel folgende histomorphologische Kriterien erforderlich: 1. Architekturstörungen + 2. Kernatypien + 3. Ausschluss einer benignen Läsion. a. Sind nur zwei der genannten Kriterien vorhanden, sollte die Diagnose atypischer Drüsen bzw. einer so genannten atypischen mikroglandulären Proliferation („atypical small acinar proliferation – ASAP“) oder „atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“ gestellt werden mit einer weiteren Unterteilung in „wahrscheinlich gutartig“, „wahrscheinlich bösartig“ oder „unklarer Dignität“. b. Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen um die Formationen des gewöhnlichen Prostatakarzinoms sollten in unklaren Fällen immunhistochemische Färbungen sowohl für p63 wie für Basalzellkeratine durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [107; 202-207]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

4.23	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Das gewöhnliche Prostatakarzinom und seine Varianten sollen gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation unterteilt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [208]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

4.24	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Vorliegen einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) soll im histopathologischen Befund nur die „High-Grade-PIN“ erwähnt werden mit einem zusätzlichen Hinweis auf ein uni- oder multifokales Auftreten.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [104; 106; 108; 203; 209; 210]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

## Hintergrundinformationen

### Zu den Empfehlungen 4.22-4.24

Geeignete immunhistochemische Marker zur Diagnose des gewöhnlichen Karzinoms sind:

- p63, Basalzelkeratine: Nachweis des Fehlens von Basalzellen um Karzinomdrüsen [204-207].
- PSA, PSMA (SPP, Androgenrezeptor): Nachweis der Herkunft aus der Prostata [211-213].
  - Als gewöhnliches Prostatakarzinom wird das epitheliale Adenokarzinom bezeichnet, das die überwiegende Mehrzahl der Prostatakarzinome ausmacht. Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2004 führt weiterhin seltene und besonders differenzierte Prostatakarzinome (z. B. Prostatakarzinom mit zahlreichen endokrinen Zellen, pseudohyperplastisches, atrophes, xanthomatöses, muzinöses, duktales, siegelringzelliges und sarkomatoides Karzinom, Basalzellkarzinom, Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinom, gut differenzierter neuroendokriner Tumor = Karzinoid, schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom = kleinzelliges Karzinom) sowie gutartige und atypische Läsionen auf, die von Prostatakarzinomen abgegrenzt werden müssen (prostatistische intraepitheliale Neoplasie – „PIN“, adenomatöse, cribriforme, postatrophe Hyperplasie, sklerosierende Adenose, nephrogenes Adenom, Verumontanum-Drüsen-Hyperplasie, Samenblasenepithel, Cowper-Drüsen etc.).
  - Weitere empfohlene immunhistochemische Marker zur Diagnose und Differentialdiagnose dieser Läsionen sind Chromogranin, Synaptophysin, S100 und Aktin. Der diagnostische Wert der Alpha-Methyl-CoA-Razemase (AMACR, [214]) ist umstritten.

Bei Patienten mit der Diagnose „ASAP“ wird die Rate an invasiven Karzinomen bei bioptischer Kontrolle mit 42-48 % angegeben [104; 105]. Deshalb sollte hier eine Rebiopsie erfolgen. Die so genannten PIN-Läsion (prostatistische intraepitheliale Neoplasie) wird in eine „Low-Grade“ und eine „High-Grade“-PIN-Läsion unterteilt [215; 216]. Nur die „High-Grade“-PIN-Läsion (HG PIN) gilt als fakultative Vorläuferläsion und (insbesondere bei multifokalem Auftreten in Stanzbiopsien) als Indikatorläsion des Karzinoms der peripheren Zone [108; 203; 209; 210]. Ein systematischer Review unter Einbeziehung neuerer Literatur zeigt jedoch keine wesentlich höhere Rate invasiver Karzinome bei Kontrollbiopsie im Vergleich zu Patienten mit Rebiopsie nach benigner Diagnose, im Median wurden in 24,1 % der Fälle ein invasives Karzinom diagnostiziert [107]. Die Reduktion der invasiven Karzinome bei Rebiopsie in jüngerer Zeit wird auf die höhere Zahl entnommener Gewebeproben bei der Erstbiopsie zurückgeführt. Bei ausgedehnter High-Grade-PIN (Nachweis in mind. vier Gewebeproben) erhöht sich jedoch das Risiko (Angabe aus einer retrospektiven Fallserie) auf 39 %, so dass in diesem Fall ebenfalls eine Rebiopsie empfohlen wird [108].

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

## 4.3.2.3. Grading

4.25	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei allen gewöhnlichen Prostatakarzinomen soll ein Gleason-Score entsprechend der überarbeiteten Version von 2005 erstellt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [193]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

4.26	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Zusätzlich zum Gleason-Score kann ein Grading nach Mostofi/ WHO oder Helpap durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [217-219]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

## Hintergrundinformation

## Zu den Empfehlungen 4.25 und 4.26

Für das Grading des gewöhnlichen Prostatakarzinoms hat sich weltweit das Gleason-Grading (Gleason-Score) entsprechend der Konsensuskonferenz der WHO von 2002 durchgesetzt, das inzwischen nach einer überarbeiteten Version angewandt wird [193]. Daneben sind das Grading nach Mostofi/WHO [219] und in Deutschland das Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises nach Helpap [217; 218] etabliert. Dieses ist jedoch international nicht gebräuchlich.

Der Gleason-Score weist im Gegensatz zum Mostofi/WHO und zum Helpap-Grading eine schlechtere Intra- und Inter-Observer-Reproduzierbarkeit auf [199; 220-222].

Seit 2005 findet auch ein modifiziertes Gleason-Grading Anwendung, das auf einer internationalen Konsensuskonferenz festgelegt wurde und in Deutschland als modifiziertes Gleason-Grading nach Helpap bekannt ist. Die Anwendung des modifizierten Gleason-Scores führt in Biopsien zu einer Änderung des häufigsten Gleason-Scores von 6 nach 7a. Außerdem konnte eine bessere Übereinstimmung des Gleason-Scores zwischen Biopsie und Prostatektomiepräparat gezeigt werden. Die Anwendung dieses modifizierten Gleason-Gradings sollte gesondert ausgewiesen werden [223].

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

Kein Gleason-Score soll erstellt werden bei:

- konservativ vortherapiertem gewöhnlichem Karzinom;
- adenosquamösem und Plattenepithelkarzinom;
- Urothelkarzinom;
- Basalzellkarzinom;
- kleinzelligem Karzinom.

### 4.3.3. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate

#### 4.3.3.1. Stanzbiopsie

4.27	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Jede Gewebeprobe soll eindeutig einer Lokalisation zuzuordnen sein. b. Vom Pathologen sollen Anzahl und Länge der Gewebeproben bestimmt werden. Die Stanzzyylinder sollen flach und in der gesamten Länge eingebettet und in Stufenschnitten aufgearbeitet werden (mindestens 5 Schnittstufen pro Paraffinblock).	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von:[224; 225]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

4.28	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben.</li> <li>▪ Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche/Gesamtstanzzyylinderfläche.</li> <li>▪ Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“. Angabe des Gesamt-Gleason-Scores.</li> <li>▪ Lymphgefäß- (L) und Venen- (V) Invasion (L0 oder L1, V0 oder V1).</li> <li>▪ Perineurale Infiltration (Pn0 oder Pn1),</li> <li>▪ wenn beurteilbar, sollen eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum (cT3a) und eine Samenblaseninfiltration (cT3b) angegeben werden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [226-230]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

4.29	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei fehlendem Karzinomnachweis sollen Angaben zur Repräsentativität der Proben sowie zu PSA-relevanten Befunden (z. B. unspezifische oder so genannte granulomatöse Prostatitis, noduläre Hyperplasie, Infarkt) gemacht werden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

4.30	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Nach hormonablativer Therapie (LHRH-Analoga, Antiandrogene) oder Bestrahlung kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [231]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

### Hintergrundinformation

#### Zu Empfehlung 4.27

Die Stanzbiopsien sollen entsprechend dem Kapitel 3.2 „Stanzbiopsie der Prostata“ entnommen werden (in der Regel zehn- bis zwölf Gewebezylindern, je fünf- bis sechs Zylinder aus dem rechten und dem linken Prostatalappen – jeweils Apex, Mitte, Basis lateral und medial). Ggf. zusätzliche Biopsien aus klinisch suspekten Arealen. Alle Proben sollen durch entsprechende Angaben lokalisiert werden [226], (siehe Kapitel 3.2 „Stanzbiopsie der Prostata“). Die Nadelgröße sollte, wenn möglich, 20 Gauge betragen.

Prostatastanzbiopsien können zur gestreckten Fixierung (in 4 % Formalin) zum Beispiel auf Schaumstoffplättchen (oder Filterpapier) gelegt werden.

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

#### Zu den Empfehlungen 4.28 – 4.30

Zeichen der Regression des Prostatakarzinoms nach hormonablativer Therapie oder Bestrahlung umfassen Zytoplasmavakuolisierung und Kernpyknosen [232-234]. Zur Identifizierung regressiv veränderter Tumorzellen eignet sich die immunhistochemische PSA-Färbung. Einen Vorschlag zur Quantifizierung der Tumoregression in „gering, mäßig und stark“ haben Dhom und Degro [231] erarbeitet. Es existiert aber kein internationaler Standard für ein Regressionsgrading des Prostatakarzinoms.

**4.3.3.2. Radikales Prostatektomiepräparat**

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

4.32	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Angabe der Karzinomlokalisierung und der semiquantitativ geschätzten Tumorausdehnung (% des befallenen Parenchyms).</li> <li>▪ Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie).</li> <li>▪ Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung der Kategorie pT3a (Kapselüberschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. [197] in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (= höheres Ausmaß der Penetration).</li> <li>▪ Angabe zum chirurgischen Resektionsrand. Bei freiem Randsaum soll der minimale Randabstand in mm angegeben werden.</li> <li>▪ Bei R1-Status (= positiver Residualtumor) aufgrund eines nicht tumorfreien Randsaums sollen der Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, postero-lateral, anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral), die Ausdehnung der Beteiligung (in mm) sowie das Fehlen oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 77 %	

### Hintergrundinformationen

#### Zu den Empfehlungen 4.31 und 4.32

Anatomische Grundlage für Beschreibungen und Beurteilungen der Prostata ist das anatomische Prostatamodell nach McNeal [235; 236] mit Einteilung der Prostata nach ihrer Embryogenese und der Histogenese des Karzinoms in drei Zonen: zentrale Zone (10 % der Prostatakarzinome), Transitionalzone (15 bis 20 % der Prostatakarzinome, meist so genannte inzidente Karzinome) und periphere oder posterolaterale Zone (70 bis 75 % der Prostatakarzinome, manifeste Karzinome).

Anatomische Besonderheiten der Prostata:

- die so genannte „Kapsel“ ist lediglich unscharf begrenztes fibromuskuläres Stroma. Diagnose pT3a nur bei eindeutiger Kapselüberschreitung (Tumor im Fettgewebe);
- im Bereich von Apex, neuromuskulärem Bündel, Blausausgang und anterior fehlt eine „Kapsel“. Im Apexbereich und anterior Vorkommen quergestreifter Muskulatur. Die Diagnose einer extraprostatatischen Ausbreitung ist in diesen Lokalisationen erschwert bis unmöglich. Diagnose einer Blasenhalinfiltration

(pT4) nur, wenn typische Harnblasendetrusormuskulatur (Muscularis propria) infiltriert ist;

- wegen der prognostischen Relevanz des R-Status [189; 197] und dem häufigen Vorkommen multifokaler Prostatakarzinome [237-239] sollen radikale Prostatektomiepräparate komplett eingebettet werden [240]. Ob der minimale Randabstand in mm anzugeben ist, wurde von der Autorengruppe kontrovers diskutiert, da dies nicht regelhaft eine therapeutische Konsequenz nach sich zieht. Eine standardisierte Aufarbeitung wurde jedoch begrüßt; die Empfehlung wurde deshalb beibehalten.
- Der tumorfreie Randsaum ist nicht gleichzusetzen mit dem R-Status, da sich dieser auf das Vorhandensein eines Residualtumors jeder Lokalisation bezieht (z. B. auch Fernmetastase). Bei mikroskopischem Tumorbefall des Absetzungsrandes ist dementsprechend von einem R1-Status auszugehen, bei makroskopischem Tumorbefall von einem R2-Status.
- Die prognostische Relevanz des Tumolvolumens ist nicht gesichert [241] und eine exakte Bestimmung in der Routinediagnostik nur sehr schwer zu realisieren. Die Bestimmung des Tumolvolumens wird daher nicht empfohlen;
- evtl. intraoperativer Schnellschnitt bei geplanter nervenschonender radikaler Prostatektomie [242; 243].

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

4.33	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Das Material sollte gewogen werden. Es sollten mindestens 10 Kapseln eingebettet werden. Vom Restmaterial sollte pro 3 g eine weitere Kapsel eingebettet werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [244; 245]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

4.34	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms, einer tumorverdächtigen oder einer potenziell präkanzerösen Veränderung (z. B. atypische adenomatöse Hyperplasie, „High-Grade-PIN“) soll das Restmaterial komplett eingebettet werden, falls dies therapeutische Konsequenzen hat. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms sollen ein Gleason-Grading durchgeführt, die pT-Kategorie (pT1a, pT1b) festgelegt sowie weitere Parameter zum Prostatakarzinom angegeben werden (siehe Gewebeproben aus der Stanzbiopsie).</li> </ul>	
Level of Evidence	Expertenkonsens auf der Grundlage von:[246]	

**4**

Gesamtabstimmung: 98 %

### Hintergrundinformation

#### Zu den Empfehlungen 4.33-4.34

Im transurethralen Resektionsmaterial oder der enukleierten nodulären Hyperplasie wird ein inzidentes Prostatakarzinom in 8,6- bis 15 % gefunden [244; 246; 247]. Dabei hängt die Häufigkeit inzidenter Karzinome von der Vollständigkeit der Aufarbeitung des Materials ab [244; 245]. Eine einheitliche Empfehlung zur Vollständigkeit der Aufarbeitung existiert aber noch nicht. Eine vollständige Aufarbeitung des Restmaterials wird empfohlen unter Abwägung der klinischen Konsequenzen einer möglichen Tumordiagnose. Hierbei spielen Alter, Komorbidität und Wunsch des Patienten eine Rolle. Für eine korrekte pT-Kategorie ist bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms eine komplette Aufarbeitung des Materials erforderlich [246].

## 4.3.3.4. 4.3.3.4 Regionale Lymphadenektomie

4.35	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für die Aufarbeitung von Lymphknoten soll folgendes Vorgehen eingehalten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die Lymphknoten sollen getrennt nach Regionen beurteilt werden;</li> <li>▪ es soll die makroskopisch erkennbare Anzahl der Lymphknoten bestimmt werden;</li> <li>▪ alle erkennbaren Lymphknoten sollen vollständig eingebettet und histologisch untersucht werden;</li> <li>▪ nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) unter Angabe der Zahl vom Karzinom befallener Lymphknoten pro Zahl der untersuchten Lymphknoten angegeben werden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [248]	
Gesamtabstimmung: 98 %		

**Hintergrundinformationen****Zu Empfehlung 4.35**

Der Lymphadenektomie kommt bei der Ermittlung der Tumorausdehnung ein wesentlicher Stellenwert zu (siehe Kapitel 5.4.4 „Lymphadenektomie“). Dementsprechend sind alle Lymphknoten vollständig einzubetten und zu untersuchen [248]. Um nach Regionen getrennt beurteilen zu können, sollen die Lymphknoten getrennt nach Regionen dem Pathologen übersandt werden. Einige Parameter der lymphogenen Metastasierung (Mikro-/Makrobefall, kapselüberschreitendes Wachstum) bedürfen im Hinblick auf ihre prognostische Relevanz der weiteren Klärung. Ihre Dokumentation ist deshalb nicht Standard.

#### 4.3.4. Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben

4.36	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Eine Gewebsentnahme für wissenschaftliche oder andere Untersuchungen soll nur nach Einverständnis des aufgeklärten Patienten und Vorliegen eines positiven Ethikvotums durchgeführt werden. b. Gewebeproben sollen vom Urologen oder vom Pathologen in gegenseitiger Absprache entnommen werden. Entnahme und Lokalisation der Gewebeproben sollen auf dem Einsendeschein dokumentiert werden. c. Von allen asservierten Proben soll ein konventionell gefärbter (HE) Schnitt als Kontrolle diagnostisch ausgewertet werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [249; 250]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

#### Hintergrundinformation

##### Zu Empfehlung 4.36

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

## 5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

### 5.1. Therapieplanung und Aufklärung

5.1	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention, das Konzept eines verzögerten Vorgehens (Active-Surveillance) und eine palliative Therapie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

5.2	Statement	2009
Level of Evidence <b>4</b>	Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung für eine nichtkurativ intendierte Therapiestrategie ausschlaggebend und sind vom behandelnden Arzt zu beachten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenpräferenz;</li> <li>• eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten;</li> <li>• Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko.</li> </ul>	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

5.3	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die für eine lokale kurative Behandlung in Frage kommen, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie, Strahlentherapie und Brachytherapie, sondern auch über Active-Surveillance (AS) informiert werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97%	

5.4	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen von radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Active-Surveillance-Strategie abgewogen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 83 %	

5.5	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten, für die eine kurative Therapie in Frage kommt, sollte vor der Therapieentscheidung angeboten werden, sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten über die Vor- und Nachteile der radikalen Prostatektomie und Strahlentherapie aufgeklärt zu werden. <b>Anmerkung: Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom.</b>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 85 %	

### Hintergrundinformationen

*L. Weißbach, D. Böhmer, S. Höcht, G. Lümmlen, S. Machtens*

Die oben genannten Empfehlungen sollen die Kommunikation mit dem Patienten und seine Therapieentscheidung unterstützen.

Ausgangssituation und Grundlage für die weitere therapeutische Planung sind die diagnostische Sicherung und die Ermittlung der Tumorausdehnung ggf. mittels TRUS, MRT, CT und Szintigraphie (siehe Kapitel 4. „Diagnostik und Stadieneinteilung“).

Am Ende der Diagnostik steht fest, ob der Patient ein lokalisiertes (lokal begrenzt oder lokal fortgeschritten) oder lymphogen/hämatogen metastasiertes Prostatakarzinom hat. Im letzteren Falle ist der Tumor nicht heilbar und die Frage nach einer lokal potenziell kurativen Therapieoption stellt sich nicht.

Handelt es sich um einen klinisch nicht metastasierten Tumor, müssen Arzt und Patient gemeinsam entscheiden, ob eine lokale potenziell kurative Therapie erfolgen soll oder nicht. Der beschriebene Gedankengang und Handlungsalgorithmus wird in Abbildung 1 verdeutlicht.

Die oben genannten Empfehlungen gelten v.a. für Patienten, die eine lokale kurative Therapiestrategie erhalten sollen. Zu Patienten, die eine palliative Therapiestrategie

erhalten sollen, wird über die Ausführungen in diesem Kapitel im Abschnitt „Watchful Waiting und alleinige hormonablativ Therapie“ Bezug genommen.

#### **Zu Empfehlung 5.1**

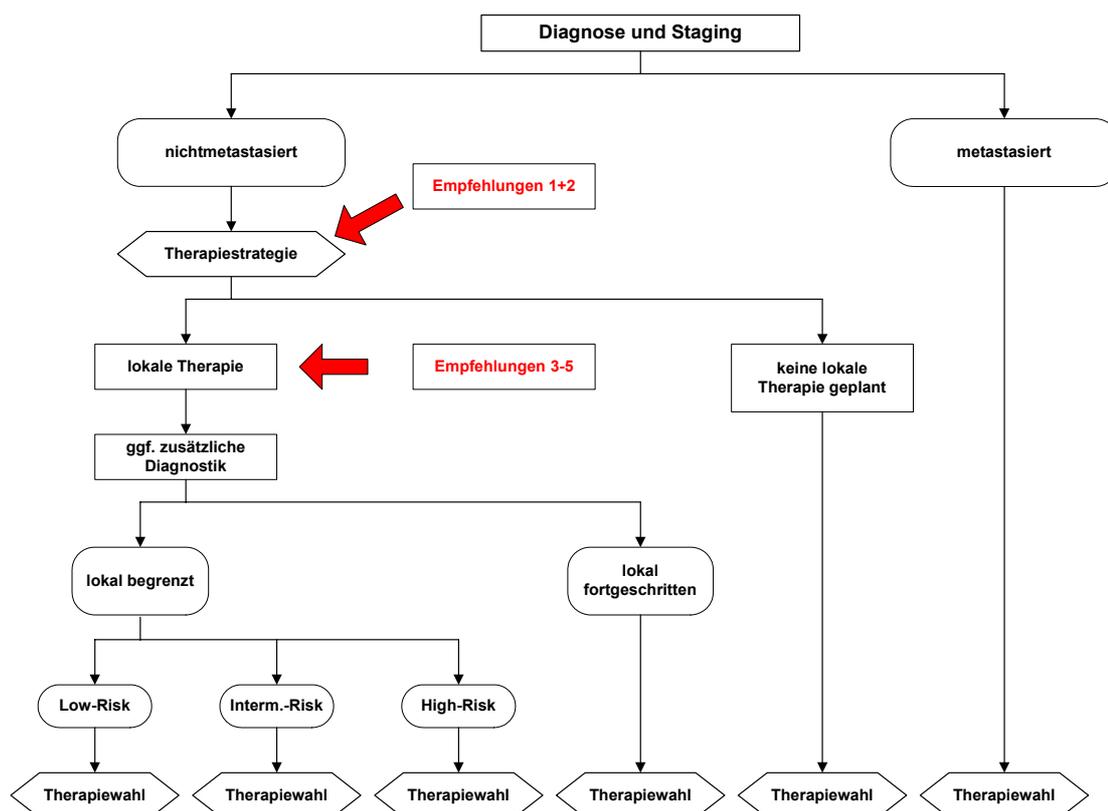
Diese Empfehlung gilt für alle Patienten mit nichtmetastasiertem PCa. Bei der Aufklärung erkennt der Arzt die Patientenautonomie an, dies entspricht dem Good-Clinical-Practice-Prinzip.

#### **Zu Statement 5.2**

Die Planung einer Therapiestrategie beinhaltet stets die Abwägung von Nutzen und Risiko. In Anlehnung an andere qualitativ hochwertige Leitlinien wurden die als am wichtigsten erachteten Faktoren bei der Entscheidungsfindung aufgeführt.

Da es sich beim Prostatakarzinom um eine im Allgemeinen langsam progrediente Erkrankung mit langen Gesamtüberlebenszeiten auch ohne therapeutische Intervention handelt, sind die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen. Zu erwähnen ist, dass im reiferen Alter ein hohes Risiko einer Dekompensation der Blasenfunktion nach lokalen Therapiemaßnahmen besteht.

Bei Vorliegen eines hohen Risikos für eine Progression des diagnostizierten Prostatakarzinoms kann in Anbetracht eines unbedingten Wunsches des Patienten nach Heilung eine zumeist kurativ intendierte Therapie erfolgen. Unter Inkaufnahme des hohen Progressionsrisikos ist aber auch ein palliatives Vorgehen möglich. Das Progressionsrisiko soll daher in jedem Falle thematisiert und diskutiert werden. Neben der Risikostratifizierung von D'Amico et al. 1998 [149] stehen außerdem validierte Nomogramme zur Verfügung, die zur Abschätzung des Progressionsrisikos herangezogen werden können (siehe Kapitel 4. „Diagnostik und Stadieneinteilung“).



**Abbildung 1: Algorithmus I: Diagnose und Staging**

### Zu Empfehlung 5.3

Siehe hierzu Kapitel 5.2 "Active Surveillance".

### Zu Empfehlung 5.4

Primäre Intention der Empfehlung ist es, die AS bei geeigneter Niedrigrisikokonstellation als eine den lokal kurativen Therapieverfahren ebenbürtige Handlungsoption darzustellen.

Konkrete Angaben zu unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen der einzelnen lokal kurativen Verfahren sind aufgrund der wenigen vergleichenden Studien problematisch. Die Nebenwirkungen sind zudem sehr unterschiedlich definiert. So identifizierten Wilt et al. 112 verschiedene publizierte Definitionen für Inkontinenz, 79 für erektile Dysfunktion, 203 Definitionen für Blasenstörungen und 87 verschiedene intestinale Diagnosen [251]. Toxizitätszahlen aus Fallserien wiederum sind aufgrund der verschiedenen Patientenkollektive nicht vergleichbar. Schließlich unterscheiden sich die Zahlenwerte in Abhängigkeit davon, ob befragte Patienten oder behandelnde Ärzte die Daten erhoben haben.

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

Gravierendste unerwünschte Wirkungen und Folgen der lokalen Therapie des Prostatakarzinoms sind Sexualstörungen in Form von erektiler Dysfunktion, Dick- und Enddarmbeschwerden sowie Störungen der Kontinenz und Harnblasenfunktion.

Eine intestinale Symptomatik (z. B. erhöhte Stuhlfrequenz, rektale Blutung) tritt häufiger nach perkutaner Bestrahlung oder Brachytherapie als nach radikaler Prostatektomie auf [92; 147; 252-254]. Ein Vergleich zwischen LDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie gestaltet sich aufgrund der eingeschränkten Datenlage schwierig. Es gibt jedoch Hinweise für einen Vorteil der LDR-Brachytherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie bezüglich der Enddarmfunktion [255].

Harninkontinenz oder Harnverhalt treten häufiger nach radikaler Prostatektomie auf als nach perkutaner Strahlentherapie oder LDR-Brachytherapie. Die Datenlage für einen Vergleich von perkutaner Strahlentherapie und LDR ist spärlich. In einer Kohortenstudie [256] schneidet die LDR-Brachytherapie auch im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie günstiger ab.

Sexualstörungen in Form von erektiler Dysfunktion sind ebenfalls häufige unerwünschte Wirkungen der lokalen Therapieverfahren. Zur Beurteilung des wahren Ausmaßes wären hier insbesondere prätherapeutische Daten zum Vergleich von Interesse, da die Prävalenz von Erektionsstörungen naturgemäß im älteren Patientenkollektiv nicht unerheblich ist. Diese Daten fehlen zumeist. Trotzdem lässt sich aus den publizierten postinterventionellen Prävalenzen die Aussage machen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie etwas höher ist als nach perkutaner Bestrahlung [147; 251; 252; 254].

Die nerverhaltende Prostatektomie führt zu geringeren Raten an erektiler Dysfunktion. Jedoch liegen zurzeit keine umfangreichen Daten und vergleichende Betrachtungen zu anderen Therapieverfahren vor. Die Raten nach LDR-Brachytherapie schwanken, sind aber bis auf den Bericht US Preventive Services Task Force nicht höher als die der perkutanen Strahlentherapie. In vergleichenden Beobachtungsstudien ist die Häufigkeit von Sexualstörungen nach LDR-Brachytherapie niedriger als nach radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie [255-259].

Eine Beurteilung der Toxizität für die HDR-Brachytherapie ist anhand von Fallserien möglich – ein direkter Vergleich des Verfahrens mit radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie oder LDR-Brachytherapie im Rahmen von Studien existiert jedoch nicht. Es kann diesbezüglich nur auf die Absolutzahlen der Studien verwiesen werden [260; 261]. Die Gefahr von Enddarmbeschwerden, Inkontinenz bzw. Harnentleerungsstörungen und erektiler Dysfunktion ist auch bei dieser Therapieoption gegeben.

Eine für radiotherapeutische Verfahren spezifische Nebenwirkung ist das Auftreten von Zweitmalignomen. Das Risiko ist nach Studien zur perkutanen Strahlentherapie [262-264] signifikant erhöht. Für die LDR-Brachytherapie ergab sich in einer Arbeit im Vergleich ein geringeres Risiko, der Unterschied zur perkutanen Strahlentherapie war jedoch nicht statistisch signifikant [265]. In einer weiteren Arbeit war die Rate an Zweitmalignomen bei der LDR-Brachytherapie insgesamt ebenfalls geringer, zu beachten ist jedoch, dass die Hazard-Ratio bei der perkutanen Strahlentherapie konstant bei 1,26/100.000 lag, die Hazard-Ratio bei LDR-Therapie sich jedoch von 0,72/100000 nach fünf Jahren auf 1,2/100000 nach neun Jahren erhöhte [266]. Die Häufigkeit von Zweitmalignomen liegt, wie die genannten Zahlen zeigen, dabei jedoch deutlich unter denen der anderen erwähnten unerwünschten Wirkungen. Für die HDR-Brachytherapie existieren hierfür (noch) keine Langzeitdaten.

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

### **Zu Empfehlung 5.5**

Diese Empfehlung trägt der Tatsache Rechnung, dass aufgrund der eingeschränkten vorliegenden Evidenz ohne randomisierte kontrollierte Vergleiche keine Priorisierung einer lokalen Therapieoption möglich ist. Diese Tatsache wird sowohl in der AUA-Leitlinie 2007, der EAU-Leitlinie 2007 und auch der niederländischen Leitlinie bestätigt [92; 147; 148].

Das einzige Verfahren, das in einem randomisierten Studiendesign als wirksam gegenüber einer Watchful Waiting-Strategie nachgewiesen wurde, ist die radikale Prostatektomie. Die Wirksamkeitsaussagen der übrigen lokalen Verfahren stützen sich auf vergleichende Kohortenstudien (perkutane Strahlentherapie, LDR-Brachytherapie) oder sogar Fallserienvergleiche (HDR-Brachytherapie). Bei einer Bewertung des RCT von Bill-Axelsson et al. [267] zum Stellenwert der operativen Therapie ist zu berücksichtigen, dass der karzinomspezifische Überlebensvorteil nur Patienten im Alter unter 65 Jahren betraf und die Patienten aus der Vor-PSA-Ära stammten.

Angesichts dieser Situation hängt die Wahl des lokalen Therapieverfahrens entscheidend von individuellen Charakteristika und persönlichen Präferenzen des Patienten ab.

Um in diesem Prozess sowohl von ärztlicher Seite als auch aus der Warte des Patienten das am besten geeignete Verfahren auszuwählen, wird eine Aufklärung sowohl beim Urologen (RPE und LDR-Brachytherapie) als auch beim Strahlentherapeuten (für die perkutane Strahlentherapie und die HDR-Brachytherapie) empfohlen. Der betroffene Patient wird so über Vor- und Nachteile der verschiedenen Verfahren umfassend informiert. Eine gleichlautende Empfehlung findet sich in der NICE-Leitlinie von 2008 [97]. In Anerkennung der Tatsache, dass aus personellen und organisatorischen Gründen eine Doppelaufklärung nicht immer realisierbar ist, wurde ein abgeschwächter Empfehlungsgrad (B) ausgesprochen. Eine doppelte Aufklärung wird jedoch ausdrücklich als wünschenswert angesehen.

## 5.2. Active Surveillance

5.6	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über Active Surveillance informiert werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

5.7	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bestandteil der Aufklärung über Active Surveillance soll neben den Vorteilen auch die fehlende Verfügbarkeit von Langzeitdaten und die Unsicherheit der Ergebnisse aufgrund kleiner Studienpopulationen sein.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [268-272]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.8	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Voraussetzung für die Wahl einer Active-Surveillance-Strategie sollen folgende Parameter sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Wert <math>\leq</math> 10 ng/ml;</li> <li>• Gleason-Score <math>\leq</math> 6;</li> <li>• cT1c und cT2a;</li> <li>• Tumor in <math>\leq</math> 2 Stenzen;</li> <li>• <math>\leq</math> 50 % Tumor pro Stanze.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>2-3</b>	Literatur: [273; 274]	
	Gesamtabstimmung: 91 %.	

5.9	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen. Biopsien sollen in den ersten 3 Jahren alle 12- bis 18 Monate vorgenommen werden, danach bei stabilem Befund alle 3 Jahre.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %.	

5.10	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	„Active Surveillance“ soll verlassen werden, wenn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als 3 Jahre verkürzt,</li> <li>▪ sich der Malignitätsgrad auf einen Gleason-Score über 6 verschlechtert,</li> <li>▪ Tumor in &gt;2 von 10 bis 12 Stanzeln nachgewiesen wird oder</li> <li>▪ &gt;50 % Tumor in einer Stanze nachgewiesen wird.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 93 %.	

5.11	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	„Active Surveillance“ soll verlassen werden, wenn der Patient dies wünscht.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 87 %.	

5.12	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>B</b>	„Watchful Waiting“ statt kurativer Behandlung sollte bei Patienten erörtert werden, die eine mutmaßliche Lebenserwartung unter 10 Jahren haben.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [275-278]	
	Gesamtabstimmung: 92 %.	

### Hintergrundinformationen

*L. Weißbach, M. Burchardt, M. Graefen, , M.-O. Grimm, H.-J. Fiebrandt, P. Fornara, A. Heidenreich, H. Rübber, S. Wagner, N. Wernert, T. Wiegel*

#### 5.2.1. Allgemeines

Zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms siehe Kapitel 2.1 „Epidemiologie“.

#### 5.2.2. Zur klinischen Bedeutung der Diagnose Prostatakarzinom

Nicht alle Männer, die im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom (PCa) entwickeln, müssen mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder Lebensqualität rechnen. Dies ist ein bekanntes Phänomen – Autopsiestudien haben schon vor Jahrzehnten gezeigt, dass die Zahl der „Karzinomträger“ um ein Vielfaches höher ist als die Zahl derer, die an einem PCa erkranken oder versterben [279].

In den letzten Jahren hat sich die PCa-Diagnostik entscheidend verändert, so dass viele Karzinome früher erkannt werden. Die Bestimmung des PSA-Werts wird häufiger angewendet. Außerdem werden zunehmend der Schwellenwert des PSA zur Biopsieindikation abgesenkt und die PSA-Dynamik sowie alterskorrelierte PSA-Grenzwerte und ausgedehntere Biopsieschemata zur Diagnostik eingesetzt. Weil dadurch die Gefahr der Überdiagnose besteht, erhöht sich die Rate vermeintlich kurativer Therapien. Von Überdiagnose spricht man, wenn Karzinome entdeckt werden, die den Patienten in seiner Lebenserwartung nicht bedrohen. Sie zu behandeln bedeutet eine Übertherapie. Ein hoher Anteil von Übertherapie ergibt sich v.a. durch die definitiven Therapien in der Gruppe der Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikos. In der europäischen Screening-Studie betrug der Anteil an Übertherapie gemessen nach 9 Jahren Follow up 54 % [55]. Die Problematik der Überdiagnostik und Übertherapie muss deshalb verstärkt diskutiert und berücksichtigt werden [280].

Um das klinisch bedeutsame PCa von einem nicht bedeutsamen zu unterscheiden sind mehrere Definitionen entwickelt und publiziert worden. Je nachdem, wie strikt die einzelnen Definitionen angewendet werden, finden sich vier- bis 19 verschiedene Definitionen des „insignifikanten“ Prostatakarzinoms [67; 228; 281-290]; [291-296];[297-305];“, [306]. Mit Ausnahme einer Publikation [306] basieren alle Definitionen auf der Arbeit von Stamey et al. von 1993 [303], die allein das Volumen als Kriterium für eine klinische Bedeutsamkeit des Tumors angeben. Gleason und Organbegrenzung sind später dazu gekommen und werden uneinheitlich verwendet (Volumen < 0,5 oder ≤ 0,5, Gleason < 7 oder Pattern 4/5, Bezeichnung ebenfalls uneinheitlich z.T. als „insignifikant“, z.T. als minimal signifikant etc.).

Separat zu den verschiedenen histologischen Definitionen eines klinisch nicht bedeutsamen Tumors gibt es „Vorhersageinstrumente“ für den histologischen Befund und die Prognose. Diese Instrumente enthalten variierende Parameter, mit Hilfe derer das Vorliegen eines nicht klinisch bedeutsamen PCa vorhergesagt werden soll. Die Zuverlässigkeit der einzelnen „Instrumente“ ist unterschiedlich – keines aber detektiert ein klinisch oder anatomisch nicht bedeutendes PCa prospektiv mit ausreichender Sicherheit. Dies ist auch das Fazit des aufwändigen systematischen Reviews von Harnden et al. (2008) [307], in dem alle verfügbaren Volumendefinitionen mit klinischen Verlaufsparemtern korreliert wurden (extrakapsuläres Wachstum, R1/2-Status nach RPE, PSA-Rezidiv nach RPE, PSA-Rezidiv nach perkutaner Strahlentherapie).

Da Tumoren ohne Behandlungserfordernis bei Erstdiagnose nicht sicher bestimmt werden können, werden andere Strategien verfolgt, um die potentielle Übertherapie zu vermeiden. Die beiden dazu angewandten Ansätze werden im Folgenden besprochen.

### 5.2.3. Active Surveillance in Abgrenzung zu Watchful Waiting

Eine große retrospektive Untersuchung von SEER hat die exzellente Prognose gut differenzierter Tumoren (Gleason < 5) belegt – gleichgültig, ob sie behandelt werden oder nicht [277]. Die von der Tumorbiologie abhängige Prognose wird durch die CaPSURE-Daten bestätigt [308]. Die Ergebnisse der Screening-Studien zeigen, dass Tumore, die aufgrund der regelmäßigen PSA-Wert-Bestimmung entdeckt werden, in etwa der Hälfte der Fälle nicht behandlungsbedürftig sind [54; 56-59; 309].

Beeinträchtigungen aufgrund definitiver – vorwiegend operativer - Therapie sind vor allem Impotenz und Inkontinenz. Die schwedische Screening-Studie weist 120 impotente Männer mehr pro 10.000 Gescreenten aufgrund der zusätzlich durchgeführten, meist radikalen operativen Therapien auf, sowie 25 mehr von Inkontinenz Betroffene pro 10.000 [310].

Um diese Folgen einer möglichen Übertherapie aufzuschieben oder dauerhaft zu vermeiden, zeichnet sich ein Paradigmenwechsel in der Primärversorgung ab. Prinzipiell lassen sich hierzu zwei ganz unterschiedliche Strategien verfolgen: *Active Surveillance (AS)* und *Watchful Waiting (WW)*. Definitionsgemäß [311] hat *Active Surveillance* bei ansonsten gesunden und für eine radikale Therapie geeignete Patienten das Ziel, unter genauer Überwachung einschließlich Kontrollbiopsie die rechtzeitige kurative Behandlung bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich möglicherweise die Tumorbiologie oder der Wunsch des Patienten ändern. Als häufigste sekundäre Behandlung wird bislang die radikale Prostatektomie (RPE) gewählt (48 %) [312].

Berücksichtigt man den „Trend zum Tumor mit niedrigem Risikoprofil“ – die Hälfte der Betroffenen tragen einen solchen Tumor [313] – und die drastische Zunahme der pT1c-Kategorie nach RPE [314], so kann man dem Wunsch nach Vermeidung einer Übertherapie durch das Anbieten der Active Surveillance-Strategie gerecht werden.

*Watchful Waiting (WW)* ist als Strategie von AS strikt abzugrenzen. Patienten mit einer *Watchful Waiting* -Strategie werden erst bei einer symptomatischen Progression palliativ behandelt [311]. Diese Strategie kann Patienten mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung < 10 Jahren mit einem Tumor T1-T4, Gleason =/< 7 und beliebigen PSA-Werten angeboten werden [275-278].

Die Daten einer Population ohne PSA-Screening aus dem schwedischen Prostatakrebsregister liefern Erkenntnisse zum tumorspezifischen Überleben 15 Jahre nach radikaler Prostatektomie mit 79 %, nach Strahlentherapie mit 54 % und ohne kurative Therapie mit 61 % [276]. Bezüglich der Unterschiede hinsichtlich der beiden

Therapieverfahren ist zu beachten, dass eine Risikostratifizierung (z. B. nach Tumorstadien) in der Studie nicht vorgenommen wurde.

In der Studie von Bill-Axelson et al. (2011) [71], die Patienten mit tastbaren Tumoren und deutlich erhöhten PSA-Werten einschließt, war der tumorspezifische Tod in der Gruppe ohne Primärbehandlung nach 15J mit 6,1 % mehr Verstorbenen statistisch signifikant häufiger. Der Unterschied im Gesamtüberleben lag bei 6,6 % weniger zugunsten der Operation (46,1 % RPE vs 52,7 % WW). Dieser Unterschied ist statistisch als absoluter Unterschied nicht signifikant, sondern nur als relativer Unterschied (relative Risikoreduktion 25 %). Bei Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein größerer Unterschied von 13,5 % (33,9 % RPE vs 47,5 % WW). Patienten ab 65 Jahre profitierten in der Subgruppenanalyse weder im Hinblick auf das tumorspezifische, noch im Hinblick auf das Gesamtüberleben von der Operation.

Die Daten aus dem Nationalen Schwedischen Krebsregister [276] und von Bill-Axelson [71] stützen insofern die These, dass die Mehrzahl der durch Biopsie diagnostizierte PCa nicht behandlungsbedürftig sind. Nach 15 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich bei Bill-Axelson ein Vorteil von 11,7 % [95 %KI 4,8-18,6] durch fehlende Fernmetastasierung nach Operation (21,7 % bei RPE; 33,4 % bei WW über alle Altersstufen). Betont werden muss, dass die Ergebnisse für die Strategie des Watchful Waiting gelten und somit nicht zur Beurteilung der Strategie des Active Surveillance herangezogen werden können, bei der bei Bedarf eine kurative Therapie angestrebt wird.

Überdiagnostik (durch Bestimmung des PSA-Wertes) führt - wie eingangs bereits ausgeführt - zur Erkennung von Tumoren, bei denen bei Nichtbehandlung das gleiche tumorspezifische Überleben erreicht werden kann wie bei definitiver invasiver Therapie [277]. Das gilt insbesondere für ältere Patienten (> 65 Jahre). Das tumorspezifische Überleben der Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils ohne definitive Intervention ist sehr hoch [71; 276]. Allerdings brauchten bei PSA-Werten bis 20ng/ml innerhalb von vier Jahren 74 % eines Patientenkollektivs mit zunächst abwartender Strategie eine sekundäre Behandlung [312]. Bei günstigeren Eingangskriterien, d.h. niedrigeren PSA-Werten, waren es nach sieben Jahren nur 34 % [315].

Die Empfehlungen zu AS gründen sich auf Studien von begrenzter methodischer Qualität (ältere Studien z.T. retrospektiv, Teil kleine Fallzahlen, unterschiedliche Selektionskriterien und kurze Beobachtungszeiten). Neuere Studien sind in der Regel prospektiv und weisen mediane Nachbeobachtungszeiten zwischen 3,7 Jahren und 7,8 Jahren auf (siehe Evidenztabelle im Methodenreport). Alle Studien weisen konsistent hohe tumorspezifische Überlebensraten auf (siehe Tabelle 1). Prospektiv randomisierte therapievergleichende Studien (PROTECT, START, PRIAS) werden erst 2013 bzw. 2023 beendet werden. Unterschiede im Gesamtüberleben können aufgrund der zu geringen Fallzahlen (ungenügende Power) nicht erwartet werden. Aus der ebenfalls prospektiv randomisierten Studie PIVOT wurden erste Ergebnisse nach im Median 10 Jahren Nachbeobachtung auf einem Kongress 2011 vorgestellt: (<http://webcasts.prous.com/AUA2011/html/1-en/template.aspx?section=7&p=7.18082#>, Abstract derzeit nicht verfügbar). Ein statistisch signifikanter Benefit für die Operation im Unterschied zum konservativen Vorgehen zeigte sich nur für Patienten mit PSA-Wert >10ng/ml. Die Teststärke (Power) der Studie wird nicht genannt.

Aus den vorliegenden Daten geht auch hervor, dass sich zeitlich begründete Handlungszwänge nicht ergeben ([316] und Tabelle 1).

Die neuen defensiven Strategien im Umgang mit PCa-Patienten sind beratungs- und betreuungsintensiv. Sie haben eine hohe berufspolitische Bedeutung vor allem für

niedergelassene Urologen. Von den Selbsthilfegruppen werden diese Strategien aus guten Gründen gewünscht.

**Tabelle 1: Studien zum Prostatakarzinom unter Active Surveillance mit mind. 5 Jahren medianer Nachbeobachtung und mind. Patientenzahl von 90)**

Autor, Jahr,n	Med./ Follow up	Tumor- charakter-istika	Tumor- spezifische s Überleben	Gesamt- über- leben	Anteil Progression
Al Otaibi, 2008 [268] n=92 Prospektive Fallserie	6,33 Jahre	67 Jahre mittl.A. ≤ cT2a	100 %	97,8 %	36 % (34) 31 % Anteil def. Therapie 2,2 % Knochenmetastasen
Khatami A. et al, 2007 [272] n= 270 prospektive Subgruppe aus RCT	Mittl. 63 Mo	Mittl.A. n.a. 87 % T1c, 12,6 % T2, 0,4 % T3, 97 % max. Gleason 6 3 % Gl. 3+4 Mittl. PSA 4,9	100 %	95,8 %	39 % (104) def. Therapie Anteil Progression n.a. 13 % Rezidiv
Klotz L. et al, 2010 [269] n=450 prospektive Fallserie	7,8 Jahre	mittl. A. 70,3 Jahre 18,9 % Intermediate Risk (85, PSA>15, Gleason 7, T3) 81,1 % Low Risk 18 % T2a 8 % T2b+c 0,9 % T3	98,8 % 5 Pat. an PCa verstorben, alle mit „Trigger“ 2 EBRT, 1 RPE, 2 Ablehnung def. Therapie 1 intermediate risk	78,6 %	25,11 % Anteil def. Therapie 30 % Anteil Rezidiv 13 % 5J rez.freies Ü nach Therapie 53 %
Shapple W.V. et al, 2009 [270] n=342 Register-studie	7,8 Jahre	72,7Jahre mittl.A. 63 % T1, 34 % T2, 2 %T3 70 % PSA bis 10, 30 % >10 66,8 % Gleason bis 6, 25 % Gleason 7,8,2 % Gl.8	97,6 % 8 Pat. an PCa verstorben 3 low risk 4 intermediate risk	2,4 pro 1000 Personenjahre	n.a. Anteil def. Therapie 49 % Anteil Metastasen 5,8 %
Sugimoto M. et al, 2010 [271] n=134 prospektive Fallserie	61 Monate	69,3 Jahre mittl.A. cT1cN0M0 Mittl. PSA 6,4 Max. Gleason 6 Max. Tumoranteil 50 % in 2 Stanzen	99,1 % 1Pat. mit def. Therapie an PCa verstorben	98,2 %	33,3 % (39/117) Anteil def. Therapie 59,8 % Anteil Rezidiv 0,9 %

## 5.2.4. Welche Empfehlungen leiten sich aus den Studienergebnissen ab?

### Zu Empfehlung 5.6 und 5.7

Bei einem lokal begrenzten PCa sollen Patienten, die für eine kurative Therapie in Frage kommen nicht nur über etablierte Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie (RPE) und perkutane Strahlentherapie (RT) sowie die Brachytherapie (BRT), sondern auch über Active Surveillance (AS) informiert werden. Die natürliche Prognose von Patienten mit niedrigem Risikoprofil soll dem den Ergebnissen der aktiven Behandlungsmethoden gegenübergestellt werden. Aus den Daten von Bill-Axelson 2011 geht hervor, dass nach 15 Jahren 66,6 % der Patienten ohne Behandlung keinen Hinweis auf Fernmetastasen hatten. Demgegenüber wiesen 21,4 % der Behandelten trotz operativer Therapie Fernmetastasen auf [71].

Die Vorteile der Active Surveillance Strategie bestehen in einer individuellen Vermeidung von Übertherapie und entsprechender potentieller Nebenwirkungen. Die Patienten sollen über die erforderlichen Kontrollen (siehe Empfehlung 5.9) und die bisher erzielten Studienergebnisse (siehe Tabelle 1) aufgeklärt werden. Die vorliegenden Daten zeigen Gesamtüberlebensraten nach im Median 5-8 Jahren von 98,2-78,6 %. Das tumorspezifische Überleben liegt bei 100 %-97,6 %. Ergebnisse mit medianen Langzeitdaten von mehr als 10 Jahren liegen noch nicht vor. Mehrere hundert Patienten wurden jedoch bereits > 10 Jahre nachbeobachtet. Zum Teil stammen die Ergebnisse aus kleineren Studienpopulationen (92-453 Patienten). Thematisiert werden soll auch die bestehende Unsicherheit hinsichtlich der primären prognostischen Einschätzung der diagnostizierten Karzinome. Diese Unsicherheit besteht für jede Art der Primärtherapie. Die Raten an Under- und Overstaging werden bei low- und intermediate risk Tumoren mit ca. 20 % bis annähernd 50 % Prozent beschrieben [317-322]. Die Kriterien für die Indikationsstellung zu einer aktiven Therapie sind nicht abschließend validiert.

### Zu Empfehlung 5.8

Bevor mit einem Patienten über AS gesprochen wird, ist zu prüfen, ob bei ihm die geeigneten Tumorcharakteristika vorliegen. Die in der Empfehlung genannten Einschlusskriterien entsprechen einem Expertenkonsens (siehe auch Abschnitte zu AS bei Tumoren des mittleren und hohen Risikos):

PSA  $\leq$  10 ng/ml, Gleason  $\leq$  6, cT1c und cT2a, Tumor in  $\leq$  2 Stenzen,  $\leq$  50 % Tumor in einer Stanze.

In den vorliegenden Studien werden keine einheitlichen Kriterien verwendet. Die verabschiedeten Kriterien orientieren sich weitgehend an der Arbeit von Klotz et al, 2005 [273]. In weiteren Arbeiten zu Active Surveillance wurden ähnliche Kriterien mit unterschiedlichen Grenzwerten (PSA-Wert 5,2-20 ng/ml, Gleason >7 oder bis 7, T-Kategorie cT1c bis T2a oder T2), z.T: unter Einschluss weiterer Marker (z.B. PSA-Density) kombiniert [272; 323-326].

Die Empfehlung der NICE-Leitlinie von 2008, nur die AS als Therapieoption beim low-risk PCa zu empfehlen [97], gründet sich in erster Linie auf einen systematischen Review von Martin et al. 2006, der Studien einschließt, die folgenden Einschlusskriterien für die Patienten genügen: cT1-2a; PSA  $\leq$  15 ng/ml; Gleason <7.

Weitere in den Serien verwendete Kriterien (u.a. PSA-Velocity, PSA-density) werden noch nicht als ausreichend prospektiv untersucht angesehen, um empfohlen zu werden [327-

329]. Auch für die DNA-Zytometrie stehen nach Ansicht der Autoren nicht genügend Daten zur Verfügung, um den Routine-Einsatz als prädiktiver Marker für eine aktive Therapie zu begründen.

### **Active Surveillance bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikos**

Sowohl die AUA Leitlinie als auch die NICE-Leitlinie empfehlen Active Surveillance auch bei intermediärem und hohem Risiko mit den Patienten als Therapieoption zu diskutieren [97; 330; 331].

Die AUA Leitlinie führt speziell für Patienten mit hohem Risiko aus, dass die Patienten eine schlechte Prognose bei jedweder Therapieoption haben. Auch für diese Gruppe wird Active Surveillance deshalb als Therapieoption genannt, da entsprechende vergleichende Studien (sofortige definitive Therapie vs Active Surveillance) fehlen [330].

Die Ergebnisse von prospektiven Studien mit einer Nachbeobachtung von mind. 5 Jahren zeigen bislang bei Anwendung von AS keine Unterschiede im Outcome von Patienten mit Gleason Score 7 (mittleres Risiko) im Vergleich zu Gleason Score 6 (siehe Tabelle 1). Eine aktuelle randomisierte kontrollierte Studie wird auch Patienten mit Gleason-Score bis 7a aufnehmen.

([http://www.krebsgesellschaft.de/download/prefere\\_kurzprotokoll\\_110513.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/prefere_kurzprotokoll_110513.pdf).)

Es wurde aufgrund der vorliegenden Daten bei der Aktualisierung 2011 diskutiert, die Einschlusskriterien für AS in der Empfehlung zumindest auf Tumoren des frühen mittleren Risikos auszuweiten. Diese Empfehlung war aufgrund der begrenzten Datenlage nicht mehrheitsfähig.

### **Zu Empfehlung 5.9**

Der regelmäßige Patientenkontakt und eine sorgfältige Tumorkontrolle sind bei einer Active Surveillance-Strategie notwendig, weil eine Tumordprogression eintreten kann oder Patienten ohne symptomatisch zu werden eine Beratung zu einer kurativen Behandlung wünschen. In den verfügbaren Studien mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mind. 5 Jahren (max 7,8 Jahren) wurden 30 %-59,8 % der Patienten aktiv therapiert (siehe Tabelle 1). Neben der Tumordprogression gehen in diesen Anteil auch die Therapien auf Wunsch des Patienten und aus nicht karzinombedingten Gründen ein. Der Anteil aktiver Therapien auf Wunsch der Patienten beträgt in den vorliegenden Studien 8 % (nach 3,6 Jahren [332] bis 17 % (nach 1,02 Jahren [333]) [269; 271; 332-334]. In der größten Studie mit der längsten Nachbeobachtungszeit sind es 10 % (nach med. 7,8 Jahren, [269]).

Die bei AS-Patienten eingehaltenen Kontrollintervalle und Untersuchungen variieren in der Literatur [274]. Die vorliegende Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens: Um den Tumor zu kontrollieren, ist in den beiden ersten Jahren dreimonatlich der PSA-Wert zu bestimmen und eine DRU vorzunehmen. Bleibt der PSA-Wert stabil, reichen danach sechsmonatliche Kontrollen aus. Innerhalb der ersten 3 Jahre sollen Biopsien alle 12-18 Monate erfolgen. Lässt sich keine Progression nachweisen, werden danach Biopsien in einem Abstand von 3 Jahren als ausreichend angesehen, da der Nachweis einer Progression in der Biopsie in den vorliegenden Serien in der Regel nach einem Zeitraum zwischen 18-30 Monaten erfolgte. Um die größtmögliche prognostische Sicherheit zu gewährleisten, ist eine leitliniengerechte Entnahme und pathohistologische Aufarbeitung der Biopsien unabdingbar (siehe Kapitel „Früherkennung und Biopsie“ und „pathomorphologische Untersuchungen“.)

### **Zu Empfehlung 5.10**

Die Verdopplungszeit des PSA-Wertes zeigte in einigen Analysen eine statistische signifikante Assoziation mit der Prognose [269; 272; 273] (nicht jedoch bei Ross A. et al, 2010 [335] und Kakehi Y. et al, 2008 [336] mit kurzer Nachbeobachtungszeit). Sie dient zunehmend als Kriterium für die Indikationsstellung einer aktiven Therapie. Klotz et al, 2010 [269] konnten nach 7,8 Jahren eine statistisch signifikante Korrelation mit der Prognose bei einem cut-off-Wert von 3 Jahren bestätigen. Entsprechend der Vorgehensweise von Klotz et al. [273] wird deshalb eine therapeutische Intervention mit kurativer Zielsetzung als notwendig erachtet, wenn sich die Verdopplungszeit des PSA-Wertes auf unter 3 Jahre verkürzt oder sich das Grading auf ein Gleason > 7 (4+3) verschlechtert [273]. Bei Khatami et al., 2006 induzierte eine im Verlauf eingetretene Verkürzung der Verdopplungszeit des PSA-Werts von zwölf Jahren (Ausgangswert) auf 3,7 Jahre [272] eine Behandlung. Eine prospektive vergleichende Validierung der Grenzwerte steht aus.

Van den Bergh et al (2008) [337] weisen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit auf die verschiedenen existierenden Messmethoden und unterschiedliche Cut-off-Werte hin. Bereits eine Verdopplungszeit des PSA-Wertes von weniger als 12 Jahren signalisiert eine Progression [338]; liegt sie unter 1,5 Jahren, wird der Tumor bei der Hälfte der Patienten innerhalb von sechs Monaten progredient [278].

Neben der Verdopplungszeit sollen die Verschlechterung der Parameter zur Indikationsstellung einer aktiven Therapie benutzt werden, die auch Voraussetzung für eine Active Surveillance Strategie sind.

Als signifikanter Prädiktor für eine sekundäre Therapie wird in mehreren Arbeiten eine Hochrisikogruppe angegeben, die durch ein jüngeres Alter, eine höhere Tumorkategorie und einen höheren PSA-Wert charakterisiert ist [339; 340].

Die PSA-Density erschien noch nicht ausreichend untersucht, um als Kriterium für aktive Therapie aufgenommen zu werden [341]. Weitere Marker (PCa3, fPSA/PSA-Ratio) wurden hinsichtlich ihrer Eignung als Marker für eine aktive Therapie noch nicht ausgewertet.

### **Zu Empfehlung 5.11**

Zur psychologischen Situation von Männern unter AS und ihren spezifischen Betreuungsbedürfnissen liegen nur wenige Daten aus vor. Aus diesen geht hervor, dass das abwartende Verhalten für die Patienten häufig schwierig ist. Die Haltung "aktiv" zu werden ist international anerkannt. Oft besteht dieser Wunsch auch bei den Familienangehörigen und dem sozialen Umfeld. Nicht zuletzt mangelt es an ärztlicher Unterstützung der Patienten unter AS [342]. Fragebogenuntersuchungen in einer Gruppe von Patienten mit AS zeigten im Vergleich zu Gesunden nur wenig mehr Distress, Angst und Depression max. 6 Monate nach der Diagnose. Im Zeitverlauf wurden die Werte allerdings schlechter [343; 344]. Beherrschendes Thema ist v.a. die Unsicherheit und Angst vor unkontrolliertem Tumorwachstum, die zu den Kontrollterminen am größten ist. In qualitativen Interviews wurde dem betreuenden Arzt der größte Einfluss auf die Entscheidung zu AS zugeschrieben, danach wurden Angst vor Nebenwirkungen bei aktiver Therapie genannt [344-346]. Im Zeitverlauf zeigt sich aber auch, dass ein sehr großer Einfluss des Arztes bei der Entscheidung negativ sein kann [344]. Der behandelnde Arzt sollte ein offenes Ohr für die individuellen Informationsbedürfnisse des Patienten haben und dafür geschult sein, mit ihm Strategien zur Bewältigung der Unsicherheit einzuüben [347]. Daten aus Querschnittsstudien/Fall-Kontrollstudien zeigen keine schlechtere Lebensqualität von Patienten mit AS im Vergleich zu Patienten mit Strahlentherapie und oder hormonablativer Therapie [348; 349]. Prospektiv vergleichende Daten liegen nicht vor.

### Zu Empfehlung 5.12

*Watchful Waiting* sollte mit älteren Patienten erörtert werden, die möglicherweise nicht für eine kurative Behandlung in Frage kommen, weil sie eine höhere Komorbidität bzw. eine mutmaßliche Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren haben (in einer Studie < 15 Jahre). Die T-Kategorie ist wie der PSA-Wert beliebig, der Gleason-Score sollte  $\leq 7$  betragen [276-278]. Für den Zeitpunkt der verzögerten palliativen Intervention spielen nur die Tumorsymptome eine Rolle [311].

Die Bestimmung der Lebenserwartung entspricht einer Einschätzung, die gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden soll. Als Hilfsmittel kann bei Patienten, bei denen die Einschätzung schwieriger erscheint, das Kattan-Nomogramm angewandt werden [180-182]. Diese Ergebnisse sind wie die subjektive Einschätzung mit einer Unsicherheit behaftet. Die „International Society of Geriatric Oncology“ (SIOG) empfiehlt nach systematischer Durchsicht der Literatur zur Festlegung der Lebenserwartung die Erfassung von Komorbiditäten, die Bestimmung des Grades der Abhängigkeit im täglichen Leben und die Bewertung des Ernährungsstatus [350]. Zur Erfassung von Komorbidität wird nicht der Charlson-Index, sondern der „Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics“ empfohlen, bei dem eine Festlegung des Gesundheitsstatus aufgrund einer 4er Skala erfolgt. Für die Bestimmung des Abhängigkeitsstatus werden die Scores „Instrumental Activities of Daily Living“ und „Activities of Daily Living“ genannt. Die Erfassung des Ernährungsstatus kann laut den Autoren über die Abfrage der Gewichtsentwicklung der letzten drei Monate erfolgen. Die Entscheidung zu einer nicht kurativen Therapie soll gemeinsam mit dem Patienten in der Abwägung zwischen möglichem Therapiegewinn und Einschränkung der Lebensqualität erfolgen. Die Empfehlungen der SIOG bieten eine Orientierung für die Behandlung älterer Patienten mit Prostatakarzinom.

## 5.3. Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

### 5.3.1. Radikale Prostatektomie

5.13	Statement	2011
Level of Evidence <b>1+</b>	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	
	Literatur: [60; 71; 97; 148; 267; 351]	
	Gesamtabstimmung: 90 %.	

5.14	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine prospektiv randomisierte Studie bei Patienten mit klinisch lokal begrenztem Tumor (T1b-T2 N0 M0), einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren gezeigt hat, dass die radikale Prostatektomie signifikant die Häufigkeit einer Progression der Erkrankung, das Risiko von Fernmetastasen, die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität gegenüber „Watchful Waiting“ senkt.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [71; 71; 148; 267]	
	Gesamtabstimmung: 91 %.	

5.15	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die radikale Prostatektomie sollte vor allem bei Prostatakarzinomen eingesetzt werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann.	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [352]	
	Gesamtabstimmung: 97 %.	

5.16	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence <b>2+</b> , für Exstirpation der Prostata <b>4</b> für Harnkontinenz und Erektionsfunktion	Zu den Zielen der radikalen Prostatektomie gehört neben der kompletten Exstirpation der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand, der Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der Erektionsfunktion.	
	Literatur: [352] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %.	

5.17	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten sollen über die Möglichkeit und Grenzen einer potenterhaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [60] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %.	

5.18	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die radikale Prostatektomie soll nur unter Leitung eines erfahrenen Operateurs durchgeführt werden.	
<b>Statement</b>	b. Dies beinhaltet die Durchführung von mindestens 50 Prostatektomien in einer Einrichtung pro Jahr sowie mindestens 25 pro Operateur pro Jahr sowie ein entsprechendes Ausbildungsprogramm.	
Level of Evidence a) <b>2++</b> b) <b>4</b>	Literatur: [353; 354] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %.	

## Hintergrundinformationen

*M.P. Wirth, P. Enders, M. Fröhner, M.-O. Grimm, C. Thomas, J.W. Thüroff, T. Steuber, A. Heidenreich*

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

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

Die Daten, die zum Vergleich dieser operativen Verfahren bzw. Zugangswege vorliegen, sind begrenzt; es handelt sich um nichtrandomisierte, vergleichende Studien wobei in den meisten Fällen historische Kollektive (retrospektive Studien) herangezogen wurden. Darüber hinaus sind Schlussfolgerungen für wichtige Ergebnisparameter wie rezidivfreies und/oder tumorspezifisches Überleben, Kontinenz- und Potenzraten für die laparoskopische und Roboter-assistierte Prostatektomie durch a.) kurze Nachbeobachtungszeiten b.) Unterschiede in der Nachbeobachtung zwischen offenen und laparoskopischen Verfahren und c.) fehlende Standardisierung erschwert (systematische Übersicht bei [355]).

Unter den genannten Einschränkungen finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass (in erfahrenen Händen) die verschiedenen Zugangswege vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Komplikationsraten, Tumorkontrolle (positive Absetzungsränder) und Kontinenz- bzw. Potenzraten liefern [353; 355].

Potenzielle Vorteile des perinealen Zugangs sind geringere Invasivität und geringerer Blutverlust als beim retropubischen Vorgehen. Mögliche Nachteile sind: a.) die Notwendigkeit eines separaten (laparoskopischen) Zugangs, falls eine pelvine Lymphknotendisektion erfolgen soll b.) große Prostatae müssen gelegentlich intrakorporal geteilt werden, um sie entfernen zu können [4] c.) eine erhöhte Rate an Stuhlinkontinenz (Übersicht bei [356]).

Der intraoperative Blutverlust und die Transfusionsrate sind beim laparoskopischen (einschließlich Roboter-assistierten) Vorgehen geringer. Weitere potenzielle Vorteile gegenüber der retropubischen Prostatektomie sind: a.) Geringerer perioperativer Schmerzmittelbedarf, b.) kürzere Krankenhausverweildauer, c.) kürzere Katheterverweildauer. Mögliche Nachteile sind: a.) längere Operationszeit b.) längere Lernkurve [355].

Vergleichende Studien liefern Hinweise darauf, dass Potenz- und Kontinenzergebnisse beim rein laparoskopischen Vorgehen möglicherweise schlechter sind als bei der retropubischen bzw. perinealen Prostatektomie [357; 358]. In Übereinstimmung damit zeigt eine aktuelle randomisierte Studie mit 128 Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse bezüglich der Wiedererlangung der Potenz nach laparoskopischer gegenüber einer roboterassistierten laparoskopischen radikalen Prostatektomie [359].

Morbidität und Mortalität sind nach der EAU-Leitlinie 2011 zusammengefasst [60].

Tabelle 2: Morbidität und Mortalität nach radikaler Prostatektomie

Komplikation	Inzidenz (%)
Perioperativer Tod	0.-2.1
Therapierelevante Blutung (= major bleeding)	1.0-11.5
Rektale Verletzung	0,-5,4
Tiefe Beinvenenthrombose	0,-8,3
Lungenembolie	0,8-7,7
Lymphozele	1,0-3,0
Urin-Leckage, Fistel	0,3-15,4
Geringgradige Belastungsinkontinenz	4,0-50,0
Hochgradige Belastungsinkontinenz	0,-15,4
Erektile Dysfunktion	29,0-100,0
Blasenhalsobstruktion	0,5-14,6
Ureterobstruktion	0,-0,7
Urethrastriktur	2,0-9,0

#### Zu Statement 5.13 und Empfehlung 5.14

In einer prospektiven, randomisierten Studie [71; 267; 351] konnte bei einer medianen Nachbeobachtung von inzwischen 15 Jahren gezeigt werden, dass die radikale Prostatektomie die Häufigkeit einer lokalen Tumorprogression und von Fernmetastasen sowie die erkrankungsspezifische Mortalität gegenüber einer Watchful-Waiting Strategie bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren und klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1b-T2 N0 M0, PSA-Wert unter 50 ng/ml) statistisch signifikant senkt. Eine statistisch signifikante Senkung der Gesamtmortalität (46,1 % vs. 52,7 %) konnte nach medianer Nachbeobachtung von 12,8 Jahren gezeigt werden. In einer (nicht im Protokoll spezifizierten) Subgruppenanalyse dieser Studie sind die Effekte bzgl. Gesamtmortalität, prostatakarzinomspezifischer Mortalität und Rate an Fernmetastasen nur in der Gruppe der Männer unter 65 Jahren statistisch signifikant [71]. In dieser Gruppe wird eine absolute Reduktion der Gesamtmortalität um 13,5 % erreicht. In der Gruppe der Männer ab 65 Jahren wird für keinen der drei Endpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der RPE erreicht. Die Anzahl operierter Patienten, die erforderlich ist, um einen Todesfall zu verhindern (Number needed to treat) wird für die Gesamtgruppe mit  $n = 15$  und für Patienten unter 65 Jahren mit  $n=7$  angegeben.

Eine weitere Subgruppenauswertung für Patienten mit low-risk Parametern (124 in RPE Gruppe, 139 in WW Gruppe, PSA-Wert max. 10ng/ml, Gleason Score max. 6 oder WHO Grad 1 bei lediglich zytologischem Nachweis) zeigte in der Auswertung nach 12,8 Jahren ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Patienten mit RPE hinsichtlich des Gesamtüberlebens (42 vs. 68 Todesfälle – 13,2 %, NNT 8), und des Anteils an Patienten mit Fernmetastasen (-11,4 % [95 %KI 2,6-20,2], RR 0,43  $p=0,008$ ), jedoch nicht hinsichtlich des prostatakarzinomspezifischen Überlebens [71].

Das Patientenkollektiv der Bill-Axelson-Studie weist sowohl Tumoren des niedrigen, mittleren als auch hohen Risikos für ein Therapieversagen bzw. eine Progression auf. Eine Stratifizierung nach Risikogruppen im Sinne der D'Amico-Klassifikation erfolgte in dem RCT von Bill-Axelson nicht. Die radikale Prostatektomie ist das einzige therapeutische Verfahren beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, dessen Effektivität im randomisierten kontrollierten Vergleich mit einer palliativen Strategie gezeigt wurde

Kohortenstudien zum Vergleich der Therapiealternativen (RPE, EBRT, Brachytherapie, AS) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom [360-365] ergeben Hinweise zur Unter- oder Überlegenheit einzelnen Therapieoptionen (teilweise nur bei bestimmten Subgruppen). Für den Beleg der Unter- oder Überlegenheit der verschiedenen Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind diese Studien nicht geeignet. Neben den spezifischen methodischen Limitationen der jeweiligen Studien (siehe hierzu die Evidenztabelle im Methodenreport) kann im Rahmen dieses Studiendesigns (selbst bei Adjustierung der bekannten Effektmodifikatoren) nicht ausgeschlossen werden, dass klinische und soziodemographische Unterschiede der Therapiekohorten die Ergebnisse verzerrt haben.

#### **Zu Empfehlungen 5.15 und Statement 5.16**

Das Ziel der radikalen Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist die Heilung des Patienten (Tumorfreiheit bis zum Lebensende) unter Erhalt der Harnkontinenz und der erektilen Funktion. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom führt die vollständige Entfernung der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern zur Heilung, sofern zum Zeitpunkt der Operation keine (Mikro-) Metastasierung vorliegt. Der histologische Nachweis von Tumorgewebe im Absetzungsrand (R1) ist mit einer erhöhten Rate an Tumorrezidiven verbunden [352]. Damit ist die vollständige Exstirpation der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern das Ziel der operativen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

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

Zu den Zielen der radikalen Prostatektomie gehört außerdem der Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der erektilen Funktion. Diese Parameter sind weitere Qualitätsindikatoren der radikalen Prostatektomie. Eine Analyse dieser Parameter am Kollektiv der „Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4“ zeigt signifikant schlechtere Kontinenz- und Potenzraten nach radikaler Prostatektomie im Vergleich zur Watchful-Waiting-Gruppe [357]. Die in dieser Studie erreichten funktionellen Ergebnisse entsprechen allerdings nicht mehr dem Standard in aktuell publizierten Kohortenstudien [366; 367].

#### **Zu Empfehlung 5.17**

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

Im Gegensatz dazu legen die EAU Guidelines folgende „klare Kontraindikationen“ für ein nerverhaltendes Vorgehen fest: hohes Risiko für extrakapsuläres Wachstum, d. h. cT3, cT2c, Gleason-Score >7 oder mehr als eine positive Biopsie mit Gleason-Score  $\geq 7$  auf der ipsilateralen Seite [60]

#### **Zu Empfehlung 5.18**

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

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

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

### 5.3.2. Perkutane Strahlentherapie

5.19	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence <b>2+</b>	Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	
	Literatur: [368-372]	
	Gesamtabstimmung: 97 %.	

5.20	Statement	2011
Level of Evidence <b>1+</b>	Durch die 3D-konformale Strahlentherapie ist eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle möglich. Die Dosiserhöhung ist mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden.	
	Literatur: [370-376]	
	Gesamtabstimmung: 98 %.	

5.21	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) nach ICRU 50 bestrahlt werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [368; 371; 373; 375; 377-383]	
	Gesamtabstimmung: 94 %.	

5.22	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom jeglichen Risikoprofils sollen der potentielle Nutzen und die Risiken der Dosisescalation (erhöhtes Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität) sorgfältig abgewogen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %.	

5.23	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence <b>4</b>	Bei Patienten lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Riskoprofils ist unklar, ob diese bei dosisescalierter (>ca.74 Gy bis < 80 Gy) perkutaner Strahlentherapie von einer zusätzlichen (kurzzeitigen, 3-6 Monate) hormonablativen Therapie profitieren.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [371; 374-376; 380]	
	Gesamtabstimmung: 88 %.	

5.24	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-)und/oder adjuvante hormonablativ Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.	
<b>Statement</b>	b. Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer 6-monatigen (neo-) und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie als auch bei einer 2-3 Jahre dauernden hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt.	
<b>B</b>	c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell getroffen werden (in Abhängigkeit z.B. von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung)	
Level of Evidence a und b: <b>1+</b> c: <b>4</b>	Literatur: Neoadjuvant: [384; 385] neoadjuvant und adjuvant: [386-391]	
	Gesamtabstimmung: a) 93 % b) 90 % c) 91 %.	

5.25	Statement	neu 2011
Level of Evidence <b>4</b>	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils ist nicht geklärt.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [392-394]	
	Gesamtabstimmung: 91 %.	

5.26	Statement	neu 2011
Level of Evidence <b>4</b>	Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutan und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist nicht belegt.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [375; 395-400]	
	Gesamtabstimmung: 88 %.	

## Hintergrundinformationen

*D. Böhmer, W. Hinkelbein, S. Höcht, T. Hölscher, S. Machtens, T. Martin, L. Moser, F. Sedlmayer, F. Wenz, T. Wiegel, J.-P. Zacharias.*

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

Ob ein lokal begrenztes Prostatakarzinom behandelt werden soll oder nicht, ist von verschiedenen Prognosefaktoren abhängig. Hierzu zählen neben der klinischen Untersuchung der PSA-Wert und der Gleason-Score. Mit Hilfe dieser Faktoren kann das Prostatakarzinom in drei Risikogruppen eingeteilt werden (nach [148; 149]):

- niedriges Risiko = PSA-Wert < 10 ng/ml und Gleason-Score < 6 und cT-Kategorie ≤ T2a;
- intermediäres (mittleres) Risiko = PSA-Wert > 10-20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie T2b;
- hohes Risiko = PSA-Wert > 20 ng/ml oder Gleason-Score > 8 oder klinisches Stadium ≥ T2c.

Im Folgenden wird jeweils auf diese Risikoeinteilung Bezug genommen.

### Zu Statement 5.19

In der retrospektiven Kohortenstudie von Kupelian et al. zeigten sich hinsichtlich des „biochemisch rezidivfreien“ Überlebens über fünf bzw. sieben Jahre keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiemodalitäten Radikale Prostatektomie, Perkutane Strahlentherapie ≥ 72 Gy, Low-Dose-Rate Brachytherapie und Low-Dose-Rate Brachytherapie + perkutane Strahlentherapie [368]. Die Gruppe der Patienten, die mit einer Dosis < 72 Gy bestrahlt wurden, wies dagegen eine deutlich höhere Rate an Patienten mit biochemischem Rezidiv auf (nach fünf Jahren 49 % versus 19 % bei Gesamtdosen ≥ 72 Gy).

Andere Kohortenstudien zum Vergleich der Therapiealternativen (RPE, EBRT, Brachytherapie, AS) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom [360-365] ergeben Hinweise zur Unter- oder Überlegenheit einzelnen Therapieoptionen (teilweise nur bei bestimmten Subgruppen). Für den Beleg der Unter- oder Überlegenheit der verschiedenen Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind diese Studien nicht geeignet. Neben den spezifischen methodischen Limitationen der jeweiligen Studien (siehe hierzu die entsprechenden Evidenztabelle im Methodenreport) kann im Rahmen dieses Studiendesigns (selbst bei Adjustierung der bekannter Effektmodifikatoren) nicht ausgeschlossen werden, dass klinische und soziodemographische Unterschiede der Therapiekohorten die Ergebnisse verzerrt haben.

Randomisierte Studien mit dem Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben oder Gesamtüberleben liegen zum Vergleich der Primärtherapien nicht vor [369].

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

Die randomisierte prospektive Studie einer „3D-konformalen Strahlentherapie“ versus der konventionellen perkutanen Strahlentherapie von Dearnaley et al. 1999 [370; 401] zeigte eine signifikante Verringerung der therapiebedingten Spättoxizität zugunsten

der 3D-konformalen Therapie. In einem systematischen Review von Morris et al. wurde auch eine geringere Akuttoxizität beim Einsatz der 3D-konformalen Radiotherapie bestätigt [372]. Bisher liegen keine Studienergebnisse vor, die einen Vorteil der 3D-konformalen Strahlentherapie hinsichtlich der klinischen Kontrolle, des biochemischen rezidivfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens zeigen. Die 3D-konformale Therapie ermöglicht die Eskalation der Gesamtdosis, die wiederum Vorteile bzgl. des biochemisch progressionsfreien Überlebens gezeigt haben. Die 3D-konformale Bestrahlung ist derzeit Standard in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Die 4D konformale Strahlentherapie hat in der Therapie des Prostatakarzinoms keinen Stellenwert.

#### **Zu Statement 5.20 und Empfehlung 5.21**

In randomisierten Phase-III-Studien zum Effekt einer Erhöhung der Gesamtdosis einer 3D-konformalen Strahlentherapie konnte ein signifikanter Vorteil der Dosisescalation hinsichtlich des biochemisch und klinisch progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden [371; 373; 376-378; 380]. Gleichzeitig wurde in einigen Studien ein Unterschied der gastrointestinalen und urogenitalen Akut- und Spättoxizität zuungunsten der höheren Strahlendosis gefunden [371; 373; 376]. In der Metaanalyse aller RCTs zur Dosisescalation von Viani et al. 2009 waren die gastrointestinalen Spättoxizitäten signifikant erhöht, während die urogenitalen Spättoxizitäten nicht signifikant erhöht waren [380]. Auswertungen eines deutsch/österreichischen Registers zufolge, beträgt die Rate an gastrointestinalen Spättoxizitäten  $\geq$  Grad 2 (EORTC/RTOG) bei einer Strahlentherapie mit 74 Gy 30 % nach 5 Jahren. Die entsprechenden Raten an urogenitalen Spättoxizitäten betragen 34 % [402]. Der Empfehlungsgrad B (sollte) wurde gewählt, da bezüglich anderer Endpunkte, wie dem Auftreten von Fernmetastasen, dem krankheitsspezifischen Überleben oder dem Gesamtüberleben, bisher keine gesicherten (einheitlichen) Daten für einen Vorteil der Dosisescalation vorliegen.

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

Die Standardeinzeldosis der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist 1,8 Gy bis 2,0 Gy. In allen randomisierten Phase III Studien zur Dosisescalation und zur kombinierten Radiatio mit Hormonentzugstherapie wurden diese Einzeldosen eingesetzt. Die hypofraktionierte perkutane Strahlentherapie, eine Behandlung mit höherer Einzel- und geringerer Gesamtdosis, entspricht einer alternativen Fraktionierungsmethode. Zusammenfassend stellt nach derzeitigem Kenntnisstand (auf der Grundlage von 5 RCTs) die perkutane Strahlentherapie mit Hypofraktionierung mit mindestens gleich niedriger Spättoxizität und gleich guter Tumorkontrolle eine valide Alternative zur perkutanen Strahlentherapie mit Standarddosierungen dar. Langzeitergebnisse sind noch nicht verfügbar. In allen Studien zeigen die hypofraktionierten Behandlungsarme eine mindestens gleich gute Kontrollrate bei mindestens gleich niedriger Nebenwirkungsrate. Lediglich in einer Studie waren die akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen im hypofraktionierten Arm häufiger, die Spätnebenwirkungen für alle Qualitäten jedoch gleich niedrig [403]. Biochemische Kontrolle und Gesamtüberleben waren nicht unterschiedlich. Alle anderen Studien zeigen entweder ein geringeres Risiko für PSA-Rezidive bei ähnlichen Toxizitäten [404-406] oder ein geringeres Risiko für akute gastrointestinale Toxizitäten [407] oder gleich hohe Gesamtttoxizitäten [408].

Kritisch angemerkt werden muss, dass in den hypofraktionierten Behandlungsarmen unterschiedliche Einzel- und Gesamtdosis eingesetzt wurden und somit nicht direkt

vergleichbar sind. Außerdem liegen die maximalen Nachbeobachtungszeiten bei ca. 66 Monaten und sind damit zu kurz, um Unterschiede in den Endpunkten biochemische Kontrolle, prostatakarzinomspezifisches Überleben, metastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben zu detektieren. Durch die Erhöhung der Einzeldosen wird die Behandlungszeit für die Patienten verkürzt und der Aufwand für die Therapie verringert, was zu einem Gewinn an Lebensqualität führen kann.

### **Zu Empfehlung 5.22**

Wie bereits unter 5.20 ausgeführt zeigte sich in der Meta-Analyse von Viani et al. (2009) ein signifikanter Effekt der Dosisescalation hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle in allen drei Risiko-Gruppen [380]. Die Hazard Ratio (HR) für biochemische Progression lag dabei für alle Risikogruppen zusammen betrachtet bei dosisescalierter Radiotherapie bei 0,604 (0,477 – 0,763), einen wesentlichen Unterschied in der Effektstärke zwischen den einzelnen Risikogruppen gab es nicht. Allerdings lagen die obere und die untere Grenze des Konfidenzintervalls in der Gruppe der Patienten mit niedrigem Risiko sehr weit auseinander, der obere Wert lag mit 0,968 sehr nahe bei 1,0, so dass trotz des p-Wertes von 0,007 nur von einem knappen Erreichen eines signifikanten Ergebnisses ausgegangen werden sollte. In nahezu allen Studien, die einen Effekt der Dosisescalation auf die biochemische Kontrolle bei Patienten mit niedrigem Risiko zeigen konnten, trat dieser erst bei längerer Nachbeobachtungszeit auf, manifestiert sich demnach auch erst zu einem relativ späten Zeitpunkt. Die langsame Erkrankungsprogression gerade bei Patienten mit niedrigem Risiko lässt daher bezweifeln, ob sich dieser Effekt der besseren biochemischen Kontrolle bei älteren Patienten überhaupt in einem Überlebensvorteil abbilden wird. Da die höhere Rate an gastrointestinalen und ggf. auch urogenitalen Spätfolgen der Bestrahlung nach Dosisescalation früher manifest wird, als der Effekt der biochemischen Kontrolle, kann es gerade bei älteren Patienten mit niedrigem Risikoprofil dadurch zu einem ungünstigeren Verhältnis von Nutzen und Risiko kommen. Die Einbeziehung der Patientenpräferenz in die Dosiswahl ist daher anzustreben. Dies kann zu einer konservativeren Therapiestrategie führen. In einer niederländischen Studie, in der Patienten nach umfangreicher Information zwischen 70 und 74 Gy wählen konnten, wählten 75 % der Patienten die niedrigere Dosis [van Tolgeerdink 2006]

### **Zu Empfehlung 5.23**

Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und mittlerem Risikoprofil kann die neoadjuvante und/oder adjuvante hormonablativ Therapie vor und/oder nach Radiotherapie angewandt werden (Empfehlung 5.65, siehe Kapitel 5.6).

Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen oder mittleren Risikoprofils steht dem Risiko von Nebenwirkungen im Falle einer hormonablativen Therapie mitunter ein sehr geringer Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber. Deshalb sollte – sofern diese Option gewählt wird – lediglich eine Kurzzeittherapie erfolgen. In einem RCT (n=1979, überwiegend Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko) war die Gesamtmortalität nach einer Strahlentherapie und zusätzlicher 4monatiger hormonablativer Therapie (neoadjuvant und begleitend) nach 10 Jahren um 5 % niedriger (62 % vs 57 %) als bei alleiniger Strahlentherapie (66 Gy) [409]. Bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil betrug die prostatakarzinomspezifische Mortalität 3 % bzw. 1 %. Der mögliche Nutzen der Kombinationstherapie ist daher in dieser Gruppe eher fraglich. Bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil wurde die prostatakarzinomspezifische Mortalität um 7 % (3 % vs. 10 %) gesenkt, was für einen positiveres Nutzen-Schadenverhältnis bei diesen Patienten spricht.

Ob eine alleinige hochdosierte Strahlentherapie bei Patienten mit Tumoren des mittleren Risikoprofils eine zusätzliche (Kurzzeit-) hormonablative Therapie kompensieren kann, ist Gegenstand von laufenden Studien.

#### **Zu Empfehlung 5.24**

Die Empfehlung basiert auf mehreren RCTs zum Nutzen einer zusätzlichen hormonablativen Therapie zu einer perkutanen Strahlentherapie mit Normaldosis gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie (siehe Übersicht im Methodenreport). In zwei dieser Studien hatten entweder alle Patienten oder ein großer Anteil der Studienpopulation ein lokal begrenztes Prostatakarzinom [384; 390; 410]. In den Studien wird das Gesamtüberleben der Patienten bei einer 6 monatigen neoadjuvanten hormonablativen Therapie [384] sowie bei einer 6-monatigen neoadjuvanten und adjuvanten Therapie statistisch signifikant verbessert [390; 410]. In einem weiteren RCT mit 45 % cT2c Tumoren war eine 2-jährige neo)adjuvante zusätzliche hormonablative Therapie einer 4-monatigen Therapie nach 10 Jahren bzgl. prostatkrebspezifischem Überleben, fermetastasenfreiem Überleben und progressionsfreiem Überleben, überlegen [391]. Die Empfehlung einer bis zu dreijährigen hormonablativen Therapie basiert auf einem RCT mit Patienten mit hohem Risiko, wobei hier überwiegend lokal fortgeschrittene Tumore eingeschlossen waren [387]. Da die bisherigen Studien mit einer perkutanen Strahlentherapie in Normaldosis (meist 65-70 Gy) durchgeführt wurden, gibt es derzeit keine Belege zum Nutzen einer Kombination von hormonablativer Therapie und dosisesskalierter Strahlentherapie.

Die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie sollte individuell getroffen werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, welcher potentielle Nutzen (z. B. aufgrund der Tumorausdehnung) das höhere Nebenwirkungsprofil einer mehrjährigen hormonablativen Therapie gegenüber einer sechsmonatigen Therapie rechtfertigt. Es gibt Hinweise, die darauf hindeuten, dass bei älteren und/oder komorbiden Patienten die Indikation einer mehrjährigen hormonablativen Therapie besonders kritisch diskutiert werden muss. Eine post hoc Auswertung eines RCTs deutet darauf hin, dass weniger die Dauer der hormonablativen Therapie als die Dauer der anhaltenden Testosteronsuppression die Mortalität beeinflusst [411]. Da mit höherem Alter die Dauer der Testosteronsuppression nach dem Ende der hormonablativen Therapie zunimmt, kann auch bei einer kürzeren hormonablativen Therapie eine ausreichende Wirkung hinsichtlich der Tumorkontrolle erreicht werden. Es liegen außerdem Hinweise vor, dass eine langandauernde hormonablative Therapie bei Patienten mit präexistenter spezifischer Morbidität zu einer höheren kardialen Mortalität führt [Nanda 2009] bzw. der Überlebensvorteil der hormonablativen Therapie bei Patienten mit moderaten und schweren Komorbiditäten geringer ist [390; 412].

#### **Zu Empfehlung 5.25**

Zurzeit liegen widersprüchliche Ergebnisse von zwei prospektiven randomisierten Studien (GETUG-01 und RTOG-94-13) zur Frage des Nutzens einer zusätzlichen Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils vor. In der GETUG-Studie erhielten 446 Patienten der Tumorkategorien cT1b-cT3 randomisiert eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung oder eine alleinige Prostatabestrahlung. 51 % der Patienten hatten ein niedriges und 49 % ein mittleres oder hohes Risiko für einen okkulten Lymphknotenbefall. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 42 Monaten zeigte sich für keine der Risikogruppen ein Vorteil durch die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege [392]. Die vierarmige RTOG-Studie verglich bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen okkulten Lymphknotenbefall eine neoadjuvante oder adjuvante hormonablative Therapie jeweils mit pelviner Bestrahlung plus Prostatabestrahlung oder

einer alleinigen Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. Die Studie erbrachte inkonsistente Ergebnisse, die auf unerwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der hormonablativen Therapie und der Art der Bestrahlung zurückgeführt werden [393; 394]

Zusammenfassend kann zum jetzigen Zeitpunkt aus der Literatur keine Empfehlung hinsichtlich der Art der Strahlentherapie bei Patienten mit hohem Risiko für einen Lymphknotenbefall (Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege plus Prostatabestrahlung oder alleinige Prostatabestrahlung) abgeleitet werden.

Bei Patienten mit niedrigem Risiko besteht keine Indikation zur Bestrahlung der Lymphabflußwege. Das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung ist so gering, dass ein prognostischer Nutzen der Mitbestrahlung der Lymphabflusswegen nicht zu erwarten ist, aber eine potentielle Zunahme akuter und später Morbidität."

#### **Zu Empfehlung 5.26**

Ein Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) kam 2008 auf der Grundlage einer systematischen Recherche zu dem Ergebnis, das für die Protonentherapie noch keine ausreichenden Nutzenbelege für die Therapie beim Prostatakarzinom vorliegen [395]. Eine systematische Recherche bis März 2011 ergab keine Studien, die eine Änderung dieser Feststellung rechtfertigen [396-400]. Eine Studie zur Dosisescalation beinhaltete in der Interventionsgruppe einen Protonenboost [375]. Diese Studie ist nicht geeignet, die Wirksamkeit einer Protonentherapie zu belegen, da die Studie auf den Nutzenachweis der Dosisescalation ausgelegt war und es entsprechend keinen adäquaten Kontrollarm für den Nutzen der Protonentherapie gab.

### **5.3.3. Brachytherapie**

#### **5.3.3.1. LDR-Brachytherapie.**

5.27	Statement	2011
Level of Evidence <b>2+</b>	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.	
	Literatur: [149; 368; 413-417]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

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

5.28	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [149; 368; 413-416]	
	Gesamtabstimmung: 100 %.	

5.29	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Kombination der LDR-Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie und/oder der hormonablativen Therapie für Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos soll kontrollierten Studien vorbehalten sein.	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [369; 418-427]	
	Gesamtabstimmung: 95 %.	

### Hintergrundinformationen

*H. Borchers, S. Machtens, W. Alberti, T.-O. Henkel, G. Jakse, B. Schmitz-Dräger, J.-P. Zacharias*

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

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

Deutschland nicht verwendete Palladium-103 betragen die entsprechenden Dosen 80-90 Gy (interstitiell) und 45-50 Gy (perkutan).

Die empfohlenen Dosisverteilungen für das Zielorgan Prostata und die angrenzenden Organe mit erhöhtem Risiko der Strahlungsschädigung können aktuellen Leitlinien entnommen werden [428].

Üblich ist die intraoperative Planung der Positionierung der Seeds, d.h. die Seeds-Einlage kann durch eine begleitende, computergestützte Dosisberechnung kontrolliert werden. Dadurch kann die Dosisverteilung während des Eingriffs durch entsprechende Positionierung der noch einzusetzenden Seeds ggf. korrigiert werden (dynamische Planung). Die Ablage erfolgt allein über eine transrektale Ultraschallkontrolle oder über eine kombiniert radiologisch sonographische Darstellung der Prostata bzw. des Ortes der Ablage. Die Seeds werden in Ketten (eingewoben in einen versteiften Vicrylfaden oder verbunden durch biodegradierbare Platzhalter) oder als Einzelseeds mit dem Mick-Applikator implantiert. Als wichtig im Rahmen der Qualitätskontrolle wird die ‚Nachplanung‘ angesehen: Vier bis sechs Wochen nach Implantation sollte eine Computertomographie (post Implantations-CT) erfolgen. Als exzellente Implantation gilt das Erreichen von 100 % der Verschreibungsdosis auf mindestens 90 % des Prostatavolumens [429].

#### **Zu Statement 5.27**

Die LDR-Brachytherapie ist bis heute nicht im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie bezüglich seiner Therapieeffekte gegen die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie oder gegen das „Watchful Waiting“ bzw. die „Active Surveillance“ getestet worden. Es können somit keine belastbaren Aussagen zu Vor- oder Nachteilen oder zur Gleichwertigkeit dieses Verfahrens gegenüber anderen Therapieoptionen getroffen werden [4; 255; 430-432]. Angemerkt sei allerdings, dass auch die Effektivität der radikalen Prostatektomie und die der perkutanen Strahlentherapie in randomisierter Form nicht miteinander verglichen worden sind und somit Evidenz für einen für Patienten relevanten Nutzen in nur sehr begrenztem Umfang vorliegt [255].

Das Statement stützt sich auf die hohen prozentualen Raten PSA-rezidivfreier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils bei Langzeit-Nachbeobachtung [417; 433-435]. Diese Ergebnisse zeigen, dass die permanente interstitielle Brachytherapie als Monotherapie in der Lage ist, bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil rezidivfreie Überlebensraten zu erreichen, die mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar sind [149; 368; 413-417] (Kohortenstudien des Evidenzgrades 2+). In der retrospektiven Kohortenstudie von Kupelian 2004 [368] zeigten sich hinsichtlich des 5- bzw. 7-Jahres biochemisch rezidivfreien Überlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiemodalitäten RPE, perkutane Strahlentherapie über 71 Gy, LDR- und HDR-Brachytherapie.

Aus den Ergebnissen nichtrandomisierter Beobachtungsstudien ergeben sich Hinweise für Vorteile und Nachteile der LDR-Brachytherapie gegenüber den anderen kurativen Therapieoptionen. Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie gibt es sowohl Hinweise auf einen Vorteil hinsichtlich der erektilen Dysfunktion und der Belastungsharnkontinenz, als auch Hinweise auf einen Nachteil hinsichtlich urogenitaler Spättoxizitäten und Harntraktfunktionsstörungen. Bezüglich der Funktion des Enddarmes gibt es Hinweise, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie vorteilhafter ist [148][IQWiG Rapid Report 2010]. Es liegen gleichzeitig aber auch Hinweise für eine geringere gastrointestinale und urogenitale Akut- und

Spättoxizität bei Anwendung einer IMRT (74-78 Gy) gegenüber einer LDR-Brachytherapie (145 Gy) aus einer nichtrandomisierten Beobachtungsstudie vor [436].

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

Zur Verminderung von Nebenwirkungen am Harntrakt werden ein initial niedriger IPSS-Score (weniger als 12) sowie der Ausschluss von Restharn empfohlen. Die lange propagierte Orientierung an der Prostatagröße ohne Berücksichtigung funktionaler Parameter ist nicht ausreichend, da auch für Patienten mit einem großen Prostatavolumen (nicht begrenzt auf 60 ml) die Durchführbarkeit und die Effektivität der Behandlung inzwischen gezeigt werden konnte [420; 437-439].

Anhand von präoperativen Parametern lassen sich Prognosescores für das Auftreten einer akuten Harnretention nach der Implantation von Seeds kalkulieren. Dabei zeigt sich, dass insbesondere Patienten, die präoperativ mit einem alpha-Blocker therapiert wurden, die eine neoadjuvante Hormondeprivation zum „Downseizing“ bekommen haben, die ohne ergänzende perkutane Bestrahlung behandelt wurden und eine Prostatagröße von  $>45 \text{ cm}^3$  hatten, ein erhöhtes Risiko zeigten, einen postinterventionellen Harnverhalt zu entwickeln [440]. Der präoperative IPSS ist eher nicht geeignet, um eine komplette Harnretention vorherzusagen. Er hat aber einen prädiktiven Wert für das Auftreten von irritativen Miktionsbeschwerden [441]. Als weitere prädiktive Parameter für die Entwicklung einer postinterventionellen Harnretention haben sich die Gesamtdosis der applizierten Dosis auf den Blasenhalshals ( $D90 > 65 \text{ Gy}$ ) und die Protrusion eines Prostataanteils ( $> 3,5 \text{ mm}$ ) in die Harnblase gezeigt [442].

Patienten sollen vor einem möglichen Eingriff darüber aufgeklärt werden, dass nach vorheriger transurethraler Resektion (TUR) der Prostata ein erhöhtes Inkontinenzrisiko besteht. Dieses ist assoziiert mit der Größe des TUR-Defekts und der Kürze des Zeitraums zwischen der TUR-Behandlung und der Seeds-Implantation [443]. Unter den genannten Bedingungen gilt auch die Platzierung der Seeds entsprechend dem Implantationsplan als schwieriger. Somit kann auch das Erreichen der Verschreibungsdosis in Frage stehen.

#### **Einsatz der LDR-Brachytherapie bei Patienten des intermediären Risikoprofils**

Für Patienten mit mittlerem Risiko liegen Studienergebnisse (aus Kohortenstudien, Fallserien) vor, bei denen eine LDR-Monotherapie, die Kombination von LDR-Monotherapie und zusätzlicher Strahlentherapie und die Kombination mit hormonablativer Therapie eingesetzt wurden [420; 421; 435; 444-446; 446-454]. Da in den meisten retrospektiven Studien zum intermediären Risiko keine stringente Differenzierung zwischen Patienten vorgenommen wurde, die mit LDR-Brachytherapie als Monotherapie und in Kombination mit anderen Therapieansätzen behandelt wurden, war eine Empfehlung für diese Risikogruppe nicht konsensfähig. Gerade zu dieser Fragestellung sind weitere, möglichst prospektive Untersuchungen erforderlich. Hier könnten die Ergebnisse der geplanten PREFERE Studie zu einem Erkenntnisgewinn beitragen, da auch der Einschluss von Patienten des niedrig-intermediären Risikos (Gleason Summe 7a) vorgesehen ist.

Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen und mittleren Risikoprofils ergaben sich keine konsistenten Hinweise darauf, dass Patienten mit LDR-Monotherapie, von einer zusätzlichen antihormonellen Therapie profitieren [421; 426; 435; 435; 455; 456]. Weiterhin liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor, die einen Vorteil der LDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie gegenüber der LDR-

Monotherapie bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des niedrigen und mittleren Risikoprofils zeigen konnten [369; 420-425; 427].

#### **Zu Empfehlung 5.28**

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

#### **Zu Empfehlung 5.29**

Zu den Auswirkungen der LDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie bei Patienten mit hohem Risiko, liegen Daten aus mehreren retrospektiven Fallserien vor. Bei einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 8,5 Jahren wurden biochemisch rezidivfreie Überlebensraten von 30-88 % beobachtet [417; 450; 452; 453]. Um den Nutzen der potentiell nebenwirkungsreicheren Kombination von LDR-Brachytherapie und Strahlen- und hormonablativer Therapie einschätzen zu können, werden prospektive, (idealerweise randomisierte) kontrollierte Studien benötigt. Mögliche Vergleichstherapien sind die Kombination von LDR-Brachytherapie mit perkutaner Strahlentherapie ohne hormonablativer Therapie und die Kombination von perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie.

**5.3.3.2. HDR-Brachytherapie**

5.30	Statement	2009
Level of Evidence <b>1+,3</b>	Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.	
	Literatur: [457; 458]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

5.31	Statement	2009
Level of Evidence <b>1+ bis 3</b>	a. Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils. b. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.	
	Literatur: [457-464]	
	Gesamtabstimmung: 89 %.	

5.32	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [261; 465; 466]	
	Gesamtabstimmung: 83 %.	

**Hintergrundinformationen**

*D. Böhmer, W. Alberti, S. Deger, R. Galalae, G. Goldner, T. Martin, T. Wiegel*

**Zu den Empfehlungen 5.30 und 5.31a.**

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

Der Nachweis für den Nutzen einer dosisescalierten Strahlentherapie wurde erstmals durch den RCT (Randomized Controlled Trial) von Pollack et al. 2002 [467] für die perkutane Strahlentherapie erbracht. Die 2008 publizierte Re-Analyse der Studie [373] bestätigte die Überlegenheit der dosisescalierten Therapie. Die applizierte Gesamtdosis

von 78 Gy versus 70 Gy steigerte das tumorfreie Überleben um 19 % auf 78 % nach 8,7 Jahren ( $p=0,004$ ). Die Studie ergab, dass durch die Dosisescalation die Lokalrezidivrate signifikant um 8 % reduziert werden konnte ( $p=0,014$ ). Darüber hinaus zeigte sich ein nichtsignifikanter Trend zu weniger Fernmetastasen (unter 10 %,  $p=0,06$ ).

In prospektiven Kohortenstudien/Fallserien [457; 458; 462; 468] steigerte eine Dosisescalation mittels HDR-Brachytherapie durch eine höhere biologische Gesamtdosis den Anteil des biochemisch rezidivfreien Überlebens auf Werte von über 85 % nach fünf Jahren ( $p < 0,001$ ). Dies galt insbesondere für Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils. Nachgewiesen wurde weiterhin eine Reduktion der Lokalrezidivrate und eine Reduktion der Fernmetastasierungsrate von Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils (22 % versus 9 % bei höherer Dosis,  $p=0,043$ ).

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

Deger et al. (2005) [459] wendeten in einer weiteren Serie zur HDR-Brachytherapie die Risikoklassifikation von d'Amico an. Die Untersuchung ergab bei Patienten mit Tumoren mittleren oder hohen Risikos ein biochemisch rezidivfreies Überleben nach fünf Jahren von 65- bzw. 59 %. Diese Effekte entsprechen den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen einer kombinierten perkutanen Strahlentherapie und hormonablativen Therapie bei Patienten mit Tumoren dieser Risikoprofile.

Brenner et al. zeigten, dass zwei HDR-Implantationen mit höherer Einzeldosis günstigere Ergebnisse erbringen ( $p < 0,05$ ) als drei HDR-Implantationen mit niedrigerer Einzeldosis [469].

In zwei randomisierten Studien [463; 464] wurde die interstitielle HDR-Brachytherapie plus perkutane Strahlentherapie mit einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie verglichen. Bei beiden Studien war die Vergleichsgruppe mit der alleinigen perkutanen Strahlentherapie nach heutigen Maßstäben unterdosierte (Gesamtdosis 66 Gy/Einzeldosis 2 Gy bei Satya sowie Gesamtdosis 55 Gy/Einzeldosis 2,75 Gy bei Hoskin). In der Studie von Hoskin waren dementsprechend nach zwei Jahren knapp 40 % der Patienten mit alleiniger perkutaner Strahlentherapie progredient. Unter diesen Einschränkungen zeigt sich in der Studie von Hoskin et al. bei 220 Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten ein signifikanter Vorteil für die HDR-Brachytherapie in Kombination mit der Strahlentherapie bezüglich der biochemischen Progressionsfreiheit. Ähnlich konnte durch Sathya an 104 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von median 8,2 Jahren eine signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit nachgewiesen werden ( $p=0,024$ ). Ein Effekt auf das Gesamtüberleben bestand in keiner der beiden Studien.

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

Wichtige Informationen für die technische Ausführung der HDR-Brachytherapie bzw. Selektionskriterien finden sich in den Empfehlungen der DGU bzw. GEC/ESTRO-EAU [470; 471].

**Zu Empfehlung 5.31 b**

Eine verbesserte Wirksamkeit der HDR-Brachytherapie plus perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie für Patienten mit Tumoren hohen Risikos kann aus den vorliegenden Studienergebnissen derzeit nicht abgeleitet werden. Retrospektive Analysen [457; 462] zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Diesen stehen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien gegenüber, die bei Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils einen Vorteil der perkutanen Strahlentherapie kombiniert mit einer hormonablativen Therapie zeigen. Die Entscheidung zu einer hormonablativen Therapie bei HDR-Brachytherapie soll deshalb der Einzelfallprüfung vorbehalten bleiben. Auch hier sind weitere kontrollierte randomisierte Studien zur Klärung notwendig.

**Zu Empfehlung 5.32**

Seit dem Jahr 2000 wurden insgesamt sechs Phase-II-Studien mit ca. 350 Patienten publiziert, in denen die HDR-Brachytherapie als Monotherapie beim Prostatakarzinom vorwiegend bei Tumoren des niedrigen Risikoprofils eingesetzt wurde [260; 261; 466; 472-474].

Sämtliche Studien zeigten eine technische und klinische Durchführbarkeit dieser Therapieoption sowie eine geringe Akuttoxizität.

Langzeitergebnisse hinsichtlich Spättoxizitäten und PSA-rezidivfreiem Überleben liegen nicht vor.

Die Methode sollte im Rahmen kontrollierter Studien in Zentren mit entsprechender Erfahrung an größeren Kollektiven überprüft werden, um aussagekräftige Langzeitergebnisse zu erhalten.

### 5.3.4. Lymphadenektomie

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

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

5.35	Statement	2009
Level of Evidence <b>2+</b>	Je ausgedehnter die Lymphadenektomie durchgeführt wird, umso höher ist die Rate an nodal positiven Befunden. Dies ermöglicht ein exaktes Staging sowie die frühe Einleitung einer adjuvanten Therapie bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen.	
	Literatur: [475-480]	
	Gesamtabstimmung: 96 %	

5.36	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wird die Lymphadenektomie durchgeführt, so sollten mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden.	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [476; 477]	
	Gesamtabstimmung: 76 %	

5.37	Statement	2009
Level of Evidence <b>2+</b>	Es ist zurzeit nicht gesichert, dass die ausgedehnte Lymphadenektomie ohne adjuvante Maßnahme einen Überlebensvorteil für nodalpositive oder für nodalnegative Patienten bewirkt. Es existieren jedoch Hinweise, dass das progressionsfreie Überleben positiv beeinflusst wird.	
	Literatur 1. Satz: [477; 481] Literatur 2. Satz: [477; 482; 483]	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

### Hintergrundinformationen

*J.W. Thüroff, C. Thomas, M. Burchardt, A. Heidenreich, R. Küfer, T. Wiegel*

#### Zu Empfehlung 5.33

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

#### Zu Empfehlung 5.34

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

#### Zu Statement 5.35

In den Studien von Bader, Weckermann und Toujier [475; 478; 480] wird ein „standardisiertes“ bzw. „limitiertes“ Vorgehen bei der Lymphadenektomie mit einer ausgedehnteren Entnahme von Lymphknoten verglichen. Dabei zeigte sich zum einen, dass positive Lymphknoten auch zum großen Teil außerhalb der „Standard“-Lokalisationen zu finden waren [475; 480] und außerdem die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis positiver Lymphknoten mit der Ausdehnung stieg [476-478]. Die Sensitivität der Methode für die Beurteilung der Lymphknoten erhöht sich demnach und erlaubt so eine genauere Abschätzung der Prognose und gegebenenfalls Therapieanpassung.

#### Zu Empfehlung 5.36

Diese Empfehlung ergibt sich aus den Ergebnissen der unter 5.32 zitierten Studien, wonach die Zahl der entnommenen Lymphknoten mit der Anzahl positiver Befunde

korreliert. Die Festlegung auf zehn Lymphknoten entstand aus mittleren Zahlen der Studien von Briganti und Joslyn [476; 477], trägt aber auch einer Risiko-Nutzen-Abwägung Rechnung. Auf der einen Seite soll ein, für den Patienten mit Nebenwirkungen verbundener, operativer Eingriff ein akkurates Ergebnis liefern (Mindestzahl von entnommenen Lymphknoten). Zusätzlich muss jedoch ein potenziell höheres intraoperatives Risiko und intra- bzw. postoperative Komplikationen bei ausgedehnter Lymphknotenausräumung gegen den bislang nicht nachgewiesenen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens abgewogen werden. Im Ergebnis dieser Abwägung ist ein Expertenkonsens zur Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten erzielt worden.

#### Zu Statement 5.37

Joslyn et al. [477] zeigten anhand eines großen Patientenkollektivs einen statistisch signifikanten Vorteil im tumorspezifischen Überleben bei Patienten, denen mindestens zehn Lymphknoten entnommen wurden (Hazard Ratio 0,85, 95 %CI 0,72-0,99). Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Allaf et al. [482] und Bhatta-Dar et al. [483]. Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte bislang jedoch weder bei Joslyn [477] noch in anderen Studien gezeigt werden. Demgegenüber konnten Di Marco et al. [481] keinen Zusammenhang zwischen der Zahl der entfernten Lymphknoten und dem tumorspezifischen Überleben nachweisen. Die uneinheitliche Datenlage spiegelt sich im Statement 5.34 wieder.

### 5.3.5. Andere interventionelle Verfahren

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

5.39	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die HIFU Therapie ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein experimentelles Verfahren. Die HIFU Therapie soll nur im Rahmen von prospektiven Studien angewendet werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [484-491]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

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

### Hintergrundinformationen

*D. Jocham, A. Blana, C. Doehn, P. Enders, G. Jakse, B. Schmitz-Dräger, M. Schostak, S. Tedsen*

#### Zu Empfehlung 5.38

Unter dem Begriff der Hyperthermie versteht man die Erhitzung eines Organs oder Körperteils auf über 42 C. Diese Erwärmung führt zu einer Wirkungsverstärkung einer zuvor oder anschließend verabreichten Strahlentherapie. In der Anwendung beim Prostatakarzinom kommt dieser Behandlungsform, die bislang lediglich bei lokal fortgeschrittenem Tumorstadium zum Einsatz gekommen ist, ausschließlich experimenteller Charakter zu. In den vorliegenden wenigen Phase-II-Studien, die nur Einzelfallbeschreibungen, meist in Kombination mit einer externen Bestrahlung darstellen, werden zumeist nur die Nebenwirkungen beschrieben [492-494]. Bislang gibt es keine relevanten Aussagen zum klinischen Behandlungsergebnis. Um die Effektivität, die Sicherheit des Verfahrens sowie das klinische Ergebnis dieser minimal-invasiven Behandlungsmethode sicher beurteilen zu können, müssen zunächst kontrollierte, ggf. randomisierte Studien durchgeführt werden.

#### Zu Empfehlung 5.39

Der „Hochintensive Fokussierte Ultraschall“ (HIFU) ist eine minimal-invasive Methode zur lokalen Behandlung des Prostatakarzinoms. Dabei werden hochenergetische Schallwellen über eine im Rektum platzierte Ultraschallsonde auf die Prostata fokussiert. Abhängig von der eingesetzten Technik, wird vor der HIFU-Behandlung in der Regel eine Transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt [485]. Die Rationale dafür ist die Entnahme einer größeren Menge an Prostatagewebe, um die Rate an mehrfach auftretenden Blasenaustrittsstörungen und postoperativen Harnretentionen zu senken [495].

Nutzen und Schaden der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit HIFU wurde bisher nicht ausreichend in kontrollierten Studien im Vergleich zu anderen etablierten Therapieoptionen (siehe Kapitel 5.3) untersucht. Zu diesem Verfahren konnten Fallserien bzw. systematische Übersichtsarbeiten von Fallserien und eine Studie zum Vergleich mit Kryotherapie identifiziert werden [484; 486-491; 496-509].

Zusammenfassend zeigen die Fallserien posttherapeutisch negative Biopsieraten von 19- bis 95 % und 5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensraten von 45- bis 95 % (vergl. Tabelle 3). Angaben zum Gesamtüberleben bzw. zum prostatakrebspezifischen

Überleben werden in zwei Fallserien gemacht [489; 495]. In diesen Studien betrug die Überlebensrate nach acht Jahren 83 % bzw. 89 % und die prostatakrebspezifischen Überlebensrate 98 % bzw. 99 %.

Die häufigsten Nebenwirkungen nach HIFU-Therapie sind Belastungsinkontinenz, erektile Dysfunktion/Impotenz, Harnwegsinfekt und Blasenaustrittsstenose (vergl.

Tabelle 2 Tabelle 3)

Tabelle 3: Ergebnisse systematischer Reviews zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom [486; 487]

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

Die in der Aktualisierungsrecherche 2011 identifizierten weiteren Studien umfassen drei Fallserien [488-490] und eine kontrollierte Studie, bei der die Auswirkungen einer Therapie mit HIFU hinsichtlich erektiler Funktion, PSA-Wert, Penislänge und -umfang mit einer Kryotherapie verglichen werden [491]. In der letzteren Studie zeigt sich für HIFU nach 36 Monaten ein signifikant besserer Wert in der Domäne erektile Funktion des International Index of Erectile Function (IIEF-EF) gegenüber Kryotherapie (26,2 vs. 22,7). In der Fallserie von Shoji et al. 2010 (n = 326) werden ohne neoadjuvante Androgenentzugstherapie Potenzraten von 52 % (nach 6 Monaten), 63 % (nach 12 Monaten) und 78 % (nach 24 Monaten) beobachtet [490]. Weiterhin zeigt sich in dieser Kohorte eine signifikante Verbesserung eines bestimmten Lebensqualitätsindex (Japanische Version des „Functional Assessment of Cancer Therapie-General“) nach 24 Monaten gegenüber der präoperativen Situation (90,4 vs. 93,5). Netsch et al. 2010 untersuchen in ihrer Studie (n = 226) die Häufigkeit von invasiv therapiepflichtigen erhöhten Blasenhalsostruktionen (BOO) nach einer einmaligen Therapie mit HIFU. Sie ermitteln eine kumulierte Inzidenz von 24,34 % nach drei Jahren [488]. Crouzet et al. 2010 berichten in ihrer Fallserie (n = 803) nach 8 Jahren eine Gesamtüberlebensrate von 89 % und eine prostata-spezifische Überlebensrate von 99 % [489].

Die Aussagekraft der identifizierten Studien wird durch folgende Aspekte begrenzt:

1. Es liegen keine Studien vor, die die Wirksamkeit von HIFU mit einer anderen etablierten Therapieoption bei lokal begrenztem Prostatakarzinom anhand einer bestimmten Patientenpopulation vergleichen.
2. Die tatsächliche Zahl der in den Studien behandelten Patienten ist unklar, da die Fallserien (29 Fallserien in Lukka et al. 2011) von insgesamt 7 Studiengruppen publiziert wurden und die Gefahr von Publikationsbias aufgrund von Mehrfachpublikationen besteht [486; 487; 510].
3. Aufgrund der technischen Weiterentwicklung der eingesetzten Geräte weichen die Behandlungsprotokolle bei den älteren Studien im Vergleich zu dem seit 2005 erreichten technischen Standard ab. Die Einschätzung von Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den Studien, aber auch innerhalb der derselben Studienpopulation, wird durch das Fehlen einer technologiespezifischen Auswertung erschwert [486; 487; 489; 510].
4. Nur zwei Fallserien berichten Zahlen zum Gesamtüberleben. Die zumeist präsentierten Endpunkte biochemisch rezidivfreies Überleben und negative Biopsierate sind als Surrogate des Gesamtüberlebens für die Therapie mit HIFU nicht validiert [486; 487; 510].
5. Die beobachteten Patientenkollektive wurden häufig nicht konsekutiv rekrutiert (Warmuth et al. führen neun von x Publikationen mit konsekutiver Rekrutierung auf), was zur Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer bestimmten Auswahl der Patienten führen kann [486; 510].
6. Die Fallserien unterscheiden sich teilweise deutlich hinsichtlich der untersuchten Population und der eingesetzten Intervention (Anzahl der Interventionen, neoadjuvante Therapien) [486; 487; 510].
7. Angaben zu Patienten, die im Verlauf der Studie verloren gingen (loss to follow up) fehlen bei 50 % der Studien [486; 510].
8. Die Nachbeobachtungszeiträume der meisten Studien (nur zwei Fallserien mit max. 8 Jahren) sind für das Prostatakarzinom eher kurz. Zuverlässige Aussage zu den langfristigen Folgen der Therapie mit HIFU sind deshalb noch nicht möglich [486; 487; 510].

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

#### **Zu Empfehlung 5.40**

Neben den Standardbehandlungen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist die Kryotherapie eine alternative minimalinvasive Therapie. Eine Beurteilung der Frage, ob diese Behandlungsmethode für die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms empfohlen werden kann, ist aufgrund des fehlenden Vorliegens randomisierter Studien gegenwärtig nicht möglich. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die zur Verfügung stehenden Studien zunächst völlig unterschiedliche Einschlusskriterien aufweisen hinsichtlich solcher Kriterien wie u. a. Tumorstadium, PSA-Ausgangswerte oder divergierende Vorbehandlungen wie z. B. Bestrahlung oder Hormonablation [485]. Ein weiterer Grund für die schlechte Beurteilbarkeit der Kryotherapie ist der Umstand, dass

die Behandlungsmodalitäten zum Teil deutlich voneinander abweichen. Dies ist insbesondere auf die technische Fortentwicklung der eingesetzten Geräte zurückzuführen, z. B. die Messung der Temperatur mittels der Kryosonden nicht nur innerhalb der Prostata, sondern auch im umliegenden Gewebe [511]. Verantwortlich für die Optimierung der Behandlungsmethode ist aber auch die transrektale Ultraschallapplikation zur Platzierung der Sonde oder ein urethrales Erwärmungssystem mittels Katheter. Sowohl die Komplikationsverläufe als auch die Behandlungserfolge können nicht direkt miteinander verglichen und entsprechend bewertet werden. Zum jetzigen Zeitpunkt lassen sich keine eindeutigen Empfehlungen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms aussprechen.

## 5.4. Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

### 5.4.1. Radikale Prostatektomie

5.41	Statement	2011
Level of Evidence <b>1 - bis 3</b>	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	
	Literatur: LoE: 1- [512]; LoE: 2, 2- [352; 513-521]; LoE: 3: [522-536]	
	Gesamtabstimmung: 76 %	

5.42	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile, sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer Strahlentherapie mit ggf. zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie, aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 83 %	

5.43	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils, die eine radikale Prostatektomie wünschen, sollen über das erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. hormonablative Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>2+</b> für positive Resektionsränder und Rezidiv	Literatur: [520; 534; 537; 538] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

## Hintergrundinformationen

*M.P. Wirth, P.Enders, M. Fröhner, M.-O. Grimm, A. Heidenreich, T. Steuber, C. Thomas, J.W. Thüroff*

### Zu Empfehlung 5.41

Zur Wirksamkeit einer radikalen Prostatektomie (RPE) beim lokal fortgeschrittenen PCa wurden durch die systematische Recherche eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) [512], mehrere Kohortenstudien [352; 513-521] und zahlreiche Fallserien [522-536; 539; 540] identifiziert. In Zuge der Aktualisierungsrecherche im Februar 2011 wurden 8 Fallserien [521; 526; 528; 530; 531; 535; 536; 540], eine Kohortenstudie (n = 151)[513] und eine systematische Übersichtsarbeit [541] identifiziert.

Insgesamt lassen sich aus den vorliegenden Studien keine sicheren Aussagen zur Wirksamkeit der radikalen Prostatektomie gegenüber anderen Therapieoptionen (Watchful Waiting, Strahlentherapie, Brachytherapie) beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom ableiten. Die randomisiert kontrollierte Studie von Akakura 2006 und die vergleichenden Studien von Edamura 2005 und Saito 2006 [512; 515; 519] zeigen keine signifikanten Unterschiede bzgl. krebspezifischem- oder Gesamtüberleben zwischen radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie. Alle Studien haben methodische Schwächen (v.a. geringe Fallzahlen, heterogene Vergleichsgruppen). Hinsichtlich der Inkontinenz-Rate zeigt die Studie von Akakura 2006 nach 10 Jahren Follow-up eine signifikant geringere Rate bei perkutaner Strahlentherapie (ca. 10 % vs. 40 %) im Vergleich zur radikalen Prostatektomie. Die Übertragbarkeit dieses Ergebnisses auf die derzeitige Versorgungssituation in Deutschland ist fraglich. Die in Tabelle 1 aufgeführten Fallserien zeigen heterogene Angaben zur Kontinenzrate (siehe Tabelle 1)

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

1. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich der Überschätzung der klinischen Tumorausdehnung (9 %-50 %, siehe Tabelle 4).
2. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich des Anteils und der Art und Weise der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie (23 %-78 %, siehe Tabelle 4).
3. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich der Rate an positiven Schnitträndern (siehe Tabelle 1), deren prognostische Bedeutung in mehreren Studien belegt wurde [352; 520; 534].
4. Die Fallserien sind überwiegend monozentrisch und retrospektiv.

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

Die Ergebnisse mehrerer Studien deuten darauf hin, dass die Morbidität nach radikaler Prostatektomie von der Erfahrung des Operateurs/der Operateurin abhängig ist [520; 526; 531; 538; 542; 543].

Zur roboter-assistierten laparoskopischen Prostatektomie wurden 2 Fallserien mit Daten zu cT3 Tumoren in der Aktualisierungsreche 2011 identifiziert [526; 531] Die monozentrischen Fallserien haben eine kurze Nachbeobachtungszeit (max. 53 Monate)

und zeigen Komplikationsraten von 4,2 %-8,3 %. Die Rate positiver Resektionsränder bei cT3 Tumoren beträgt 34 %-48,8 % und unterscheidet sich damit nicht von der Spanne in Fallserien zur offenen radikalen Prostatektomie [520; 540] (Vgl. Tabelle 1). Aufgrund der bisher kurzen Nachbeobachtungszeit können Aussagen zum langfristigen Nutzen dieser Verfahren derzeit nicht gemacht werden. Eine größere Fallserie (n=1384) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,2 Monaten legt jedoch nahe, dass die biochemische rezidivfreie Überlebenszeit nach roboterassistierter laparoskopischer Prostatektomie in allen D'Amico Risikogruppen vergleichbar zu anderen Operationsverfahren ist [544].

Die Feststellung, dass die RPE eine primäre lokale Therapie neben der perkutanen Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist, stützt sich in erster Linie auf die akzeptablen Überlebenszeiten (siehe Tabelle 1), die vergleichbar mit den Überlebenszeiten nach perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie sind. Von Bedeutung ist außerdem die Kenntnis der möglichen Fehler bei der Bestimmung der Tumorausdehnung durch die DRU und bildgebende Verfahren (Overstaging). Aufgrund der Tatsache, dass ein erheblicher Anteil von pT2-Tumoren klinisch als cT3-Tumoren beurteilt werden (siehe Tabelle 1), dass interindividuelle Unterschiede zwischen den Untersuchern existieren und eine Wirksamkeit der RPE bei T2-Tumoren in der Bill-Axelson-Studie nachgewiesen wurde [71; 267], sollte die Patientengruppe mit cT3 Tumoren nicht kategorisch von einer operativen Therapie ausgeschlossen werden. In die individuelle Entscheidung zur lokalen Therapie sollten Parameter der Tumorausdehnung einfließen. Patienten mit cT3a, PSA < 20 oder Gleason < 8 sind aufgrund der besseren Prognose eher geeignet für eine radikale Prostatektomie [352; 514; 520; 529; 533].

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

Tabelle 4: Ergebnisse (Follow-up > 7 Jahre) von Kollektiven mit cT3-cT4, die mit RPE behandelt wurden (nach Fallzahl)

Studie	n	Overstaging %	R1/2 %	bPFS % (Jahre)	CSS % (Jahre)	OS % (Jahre)	Impotenz % (Jahre)	Inkontinenz % (Jahre)	Adjuvante Therapie % (Jahre)
Amling et al. 1997 [522]	870	25	n.a.	46 (10) 35 (15)	84 (10) 74 (15)	70 (10) 50 (15)	n.a.	6,8 (1)	59,6
Ward et al. 2005 [520]	842	27	56	43 (10) 38 (15)	90 (10) 79 (15)	76 (10) 53 (15)	75,3	21 (1)	78
Gerber et al. 1997 [525]	298	11	n.a.	n.a.	57 (10)	n.a.	n.a.	n.a.	Mind. 28 %
Walz et al. 2010 [540]	293	n.a.	37,2	66,5 (2) 51,6 (5) 43,8 (10)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Yossepowitch et al. 2008 [536]	243	n.a.	n.a.	n.a.	89 (10)	n.a.	n.a.	n.a.	65 (10)
Thompson et al. 2006 und 2009 [545; 546]	211	pT3-T4 Pat.	n.a.	n.a.	n.a.	66 (10)	n.a.	n.a.	33,2 (12,5)
Hsu et al. 2007 [527]	200	23,5	n.a.	51,1 (10)	91,6 (10)	77 (10)	n.a.	n.a.	56

Studie	n	Overstag- ing %	R1/2 %	bPFS % (Jahre)	CSS % (Jahre)	OS % (Jahre)	Impo- tenz % (Jahre)	Inkon- tinenz % (Jahre)	Adju- vante Therapie % (Jahre)
Carver et al. 2006 <sup>3</sup> [514]	176	24-41	27	56 (10)	85 (10) 76 (15)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hsu et al. 2010 [528]	164	29,2	n.a.	43 (10) 38,3 (15)	80,3 (10) 66,3 (15)	67,2 (10) 37,4 (15)	n.a.	n.a.	40,2 (8)
Sciarra et al. 2003 <sup>4</sup> [533]	130	pT3 Pat.	14,66- 22,65	n.a.	695-826 (10 Jahre)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
De la Riva et al. 2004 [529]	83	n.a.	61,4	63,47- 38,58 - 0 9(10)	81,9 (10)	94,8	60,4 (5,5)	3,6 (5,5)	22,9 (5,5)
Mearini et al. 2010 [530]	74	16,3	n.a.	25,8 (10)	67 (10)	n.a.	61,2 (1)	34,5 (1)	58,1 (4)
Freedland et al. 2007 [524]	56	9	22	49 (10) 49 (15)	91 (10) 84 (15)	n.a.	n.a.	n.a.	23,2
Gontero et al. 2007 <sup>10</sup> [547]	51	5	45	68 (7)	90,2 (7)	76,7 (7)	n.a.	20 (1)	46 (1)

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

#### Zu Empfehlung 5.42

Da anhand der Literatur eine klare Priorisierung von strahlentherapeutischem und operativem Vorgehen für cT3-Tumoren nicht möglich ist, sollten Arzt und Patient sich die potenziellen Vor- und Nachteile der Optionen vor Augen führen und darauf basierend eine Entscheidung treffen. Eine Übersicht der unerwünschten Wirkungen von RPE, perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie befindet sich in Anhang 11.3), während zu pelviner Lymphadenektomie und hormonablativer Therapie in den jeweiligen Kapiteln Stellung genommen wird.

Zu den Vorteilen der RPE gehört die genaue Bestimmung bzgl. Tumorstadium und Nodalstatus. Dadurch kann eine adjuvante Therapie (hormonablative Therapie, Strahlentherapie) gezielt eingesetzt bzw. vermieden werden. Demgegenüber wird bei High Risk Patienten eine Strahlenbehandlung (auf der Basis der klinischen Stadieneinteilung) in der Regel zusammen mit einer neo-/adjuvanten hormonablativen Therapie durchgeführt (Argumentation in [530]). Weitere Vorteile des operativen Vorgehens gegenüber der Strahlentherapie sind die einfachere Nachbeobachtung des PSA (Argumentation in [530]).

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

In der aktuellen TNM-Klassifikation (7.Edition) umfasst die T-Kategorie cT3 auch mikroskopische Blasenhalinfiltrationen (Siehe Tabelle 2). Auf der Grundlage dieser

<sup>3</sup> 36% mit neoadjuvanter Hormontherapie

<sup>4</sup> Kohorte umfasst ausschließlich pT3 Patienten

<sup>5</sup> Bei Gruppe mit Gleason Score 8-10

<sup>6</sup> Bei Gruppe mit Gleason Score < 8

<sup>7</sup> Bei pT3a

<sup>8</sup> Bei pT3b

<sup>9</sup> Bei pT4

<sup>10</sup> cT3-Patienten, N0M0 oder N1 oder M1a

Klassifikation ist die T-Kategorie cT4 keine Indikation für eine radikale Prostatektomie.

Tabelle 5: TNM-Klassifikation (7. Edition) für die Stadien T3 und T4 (Quelle: [www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org))

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

### Zu Empfehlung 5.43

Zur Therapieabwägung zwischen einem strahlentherapeutischen und einem operativen Ansatz gehört auch das Wissen um die erhöhte Rate positiver Schnittränder, die von 37,5 % bei Van Poppel 2006 [538] bis 61 % bei Isorna Martinez de la Riva, 2004 [529] reicht (siehe Tabelle 1). Der Zusammenhang von positivem Schnittrand und Rezidivrisiko wurde in zahlreichen Studien [352; 534],[520] belegt. Es erscheint darüber hinaus geboten, die Patienten auf die möglichen anstehenden adjuvanten Ansätze und deren potenzielle Nebenwirkungen hinzuweisen (siehe Tabelle 1, Tabelle 4). Das sich das erhöhte Risiko für einen positiven Schnittrand nicht nur bei lokal fortgeschrittenem Tumor, sondern auch bei Patienten des hohen Risikos aufgrund Gleason Score oder PSA-Wert zeigt, wurde die Empfehlung im Vergleich zu 2009 („lokal fortgeschritten“) geändert (nun: „hohes Risiko“).

### 5.4.2. Primäre perkutane Strahlentherapie

5.44	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence <b>1+</b> bis <b>4</b> (für cT4)	a. Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Be-strahlungsplanung in Kombination mit einer hormonablativen Therapie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	
Level of Evidence <b>1+</b>	b. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie gegenüber einer alleinigen langfristigen hormonablativen Therapie (Flutamid nach 3-monatiger maximaler Androgenblockade) die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität senkt.	
Level of Evidence <b>1+</b>	c. Die Kombination einer perkutanen Strahlentherapie mit einer hormonablativen Therapie ist einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie überlegen.	
	Literatur: a) [384-386; 389; 512; 515; 519; 548-561] b) [557] c) [384; 384; 385; 387-389; 549; 550; 559]	
	Gesamtabstimmung: d) 97 % e) 86 % f) 100 %	

5.45	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer Strahlentherapie mit zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [60] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 83 %	

5.46	Statement	2011
Level of Evidence <b>1+</b>	Durch die 3D-konformale Strahlentherapie ist eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle möglich. Die Dosiserhöhung ist mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden.	
	Literatur: [370-376]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

5.47	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) [nach ICRU 50] bestrahlt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [371; 373; 377; 378; 380; 562; 563]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

5.48	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablativ Therapie erhalten. b. Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens 2, besser 3 Jahre betragen. Hiervon können bis zu 6 Monate neoadjuvant erfolgen.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: Neoadjuvant: [384; 385; 549-551; 556] Adjuvant: [386; 387; 389; 551-553; 558] zusätzlich: [548; 554; 555; 557; 559-561]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

5.49	Statement	2011
Level of Evidence <b>4</b>	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht geklärt.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [392; 564-566]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.50	Statement	neu 2011
Level of Evidence <b>4</b>	Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutan und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [375; 395-400]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

## Hintergrundinformationen

*D. Böhmer, W. Hinkelbein, S. Höcht, T. Hölscher, S. Machtens, T. Martin, L. Moser, F. Sedlmayer, F. Wenz, T. Wiegel, J.-P. Zacharias*

Nur wenige Studien zur perkutanen Strahlentherapie beim Prostatakarzinom beziehen sich auch (d.h. mindestens 25 %) auf Patienten der klinischen Kategorien cT3/4 [386; 548; 554; 559; 564; 565; 567; 568; 569]

### Zu Statement 5.44a

Ein valider Vergleich zwischen den Ergebnissen für die perkutane Strahlentherapie und den Ergebnissen der radikalen Prostatektomie ist in Anbetracht der vorliegenden Studien nicht möglich. Die randomisiert kontrollierte Studie von Akakura 2006 und die vergleichenden Studien von Edamura 2005 und Saito 2006 [512; 515; 519] zeigen keine signifikanten Unterschiede bzgl. krebsspezifischem- oder Gesamtüberleben zwischen radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie, haben jedoch alle methodische Schwächen (v.a. geringe Fallzahlen, heterogene Vergleichsgruppen). Hinsichtlich der Inkontinenz-Rate zeigt die Studie von Akakura 2006 nach 10 Jahren Follow-up eine signifikant geringere Rate bei perkutaner Strahlentherapie (ca. 10 % vs. 40 %) im Vergleich zur radikalen Prostatektomie. Die Übertragbarkeit dieses Ergebnisses auf die derzeitige Versorgungssituation in Deutschland ist fraglich.

Dieses Statement wurde in Analogie zur Bewertung der perkutanen Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom formuliert. Wie bei der Therapieoption der radikalen Prostatektomie stützt sich das Statement auf die relativ schwache Evidenz von Fallserien, denn ein Vergleich zum Watchful Waiting wurde in keiner Studie unternommen. Die klinischen Ergebnisparameter wurden mit denen der Fallserien für die radikale Prostatektomie verglichen. Dabei ergeben sich ähnliche Raten bezüglich des 5-Jahres-biochemischen-progressionfreien-Überlebens (bPFS) und des 5- bzw. 10-Jahres-krankheitsspezifischen Überlebens, während das 10-Jahres-bPFS und 10-Jahres-Gesamtüberleben in den Untersuchungen mit operativen Patientenkollektiven insgesamt etwas höher ist. Insgesamt können für beide Verfahren folgende Orientierungswerte (Range) angegeben werden:

5 Jahres-biochemisches progressionsfreies Überleben	20-85 %
10 Jahres-biochemisches progressionsfreies Überleben	20-51 %
10 Jahres-krankheitsspezifisches Überleben	57-91 %
10 Jahres-Gesamtüberleben	34-77 %

Die schwache Evidenzlage erlaubt keine eindeutige Priorisierung von radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie für das klinische Tumorstadium T3. Diese Unsicherheit spiegelt sich auch in den Empfehlungen der internationalen Leitlinien wider, die sich nicht zuletzt an den landestypischen Versorgungsstrukturen orientieren. So stellt die NICE-Leitlinie fest, dass der Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen PCa nicht gesichert ist, derartige Patienten aber in Großbritannien in der Regel strahlentherapeutisch versorgt werden [97]. Die EAU-Leitlinie gibt implizit der perkutanen Strahlentherapie den Vorrang [60]. Eine eindeutige Position für die primäre perkutane Strahlentherapie bei allen lokal fortgeschrittenen Stadien bezieht die niederländische Leitlinie.

Für die klinische Tumorkategorie T4 wird in keiner Leitlinie eine Empfehlung ausgesprochen, da die verfügbare Literatur keine belastbare Evidenz für eine

Wirksamkeit der radikalen Prostatektomie oder der perkutanen Strahlentherapie enthält. Aufgrund des hohen Risikos chirurgischer Komplikationen, wird in der Regel der primären Strahlentherapie in dieser Situation der Vorzug gegeben (*Evidenz LoE 4 – Expertenmeinung*).

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

#### **Zu Statement 5.44b**

In der prospektiv randomisierten Studie von Widmark et al. wurde die hormonablativ Therapie mit und ohne Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom verglichen [557]. 439 Patienten erhielten eine maximale Androgenblockade für drei Monate und anschließend eine antiandrogene Therapie mit Flutamid bis zum Tod oder bis zum Auftreten eines PSA-Progresses. 436 Patienten erhielten zusätzlich eine perkutane Strahlentherapie mit 70 Gy für die Prostata. Bei Unverträglichkeit von Flutamid wurde auf Bicalutamid umgestellt (ca. 20 % der Patienten). Die Kombination mit perkutaner Strahlentherapie ergab eine absolute Reduktion der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität um 16 % nach zehn Jahren. Die PSA-Rezidivfreiheit lag bei 74,1 % gegenüber 25,3 % bei alleiniger hormonablativer Therapie. Nach heutigem Wissen ist eine alleinige Flutamidtherapie einer Behandlung mit LHRH-Analoga unterlegen. Die Ergebnisse der methodisch hochwertigen Studie von Widmark sind jedoch statistisch so signifikant, dass von einer Effektivität der perkutanen Strahlentherapie auch bei heutiger Standardtherapie auszugehen ist.

#### **Zu Statement 5.44c**

Eine Reihe prospektiver randomisierter Studien belegen, dass für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom oder Patienten mit Tumoren hohen Risikos eine perkutane Strahlentherapie kombiniert mit einer Androgendeprivation einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie überlegen ist [386; 387; 554; 559]. Diese Ergebnisse spiegeln sich in der Verbesserung des biochemisch rezidivfreien Überlebens, des krankheitsspezifischen Überlebens und des Gesamtüberlebens wieder (siehe auch Begründung 5.45b).

#### **Zu Empfehlung 5.45**

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

#### **Zu Statement 5.46**

Durch den Einsatz der 3D-konformalen konnte die strahlentherapiebedingte Spättoxizität und Akuttoxizität verringert werden [372; 401]. Obwohl keine Studienergebnisse vorliegen, die einen Vorteil der 3D-konformalen Strahlentherapie hinsichtlich der klinischen Kontrolle, des biochemischen rezidivfreien Überlebens oder

des Gesamtüberlebens zeigen, ist die 3D-konformale Strahlentherapie als Standard anzusehen.

#### **Zu Empfehlung 5.47**

In randomisierten Phase-III-Studien zum Effekt einer Eskalation der Gesamtdosis einer 3D-konformalen Strahlentherapie konnte ein signifikanter Vorteil der Dosiseskulation hinsichtlich des biochemisch und klinisch progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden [371; 373; 377; 378; 380]. Allerdings wurde in den Studien ein Unterschied der gastrointestinalen und urogenitalen Akut- und Spättoxizität zuungunsten der höheren Strahlendosis gefunden [562; 563]. In der niederländischen Studie war der Effekt bezogen auf die Spätfolgen nur für die gastrointestinale Spättoxizität statistisch signifikant [563]. In der Metaanalyse aller RCTs zur Dosiseskulation von Viani et al. 2009 waren die gastrointestinalen Spättoxizitäten signifikant erhöht, während die urogenitalen Spättoxizitäten nicht signifikant erhöht waren [380]. Die eingesetzten Dosen betragen mindestens 74 Gy gegenüber einer Standarddosierung von 64- bis 70 Gy. Da aufgrund der Daten eine exakte Aussage zur erforderlichen Dosis für das Erreichen eines besseren biochemisch-rezidivfreien Überlebens getroffen werden kann, wurde für diese Empfehlung ein Dosiskorridor formuliert. Bezüglich anderer Endpunkte, wie dem Auftreten von Fernmetastasen, dem prostataspezifischen Überleben oder dem Gesamtüberleben, liegen bisher keine gesicherten Daten für einen Vorteil der Dosiseskulation vor.

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

Neuere Bestrahlungstechniken bieten die Möglichkeit höhere Strahlendosen mit gleicher, oder geringerer Nebenwirkungsrate zu applizieren – dies zeigen die folgenden Daten zur Dosiseskulation (siehe auch Abschnitt c) Dosiseskulation insbesondere [568]):

Die größte derzeit verfügbare Kohortenstudie [570] zeigte bei 478 Patienten, die eine perkutane Strahlentherapie von 86,4 Gy in intensitätsmodulierter Technik (IMRT) erhalten hatten, eine 5-Jahres-biochemische Progressionsfreiheit von 98 %, 85 % und 70 % für Patienten mit Tumoren des niedrigen, mittleren und des Hoch-Risikoprofils. Dabei lagen die Akut- und Spättoxizitäten Grad III für gastrointestinale Nebenwirkungen bei 0 % und 0,4 % und für urogenitale Nebenwirkungen bei 0,6 % und 2,4 %. Die Dosiseskulationsstudien mit 3D-perkutaner Strahlentherapie mit 78 Gy [373] ergaben hier Grad III Spättoxizitäten von 7 % (gastrointestinal) und 4 % (urogenital), in der niederländischen Studie [374; 377] lagen diese Werte bei 5 % und 7 %. Zuverlässige Daten aus randomisierte Studien zum Vergleich neuerer Bestrahlungstechniken (IMRT, IGT) mit 3D-CRT sind derzeit nicht verfügbar [571].

#### **Zu Empfehlung 5.48**

Mehrere methodisch belastbare Studien (*1+* oder *1++*) mit überwiegendem lokal fortgeschrittenen Patientenkollektiv bestätigen die Wirksamkeit einer begleitenden hormonablativen Therapie [384-386; 386; 387; 389; 550; 552-554; 559; 572; 573] (siehe Übersicht im Methodenreport). In mehreren Metaanalysen wurden signifikante Vorteile bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens und der Gesamtsterblichkeit ermittelt [556; 558; 560; 561]. Auch im Vergleich zu einer alleinigen hormonablativen Therapie zeigt die Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie eine größere Wirksamkeit. In einem RCT zeigte sich nach 10 Jahren eine absolute Reduktion der Prostatakarzinomspezifischen Mortalität um 16 % [557]. Obwohl die Vergleichstherapie (alleinige Flutamidtherapie) in dieser Studie mittlerweile nicht

mehr eingesetzt wird, kann angesichts der deutlichen Effekte davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis dieser Studie auch bei heutiger Standardtherapie gültig ist.

Die Dauer der hormonablativen Therapie beträgt in der EORTC-Studie drei Jahre, in der RTOG-Studie 86-10 vier Monate, in der RTOG-Studie 85-31 adjuvant bis zum Progress und im Early Prostate Cancer Trial zwei Jahre. Bolla et al. zeigten 2009 in einer Noninferioritätsstudie für die langfristige hormonablativen Therapie von insgesamt drei Jahren eine deutlich niedrigere Gesamtmortalität in der Patientengruppe, die zusätzlich zu einer (neo-)adjuvanten maximalen Androgenblockade von sechs Monaten eine Langzeittherapie über 2,5 Jahre mit einem LHRH-Analogen erhielten [548]. Granfors et al. [554] untersuchten den Effekt der Orchiektomie, d. h. des dauerhaften Hormonentzugs. Da sich aus den unterschiedlichen Angaben keine eindeutige Zeitabgrenzung ergibt, wurde eine Mindestdauer von zwei Jahren, besser jedoch drei Jahre für die Empfehlung gewählt.

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

#### **Zu Statement 5.49**

In mehreren RCTs zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen der Ergebnisse (Gesamtüberleben, biochemische Kontrolle, krankheitsspezifisches Überleben, usw.) durch eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege [392; 564-566]. In den vier Studien waren insgesamt 2.695 Patienten randomisiert. Hierbei ist zu beachten, dass in der Studie von Asbell [566] keine cT3-Patienten untersucht wurden und die Studie der RTOG 75-06 zwischen einer pelvinen Bestrahlung und einer zusätzlichen paraaortalen Bestrahlung randomisierte, eine Technik, die heute nicht mehr angewandt wird.

Die vierarmige RTOG-Studie vergleicht eine neoadjuvante oder adjuvante hormonablativen Therapie jeweils mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege plus Prostatabestrahlung oder einer alleinigen Prostatabestrahlung. Die Studie zeigt inkonsistente Ergebnisse, die auf unerwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der hormonablativen Therapie und der Art der Bestrahlung zurückgeführt werden [565].

Liu et al. [574] und Ploysongsang et al. [575] zeigen, dass eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege mit einem erhöhten Risiko einer höhergradigen Spättoxizität einhergeht.

Das Thema Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege wird in den internationalen Quell-Leitlinien unterschiedlich behandelt: Die EAU-Leitlinie [60] schlägt eine Lymphadenektomie und anschließender Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer Langzeithormonbehandlung bei pN1. Die NICE-Leitlinie [97], beruft sich auf einen Abstract von Lawton 2005, um hiermit eine Empfehlung für eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege auszusprechen.

Zusammenfassend kommen die Autoren der aktuellen Leitlinie zu dem Schluss, dass bei unklarer Datenlage keine Empfehlung für eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege ausgesprochen werden kann. Aufgrund der Tatsache, dass die großen Studien von Bolla und Zelefsky [386; 568] ihre guten Ergebnisse unter Einschluss der Bestrahlung pelviner Lymphknoten erzielt haben, liegt der Schluss nahe, dass die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zu diesen Ergebnissen beigetragen haben könnte. Aus diesem Grund wird das Verfahren nicht ausgeschlossen, sondern mit einem Statement adressiert.

**Zu Statement 5.50**

Zur Begründung siehe Empfehlung 5.26.

**5.4.3. HDR-Brachytherapie**

5.51	Statement	2009
Level of Evidence <b>1+ bis 3</b>	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.	
	Literatur: [459; 576; 577]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

**Hintergrundinformationen**

*D. Böhmer, W. Alberti, S. Deger, R. Galalae, G. Goldner, T. Martin, T. Wiegel*

**Zu Statement 5.51**

In den klinischen Studien zur Wirksamkeit der kombinierten HDR-Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie sind auch Patienten mit der klinischen Kategorie cT3 enthalten. Alle recherchierten Studien, die einen Anteil von mindestens 25 % cT3-Patienten rekrutiert haben, wurden in eine Evidenztabelle übertragen (siehe Evidenztabelle im Methodenreport) Bis auf die Publikation von Rades et al. 2007 [578] mit einer kleinen Fallzahl ausschließlicher cT3-Patienten (n=41), enthalten die Studien nur teilweise Patienten in der Kategorie cT3. Das Statement beruht auf den beobachteten Ergebnissen für das biochemische-progressionsfreie Überleben. Bei Deger et al. 2002 [576] waren unter 230 behandelten Patienten 134 (58 %) in der Kategorie cT3. Eine Subgruppenanalyse dieser Patienten erbrachte ein 5-Jahres-PSA-progressionsfreies Überleben von 65 %. Kälkner et al. 2007 [577] behandelten 154 Patienten, darunter 81 (52 %) mit Kategorie cT3. Das 5-Jahres-PSA-progressionsfreie Überleben für die cT3-Patienten lag bei 84 %. Für die beiden zur HDR-Brachytherapie vorliegenden randomisiert kontrollierten Studien [463; 464] liegen keine spezifischen Daten zu Patienten der Kategorie cT3 vor. In der Hoskin-Studie wurde für 57 Patienten mit Kategorie cT3 keine Subgruppenanalyse durchgeführt und in der Sathya-Studie waren keine Patienten der Kategorie cT3 eingeschlossen. Die HDR-Brachytherapie wird in Deutschland beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom auch außerhalb von klinischen Studien eingesetzt. Für die Tumorkategorie cT4 fehlen jedoch Daten aus prospektiven oder retrospektiven Studien oder Kohorten. Daher wird diesbezüglich keine Empfehlung ausgesprochen.

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

### 5.4.4. Lymphadenektomie

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

5.53	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Beim Prostatakarzinom der klinischen Kategorie T3 sollte vor radikaler Prostatektomie eine extendierte pelvine Lymphadenektomie empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2+</b>	Literatur: [579; 580]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

#### Hintergrundinformationen

*C. Thomas, M. Burchardt, A. Heidenreich, R. Küfer, J.W. Thüroff, T. Wiegel*

#### Zu Statement 5.52

Ogleich das Risiko für einen Lymphknotenbefall bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom höher ist als beim lokal begrenzten Tumor ([581; 582] siehe Evidenztabellen des Kapitel 4 „Diagnostik“ im Methodenreport), existieren keine Studien, die eine gesicherte Wirksamkeit der Lymphadenektomie in Bezug auf eine relevante klinische Verbesserung des Krankheitsverlaufs zeigen. Die Studienlage beschränkt sich fast ausschließlich auf Patienten der klinischen Kategorie T1/2. Der kurative Effekt der Lymphadenektomie bei Lymphknotenmetastasierung wurde bisher nur in wenigen Studien mit jeweils kleiner Fallzahl untersucht [583-585]. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass zumindest bei minimaler Lymphknotenmetastasierung (max. ein positiver Lymphknoten) eine kurative Chance besteht. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht ausreichend, um eine allgemeine Therapieempfehlung zu geben. Daher ist keine allgemein gültige Indikationsstellung für dieses Verfahren auf dem Boden der existierenden Evidenz möglich.

#### Zu Empfehlung 5.53

Die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen steigt mit der Anzahl der entnommenen Lymphknoten [476; 584]. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen wiederum erfordert eine frühzeitige systemische Therapie. Grundsätzlich sollte bei Patienten der klinischen Kategorie T3, die ein hohes Risiko für einen Lymphknotenbefall haben, eine Lymphadenektomie mit histologischer Sicherung des Lymphknotenstatus erfolgen. Nur, wenn dies nicht möglich ist, sollte das Risiko anhand von prognostischen Parametern/Nomogrammen abgeschätzt werden. Bei gestellter Indikation zur Lymphadenektomie sollte diese extendiert erfolgen, da hierbei der Nachweis von Lymphknotenmetastasen 2- bis 3-fach höher ist als im Vergleich zur

Standardlymphadenektomie [579; 580]. Die extendierte Lymphadenektomie sollte dabei die folgenden drei Lymphknotenstationen umfassen: Vena iliaca externa, Arteria iliaca interna und Fossa obturatoria. Zudem sollten die Lymphknoten medial der A. Iliaca interna (auch als praesakrale Lymphknoten beschrieben) mit entfernt werden [586]. Insgesamt muss bei der extendierten Lymphadenektomie die erhöhte Morbidität berücksichtigt werden.

## 5.4.5. Andere interventionelle Verfahren

### 5.4.5.1. Stellenwert der HIFU

5.54	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	HIFU (Hochintensiver Fokussierter Ultraschall) soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [484; 485]	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

#### Hintergrundinformationen

*G. Jakse, A. Blana, C. Doehn, H.-J. Fiebrandt, D. Jocham, B. Schmitz-Dräger, M. Schostak, S. Tedsen,*

#### Zu Empfehlung 5.54

Hochintensiver Fokussierter Ultraschall (HIFU) stellt eine vergleichsweise neue Therapiemodalität des Prostatakarzinoms dar. In der Recherche 2011 konnten zwei systematische Reviews zu HIFU bei Prostatakarzinom und eine zusätzliche Studie identifiziert werden [486-488; 510].

Insgesamt wurden fünf Fallserien identifiziert, in denen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen wurden [488; 504; 587-589]. In zwei Studien wird der Anteil bzw. die Anzahl der Patienten mit Tumorstadium cT3 nicht genannt. In drei Fallserien sind insgesamt 80 cT3-Patienten eingeschlossen, wobei der Anteil dieser Patienten an den jeweiligen Studienpopulationen bei 6 %, 13,4 % bzw. 18 % liegt. Nur in einer Fallserie werden spezifische Ergebnisse für T3-Patienten dargestellt. In der Studie von Uchida et al. 2009 beträgt die Rate von cT3-Patienten (n = 32) mit biochemisch definiertem rezidivfreiem Überleben (PSA-Nadir +2 ng/ml) nach 5 Jahren 33 %. Ahmed et al. 2009 finden im Rahmen einer univariaten Analyse keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines PSA-Nadir von < 0,2 ng/ml und dem Tumorstadium.

Insgesamt kann auf der Grundlage der identifizierten Studien zum Nutzen und den Nebenwirkungen von HIFU beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom keine belastbare Aussage getroffen werden. In Anbetracht der sehr begrenzten Datenlage, der möglichen Nebenwirkungen und dem Vorhandensein etablierter Therapiealternativen kann der hochintensive fokussierte Ultraschall zur Zeit nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms empfohlen werden.

**5.4.5.2. Stellenwert der Kryotherapie**

5.55	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Kryotherapie soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1+, 3</b>	Literatur: [590-592]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

**Hintergrundinformationen**

*G. Jakse, A. Blana, C. Doehn, H.-J. Fiebrandt, D. Jocham, B. Schmitz-Dräger, M. Schostak, S. Tedsen,*

**Zusammenfassung der Evidenzlage**

Zum Thema Kryotherapie des Prostatakarzinoms existiert ein guter Cochrane-Review von Shelley et al. aus dem Jahr 2007 [590]. Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit lokal begrenztem als auch lokal fortgeschrittenem PCa. Dieser Review bildete die Grundlage der Literaturrecherche. Der Shelley-Review schloss Publikationen bis Dezember 2006 ein. Deshalb wurde eine Updaterecherche mit Beginn 12/06 durchgeführt und relevante und qualitativ gute Publikationen ausgewählt. Dabei wurden Studien zur Rezidivtherapie ausgeschlossen. Obgleich die Updaterecherche zur Erstellung des Kapitels lokal fortgeschrittenes PCa durchgeführt wurde, diente sie gleichzeitig als Aktualisierung der Literatur zur Kryotherapie beim lokal begrenzten PCa. Studien mit Patienten der Kategorien cT1/2 wurden daher nicht ausgeschlossen. Die relevanten Publikationen wurden in Form einer Evidenztabelle hinzugefügt (siehe Methodenreport).

**Zu Empfehlung 5.55**

Im Gegensatz zu HIFU liegt für die Kryotherapie eine Reihe von Studien vor, die auch Patienten mit cT3 Karzinomen einschließen. In fast allen Studien sind Patienten mit cT3-Karzinomen jedoch gemeinsam mit Patienten ausgewertet, die ein lokal begrenztes Stadium aufweisen. Die meisten Publikationen weisen eine kurze Nachbeobachtungszeit auf, so dass eine Wirksamkeit bzw. der Vergleich mit anderen Primärtherapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) nicht möglich ist [593-595]. Lediglich die retrospektive Fallserie von Cohen et al. [592] weist eine lange Nachbeobachtungszeit von median 12,6 Jahren auf. Der Anteil von cT3-Patienten liegt bei 21 %.

Im Langzeit-Follow-up zeigt sich ein 10-Jahres-biochemisches-krankheitsfreies Überleben bei Patienten mit Tumoren des Hoch-Risikoprofils von 45,5 %. Vergleicht man dies mit den Zahlen des 10-Jahres-biochemischen-krankheitsfreien Überlebens von Fallserien zur radikalen Prostatektomie (43- bis 51 %) und zur perkutanen Strahlentherapie (20- bis 37 %), sind die erreichten 45,5 % beachtlich.

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

weist die retrospektive Analyse weitere methodische Schwächen auf (siehe Evidenztabelle im Methodenreport).

Eine weitere bemerkenswerte Studie zur Kryotherapie wurde von Chin et al. 2008 [591] publiziert. Bei kurzer Nachbeobachtungszeit und geringer Patientenzahl zeigt dieser RCT eine signifikante Überlegenheit der perkutanen Strahlentherapie im 4-Jahres-biochemischen-krankheitsfreien Überleben. Das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben sind jedoch für beide Verfahren gleich. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit ist dieses Ergebnis nicht aussagekräftig im Hinblick auf die Langzeitwirksamkeit der Verfahren.

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

### 5.4.5.3. Stellenwert der Hyperthermie

5.56	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Hyperthermie soll keine Anwendung in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms finden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [492; 493; 596]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

#### Hintergrundinformationen

*G. Jakse, C. Doehn, D. Jocham, B. Schmitz-Dräger, S. Tedsen*

#### Zusammenfassung der Evidenzlage

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

#### Zu Empfehlung 5.56

Ausgewählt wurden Studien mit relevanten klinischen Endpunkten. Alle Studien enthalten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadien und weisen zum Teil mit anderen Verfahren vergleichbare Endpunkte auf [492; 493; 596]. In allen Studien wurde die Hyperthermie jedoch in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt. Da kein randomisierter Vergleich zwischen Patienten mit Kombinationstherapie und perkutaner Strahlentherapie allein durchgeführt wurde, kann der therapeutische Wert des Verfahrens nicht abgeschätzt werden.

### 5.4.6. Adjuvante perkutane Strahlentherapie

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

5.58	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patienten mit pT3pN0-Tumoren mit positivem Schnittrand soll eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken <sup>11</sup> als Option angeboten werden.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Patienten mit pT3-Tumoren und negativem Schnittrand, jedoch anderen Risikofaktoren wie z. B. Samenblaseninfiltration sollte eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden, wobei der erwartete Effekt geringer ist als bei positivem Schnittrand.	
Empfehlungsgrad <b>0</b>	c. Patienten mit pT2-Tumoren mit positivem Schnittrand kann eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	d. Bei jeder der drei Gruppen (a-c) soll bei der Aufklärung über die adjuvante Strahlentherapie die alternative Option der perkutanen Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich genannt werden. (siehe Kapitel 6.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs)	
Level of Evidence a+b: <b>1+</b> c: <b>2-3</b> d: <b>0</b>	Literatur: a. [546; 597-600] b. [545; 597; 599] c. [599; 601; 602] d. Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a. 100 % b. 88 % c. 93 % d. 100 %	

<sup>11</sup> Siehe Ausführungen im Hintergrundtext, insbesondere Inhalte der Aufklärung.

## Hintergrundinformationen

*K. Miller, H. Borchers, J. Fichtner, H. Rübber, M. Schostak, T. Wiegel*

### Zusammenfassung der Evidenzlage

Die recherchierte Literatur zur adjuvanten perkutanen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie erbrachte drei methodisch gute RCT's zur Fragestellung des Nutzens einer unmittelbaren Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom [545; 546; 597; 600].

Diese drei Studien sind die Grundlage der Metaanalyse von Morgan et al. 2008 [603] und der systematischen Reviews von Pasquier 2008 [604] sowie von Ganswindt et al, 2008 [605] (hierfür lag die deutsche Studie jeweils nur als Abstract vor).

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

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

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

Aufgrund der vorliegenden RCT's (und der für sie vorliegenden zusätzlichen Auswertungen) wurden Studien anderer Evidenzklassen nicht in die Gesamtbeurteilung einbezogen, mit Ausnahme einer Fallkontrollstudie zur perkutanen Strahlentherapie bei pT2 mit positivem Schnitttrand [602].

### Zu Statement 5.57

Einleitend wird eine Definition für die adjuvante Strahlentherapie gegeben. Hierbei wurde die Formulierung „des definierten Nullbereichs“ in Bezug auf den PSA-Wert gewählt, weil der Nullbereich von dem jeweils eingesetzten Messverfahren abhängt. Für jedes Messsystem soll der speziell für dieses Verfahren ermittelte definierte Nullbereich bei der Interpretation des Messergebnisses bekannt sein. Der Laborbericht muss die folgenden Angaben enthalten: Name und Hersteller des PSA-Messverfahrens; Angabe zu der Kalibrierung des Messsystems (WHO, Hybritech, andere) sowie den für dieses Messverfahren in einer ausreichend großen Gruppe von Männern in entsprechendem Alter ermittelten Nullbereich, bzw. Referenzbereich (siehe auch Empfehlung 3.7 und Hintergrundtext im Kapitel 3 „Früherkennung und Biopsie“). Die Bereitstellung dieser Angaben gilt auch für Ärzte, die Laborwerte zitieren oder weitergeben.

In den zugrunde liegenden Studien war nur bei der deutschen Studie für die weitere Therapie nach Randomisierung das postoperative Erreichen des PSA-Nullbereichs (hier:  $< 0,1$  ng/ml) gefordert [600]. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wies jedoch auch in den beiden anderen vorliegenden RCT's zumindest ein PSA von  $< 0,2$  ng/ml auf. In der EORTC-Studie [597] erreichten 87 % bzw. 91,8 % in der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe postoperativ einen PSA-Wert  $< 0,2$  ng/ml. In der SWOG-Studie [545] lag dieser Anteil bei 65 % bzw. 68 %; postoperative PSA-Werte waren in dieser Studie für 89 % der Patienten verfügbar (376 v. 425).

Vom Erreichen des PSA-Wertes im definierten Nullbereich zu unterscheiden ist ein postoperativ persistierender PSA-Wert. Nur bei einem PSA-Wert im Nullbereich kann definitionsgemäß von einer adjuvanten Situation ausgegangen werden. Für Patienten

mit persistierenden PSA-Werten ist dies nicht der Fall. Auf diese Patientengruppe wird in Kapitel 6.2.1 „Spezifische Empfehlungen zur Behandlung des PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie“ eingegangen.

Die adjuvante Strahlentherapie soll in der Regel bis vier Monate nach radikaler Prostatektomie erfolgen. Zwar wurde mit der Strahlentherapie in der deutschen Studie und in der EORTC-Studie [597] bis nach maximal drei Monaten begonnen, die SWOG-Studie [545] nahm jedoch Patienten bis zu vier Monate nach Operation auf und weist für das metastasenfreie Überleben und Gesamtüberleben statistisch signifikante Ergebnisse auf (als einzige Studie mit diesen Endpunkten s. u.).

### **Zu Empfehlung 5.58a und 5.58b**

#### **a) Zum Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie**

Den Empfehlungen liegen drei randomisiert kontrollierte Studien zugrunde. Der primäre Endpunkt von zwei dieser Studien (EORTC-Studie, Bolla et al, 2005 [597], mediane Nachbeobachtung 5 Jahre und Studie der deutschen Krebsgesellschaft, Wiegel et al, 2009 [600] mediane Nachbeobachtung 4,7 Jahre) war die Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit. Eine Studie hatte als primären Endpunkt das metastasenfreie Überleben [545]. In allen drei Studien konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit in der Interventionsgruppe mit postoperativer Strahlentherapie im Vergleich zu einer Wait-and-See-Strategie gezeigt werden. Die Metaanalyse ergibt eine Hazard-Ratio (HR) über alle drei Studien von 0,47 (95 %KI 0,40-0,56);  $p < 0,0001$ , d. h. eine relative Senkung des Risikos für biochemische Progression um 53 % [603].

Der primäre Endpunkt der SWOG-Studie – eine statistisch signifikante Reduktion des metastasenfreien Überlebens – war bei der Erstpublikation [545] mit einer medianen Nachbeobachtung von 10,6 Jahre nicht nachweisbar. Eine Reanalyse der SWOG-Studie mit einer medianen Nachbeobachtung von 12,6 Jahre [546] zeigte jedoch eine statistisch signifikante Verbesserung des metastasenfreien Überlebens (HR 0,71, 95 % KI 0,54-0,94;  $p=0,016$ ) um 1,8 Jahre und auch eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um 1,9 Jahre (HR 0,72 95 % KI 0,55-0,96;  $p=0,023$ ).

Die Empfehlungen 5.56a und 5.56b orientieren sich maßgeblich an der 2009 erschienenen Reanalyse der SWOG-Studie. Diese Daten weisen eine Number needed to treat von 12,2 für das Verhindern von Metastasen bei einem Patienten nach 12,6 J aus und eine Number needed to treat von 9,1 für das Verhindern eines Todesfalles nach 12,6 Jahren.

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

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

Weiterhin war in der SWOG-Studie der Anteil an Patienten, die eine androgenablativ Therapie bei Progress erhielten in der Interventionsgruppe mit 10 % gegenüber 21 % in

der Kontrollgruppe signifikant niedriger, obwohl bei einem Teil der Patienten der Kontrollgruppe bei PSA-Progression eine Salvagestrahlentherapie durchgeführt wurde.

In die EORTC-Studie [597] wurden Patienten mit pN0M0 und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (Kapselüberschreitung des Tumors, Samenblaseninfiltration oder positive Schnittränder), also auch Patienten mit pT2-Karzinomen, wenn sie einen positiven Schnittrand hatten, eingeschlossen. In der SWOG-Studie [545] wurden Patienten mit pT3-Tumoren und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor eingeschlossen und die deutsche Studie [600] nahm Patienten mit pT3-Tumoren sowohl mit negativem als auch positivem Schnittrand auf. Der Nutzen der adjuvanten perkutanen Bestrahlung wurde jeweils für die gesamte Gruppe von Patienten gezeigt.

Für die EORTC-Studie liegen zwei post-hoc-Stratifizierungen nach den genannten Risikofaktoren in Bezug auf das Therapieansprechen vor [599; 601]. Colette et al. [601] werteten die ursprünglich vorliegenden histologischen Befunde aus, während van der Kwast et al. [599] 57 % der Präparate bezüglich der positiven Schnittränder, des extrakapsulären Wachstums und der Samenblaseninfiltration erneut histopathologisch evaluierte. Dabei zeigte sich eine schlechte Korrelation der lokalen pathologischen Befunde mit den beim zentralen Review erhobenen Befunden [599].

Beide Studien zeigen jedoch bei Vorliegen eines positiven Schnittrands die stärkste Risikoreduktion im biochemisch-rezidivfreien Überleben. Die Hazard-Ratio wird bei van der Kwast et al. [599] mit 0.38 angegeben, d. h. es wird eine relative Risikoreduktion im Zeitfenster der Studie von 62 % erreicht.

Auch in der deutschen Studie war das Vorliegen eines positiven Schnittrands statistisch signifikant mit dem Ansprechen auf die Strahlentherapie assoziiert [600]. Die Bedeutung der adjuvanten Strahlentherapie bei Samenblaseninfiltration (pT3b) ist wegen divergierender Daten in den drei Studien noch nicht abschließend beurteilbar.

#### **b) Unerwünschte Wirkungen der adjuvanten Strahlentherapie**

Zur Erfassung der Toxizität wurde in der EORTC-Studie [597] und in der deutschen Studie [600] der RTOG/EORTC-Score verwendet. Bei der SWOG-Studie [545] wurde das Instrument zur Erfassung nicht spezifiziert. Bei der Beurteilung der Akut- und Spätreaktionen ist zu bedenken, dass in der SWOG-Studie und auch in der EORTC-Studie (SWOG-Studie vor der 3D-Ära, EORTC-Studie teilweise innerhalb dieser Ära) keine dreidimensional geplante Bestrahlung eingesetzt wurde.

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

Bezüglich der Spättoxizität bestand in der EORTC-Studie statistisch signifikant mehr Grad 2/3 gastrointestinale und genitourinale Spättoxizität in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p=0.0005$ ). Bei separater Betrachtung der Toxizität Grad 3 (Blase und Darm) trat diese zwar in der Interventionsgruppe mit 4,2 % häufiger auf als in der Kontrollgruppe (2,6 %), dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,07$ ). Es wurde keine Toxizität Grad 4 berichtet.

In der SWOG-Studie wurden statistisch signifikant mehr kumulative Akut- und Spätfolgen in der Interventionsgruppe angegeben (23,8 % versus 11,9 %  $p=0.002$ ).

Spezifiziert wurden rektale Komplikationen (Proktitis oder rektale Blutung, die nicht in der Kontrollgruppe, aber in 3,3 % der Interventionsgruppe auftraten) sowie Urethrastrikturen (17,8 % in der Interventionsgruppe versus 9,5 % in der Kontrollgruppe). Bezüglich der vergleichsweise hohen Rate an Urethrastrikturen ist in Betracht zu ziehen, dass die SWOG-Studie Ende der 1980er Jahre begonnen wurde. Die Rate an Urethrastrikturen nach radikaler Prostatektomie lag damals deutlich höher als die von den Autoren derzeit beobachtete Rate von bis zu 3 %.

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

### c) Risiko einer Übertherapie

In vielen Fällen entwickeln Patienten mit pT3-Tumoren, positivem oder negativem Schnittrand bzw. weiteren Risikofaktoren im weiteren Verlauf kein Rezidiv, trotz des erhöhten Risikos dafür. In der deutschen Studie zeigte sich in der Kontrollgruppe nach im Mittel 4,7 Jahre bei 54 % der Patienten kein biochemisches Rezidiv [600] und auch in der EORTC-Studie entwickelte nur etwa die Hälfte der Patienten (47,4 % unter Einschluss der pT2-Tumoren) nach fünf Jahren ein biochemisches Rezidiv. Die SWOG-Studie ergab ein metastasenfreies Überleben in der Kontrollgruppe von 54 % nach 12,6 Jahren.

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

### Zu Empfehlung 5.58c

Die Bewertung der adjuvanten Strahlentherapie für pT2-Tumoren und positivem Schnittrand bezieht sich auf eine Subgruppe der EORTC-Studie [597]. Von insgesamt 629 Patienten mit positiven Schnitträndern wiesen 163 Patienten (16,2 % der Gesamtgruppe) einen pT2-Tumor mit positivem Schnittrand als einzigen Risikofaktor auf. Für Patienten mit positiven Schnitträndern unabhängig von der pathologischen T-Kategorie, d. h. auch mit kapselüberschreitendem Wachstum oder Samenblaseninfiltration, zeigte sich ein hochsignifikanter positiver Effekt im biochemischen rezidivfreien Überleben (76,2 % mit Bestrahlung versus 37,6 % mit der Wait-and-See-Strategie  $p < 0,0001$ ) [599]. Ein signifikanter Effekt konnte in der post-hoc-Auswertung von Colette et al [601] auch für die Untergruppe der pT2-Tumoren mit positivem Schnittrand bestätigt werden. Diese Gruppe zeigte die größte Verbesserung der Hazard Ratio in Bezug auf das Risiko eines biochemischen Rezidivs. Da in der SWOG-Studie nur Patienten mit pT3-Tumoren eingeschlossen waren, kann zum metastasenfreien Überleben und Gesamtüberleben für die Patientengruppe mit pT2-Tumoren keine Aussage getroffen werden. Eine retrospektive Fallkontrollstudie mit 76 Fällen zeigte bei bestrahlten Patienten bei einer medianen Nachbeobachtung von 2,2 Jahren signifikant weniger lokoregionäre Rezidive oder Metastasen als bei der Wait-and-See-Strategie (0 % versus 16 %) [602]. Aufgrund der Datenlage ist die Empfehlung

zur Bestrahlung bei pT2-Tumoren nur offen formuliert. Besonders Patienten nach nervenschonender Operation sind über das mögliche Risiko einer Verschlechterung der erektilen Funktion aufzuklären, auch wenn hierzu keine systematisch erhobenen Daten vorliegen.

Bezüglich der unerwünschten Wirkungen und des Risikos einer Übertherapie gelten ansonsten die Ausführungen zu 5.56a und 5.56b.

#### **Zu Empfehlung 5.58d**

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

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

#### **Zu Empfehlung 5.58a-5.58d: Inhalte der Aufklärung des Patienten**

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

## 5.5. Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

5.59	Statement	2009
Level of Evidence <b>1-3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokale Behandlungsoptionen für Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen sind die operative Therapie oder die Strahlentherapie. Als systemische Behandlung steht die sofortige oder die verzögerte hormonablativ Therapie zur Verfügung.</li> <li>Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapieverfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich.</li> </ul>	
	Literatur: [606]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

5.60	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer hormonablativ Therapie von mindestens 2, besser 3 Jahren Dauer durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [391] und EORTC 22961 [548].	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

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

5.62	Statement	2009
Level of Evidence <b>1-3</b>	Der kurative Stellenwert der Lymphadenektomie oder der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht geklärt (siehe auch Empfehlungen 5.45 und 5.46).	
	Literatur : a) Lymphadenektomie: [583-585] b) Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege: [392; 564-567; 574; 575; 607-614]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

### Hintergrundinformationen

*J.M. Wolff, W. Hinkelbein, S. Höcht, C. Thomas, J.W. Thüroff*

### Zusammenfassung der Evidenzlage

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

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

Ab 2000 wurden folgende RCT's zum Thema identifiziert:

- Schröder F.H. et al, 2008 [615]: sofortige versus verzögerte alleinige endokrine Behandlung des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms. Der RCT war laut Studienprotokoll zum Nachweis einer Nichtinferiorität der verzögerten endokrinen Behandlung angelegt. Die Studie hat eine zu geringe Fallzahl bezüglich dieses Nachweises, da die Patienten nicht alle randomisiert wurden. Sie ist auch bezüglich des Nachweises eines Vorteils einer sofortigen endokrinen Behandlung zu klein. Hierfür war sie auch nicht ausgelegt.
- Lawton et al. 2001/2005 [388; 616]: retrospektive Subgruppenanalyse des RTOG-85-31 RT zum Vergleich sofortiger endokriner Therapie nach Bestrahlung mit endokriner Therapie erst bei Auftreten eines Rezidivs bei (histologisch gesicherten) lymphknotenpositiven Patienten.
- Kleeberg et al, 2000 [617]: RCT zum Vergleich sofortiger versus verzögerter endokriner Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten. Der RCT hat eine geringe Fallzahl und damit Teststärke (Power).
- Iversen et al 2004 [618]: retrospektive explorative gepoolte Subgruppenanalyse für 150 lymphknotenpositive Patienten aus drei Studien mit insgesamt > 8.000 Patienten (57 % histologisch gesichert, 43 % Diagnose aufgrund bildgebender Verfahren): Bicalutamid versus Placebo. Nur vorläufige Ergebnisse, keine Messung von Überlebensdaten.
- Messing et al, 2006 [619]: RCT zum Vergleich sofortiger versus verzögerter hormonablativer Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten (n=98) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,9 Jahren. Der RCT zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf progressionsfreies und krankheitsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben.

Die vorliegenden Auswertungen aus RCT's zeigen demzufolge methodische Schwächen.

Zur Wertigkeit prognostischer Faktoren bei lymphknotenpositivem Karzinom wurde eine populationsbezogene Studie identifiziert [620]. Hier zeigte sich bei der multivariaten Analyse nur der Differenzierungsgrad (Gleason-Score/WHO-Grading) des Tumors als grenzwertig signifikant.

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

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

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

Für die Option einer additiven Chemotherapie liegen lediglich eine Phase II-Studie und zwei Phase III-RCT's mit kleinen Fallzahlen und marginalen Effekten vor, so dass diese Therapieoption als experimentell bezeichnet werden muss [621; 622].

Es scheint bei der Wahl des primären Vorgehens regionale oder nationale Unterschiede zu geben. So führt Aus [620] in seiner populationsbasierten Analyse aus, dass in Schweden ein Konsens erzielt wurde, bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen primär endokrin zu behandeln und auf eine lokale Therapie zu verzichten. Die NICE-Leitlinie [97] geht in ihrer Empfehlung zum Vorgehen bei erhöhtem Risiko von Lymphknotenmetastasen von einer primären lokalen Strahlentherapie aus und empfiehlt die endokrine Therapie additiv. Allerdings wird keine Empfehlung ausgesprochen zu Patienten mit histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen. Die Empfehlung in der EAU-Leitlinie [92] entspricht inhaltlich der Empfehlung der NICE-Leitlinie.

### **Zu Empfehlung 5.59**

Die Literaturübersicht (siehe Literaturzitate Swanson et al, 2006 [606]) zeigt eine Überlegenheit der Kombinationstherapie (lokal + hormonell) im Vergleich zu einer Monotherapie. Die eingeschränkte methodische Wertigkeit der Studien muss dabei berücksichtigt werden.

Zur Fragestellung einer sofortigen versus einer verzögerten endokrinen Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten liegen RCT's [388; 615-617; 619] oder (retrospektive) Subgruppenanalysen aus RCT's vor, die einen Vorteil einer sofortigen endokrinen Therapie zeigen (als alleinige Therapie oder als additive Therapie), der jedoch nicht durchgehend statistisch signifikant ist. Darüber hinaus haben die Studien für die Fragestellung oft eine zu geringe Fallzahl. Aufgrund der Studienlage sind Therapieempfehlungen deshalb mit Unsicherheiten behaftet.

Aus den wenigen Studien, die nach Anzahl befallener Lymphknoten oder in Bezug auf Mikro- oder Makrometastasen differenzieren, kann eine negative Korrelation von Anzahl befallener Lymphknoten und Prognose im Hinblick auf krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben abgeleitet werden [621-625].

Briganti et al, 2009 [624] konnten in einer konsekutiven Serie (n=703) mit einer medianen Überlebenszeit von 9,5 Jahren nachweisen, dass das tumorspezifische Überleben bei mehr als zwei befallenen Lymphknoten signifikant schlechter war als bei weniger als zwei befallenen Lymphknoten (62 % versus 84 %, nach Adjustierung absoluter Unterschied 4,9 %, beides  $p < 0,001$ ). Dieser cut-off hatte sich bereits in einer Serie von 2007 (n=507) [625] als prognostischer Faktor für das 10-Jahres-tumorspezifische Überleben als signifikant gezeigt. In der Serie von Boorjian et al. waren in der multivariaten Analyse weiterhin ein Gleason-Score von 8-10, positive Schnittränder und die Ploidie des Tumors (diploid versus nichtdiploid) signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

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

#### **Zu Empfehlung 5.60**

Nach der vorliegenden Literaturübersicht liegt die 10-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens bei alleiniger Bestrahlung mit 5-48 % deutlich niedriger als die Angaben bei der Kombination von Bestrahlung und endokriner Therapie (57 % und 80 %). Die hormonablative Therapie allein zeigt ein krankheitsfreies Überleben nach zehn Jahren von 15-45 % [606]. Die randomisiert kontrollierte vierarmige Studie von Lawton [565] sollte bei Patienten mit hohem Risiko für Lymphknotenbefall ( $> 15$  %) und perkutaner Strahlentherapie den Zeitpunkt der hormonablativen Therapie (sechs Monate neoadjuvant/die Strahlentherapie begleitend oder sechs Monate adjuvant) sowie den zusätzlichen Effekt einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege klären. Die Studie zeigte inkonsistente Ergebnisse in Bezug auf die zeitliche Abfolge der hormonablativen Therapie. Die Inkonsistenzen werden auf nicht erwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der hormonablativen Therapie und der Bestrahlung zurückgeführt [565].

Für die Bewertung der Dauer der hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie können zwei prospektiv randomisierte Phase-III-Studien herangezogen werden, in denen auch Patienten mit histologisch bestätigter Lymphknotenmetastasierung behandelt wurden: RTOG 92-02 [391] und EORTC 22961 [548].

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

biochemische Progression, Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen (alle  $p < 0.001$ , HR 0,51-0,65), nicht jedoch für das Gesamtüberleben (51,6 vs. 53,9 %) für die Interventionsgruppe.

Die EORTC-Studie 22961 ( $n=1.113$ ) untersuchte bei Patienten mit T1c-T2b Tumoren und histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen und T2c -T4 N0-N2 Tumoren mit einem PSA von max. dem 40-fachem des oberen Normwerts den Effekt einer Strahlentherapie (50 Gy Becken/70 Gy Prostata) in Kombination mit einer maximalen Androgenblockade von sechs Monaten Dauer in einem Arm. Im anderen Arm wurde die hormonablativ Therapie anschließend mit einem LHRH-Analogon für 2,5 Jahre weitergeführt. Etwa 8 % der Patienten hatten histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen, wiederum war wegen der o. g. Einschlusskriterien der mutmaßliche Anteil aller Patienten mit Lymphknotenmetastasen relativ hoch. Die Studie war primär darauf angelegt, den Nachweis zu erbringen, dass eine kurzfristige hormonablativ Therapie einer langfristigen hormonablativ Therapie nicht unterlegen ist. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,4 Jahren betrug die Gesamtmortalität nach fünf Jahren jedoch 19 % in der Gruppe mit kurzfristiger hormonablativ Therapie und 15,2 % in der Gruppe mit langfristiger hormonablativ Therapie (HR = 1.42 und  $p=0.65$  für „Nichtunterlegenheit“), d. h. das Überleben der Gruppe mit länger dauernder hormonablativ Therapie war eindeutig besser.

#### **Zu Empfehlung 5.61**

Die 10-Jahres-krankheitsfreien Überlebensraten liegen bei alleiniger operativer Therapie bei 0-24 %, bei operativer Therapie kombiniert mit endokriner Therapie bei 36-76 %. Die Datenlage zu operativer Therapie plus Bestrahlung ist nicht ausreichend valide, um daraus sichere Schlüsse im Hinblick auf einen zu erwartenden Vorteil zu ziehen [606].

Möglicherweise kann auch eine adjuvante perkutane Strahlentherapie zusätzlich zu einer hormonablativ Therapie das karzinomspezifische Überleben von Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen nach radikaler Prostatektomie verbessern. In einer konsekutiven retrospektiven Kohortenstudie mit 250 Patienten war eine adjuvante Bestrahlung mit 66,6 Gy (bei 26 % des Prostatabetts, bei 74 % des Prostatabetts plus Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege) ein signifikanter Prädiktor für das karzinomspezifische Überleben – neben der Anzahl der befallenen Lymphknoten als stärkstem Prädiktor [626]. Die berechnete 10-Jahres-karzinomspezifische Überlebensrate bei adjuvanter Bestrahlung betrug 80 %, der Anteil an Patienten mit biochemisch-rezidivfreiem Überleben 53 %.

#### **Zu Empfehlung 5.62**

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

#### **Effekt der Lymphadenektomie**

Der kurative Effekt der Lymphadenektomie bei Lymphknotenmetastasierung wurde bisher nur in wenigen Studien mit jeweils kleiner Fallzahl untersucht [583-585]. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass zumindest bei minimaler Lymphknotenmetastasierung (max. ein positiver Lymphknoten) eine kurative Chance besteht. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht ausreichend, um eine allgemeine Therapieempfehlung zu geben. Daher ist keine allgemein gültige Indikationsstellung für dieses Verfahren auf dem Boden der existierenden Evidenz möglich.

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

Unter den 15 identifizierten Studien zum Thema zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege bei lokal fortgeschrittenem PCa (Doppelpublikation von Seaward 1998 [614; 627]) gibt es vier RCT's, wovon die Untersuchungen von Pilepich 1986 [564], Pommier 2007 [392] und Lawton 2007 [565] qualitativ etwas besser abschneiden als die von Asbell 1998 [566]. Alle RCT's zeigen keine statistisch signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufs durch eine zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege. Der Anteil an Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen beträgt in den RTC's 0-22 %. Die Studie von Pilepich (22 % Lymphknotenmetastasen) zeigte keinen Vorteil einer paraaortalen Bestrahlung [564]. Lawton et al. konnten für Patienten mit hohem Risiko für einen Lymphknotenbefall (> 15 %, keine histologische Sicherung angegeben) keinen konsistenten Effekt einer zusätzlichen Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zeigen. Die vierarmige Studie zeigte einen Trend zugunsten der kombinierten Bestrahlung bei neoadjuvanter und begleitender hormonablativer Therapie, nicht jedoch bei adjuvanter hormonablativer Therapie. Wie bereits oben ausgeführt, werden für die Inkonsistenzen nicht erwartete Interaktionen von hormonablativer Therapie und Strahlentherapie verantwortlich gemacht. Pommier et al [392] stratifizierte Patienten nach ihrem Risiko für einen Lymphknotenbefall, es zeigte sich auch kein statistisch signifikanter Effekt in der Gruppe der Patienten mit hohem Risiko für Lymphknotenbefall. Eine histologische Sicherung von Lymphknotenmetastasen lag nicht vor. Die übrigen Publikationen sind von methodisch geringerer Qualität, ihre Aussagen daher eingeschränkt anwendbar. Folgende Studien zeigten ebenfalls keinen Vorteil einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege: Bagshaw [608] (39 % mit Lymphknotenmetastasen) und Rosen [613] (46 % T3/T4). Ein positiver Effekt durch die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zeigt sich bei Aristizabal, Nakamura und Ploysongsang [575; 607; 611] die alle über 40 % T3/T4-Patienten mit hohem Risiko eines Lymphknotenbefalls einschlossen. McGowan et al. [610] zeigten einen Vorteil nur für das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben für Patienten der fortgeschrittenen Tumorstadien C+D, Pan et al. [612] nur bei mittlerem Risiko für einen LK-Befall und Seaward je nach Definition ebenfalls nur für Patienten mit mittlerem bzw. hohem Risiko. Liu et al. [574] wiesen nach, dass eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege mit einem erhöhten Risiko einer höhergradigen gastrointestinalen Spättoxizität einhergeht. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass weitere prospektive kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung erforderlich sind.

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

5.63	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Vor radikaler Prostatektomie soll eine neoadjuvante hormonablative Therapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [628-631]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.64	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach radikaler Prostatektomie soll bei pathohistologisch nachgewiesenem lokal begrenztem Stadium keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [632-634]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

5.65	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	a. Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollte vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: a. [628; 630] b. [632-634]	
	Gesamtabstimmung: a. 76 % b. 100 %	

5.66	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-)und/oder adjuvante hormonablative Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.	
<b>Statement</b>	b. Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer 6-monatigen (neo-) und/oder adjuvanten hormonablative Therapie als auch bei einer 2-3 Jahre dauernden hormonablative Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt.	
<b>B</b>	c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte die Entscheidung über die Dauer der hormonablative Therapie individuell getroffen werden (in Abhängigkeit z.B. von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung)	
Level of Evidence a und b: <b>1+</b> c: <b>4</b>	Literatur: Neoadjuvant: [384; 385] neoadjuvant und adjuvant: [386-391]	
	Gesamtabstimmung: g) 93 % h) 90 % i) 91 %.	

5.67	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und mittlerem Risikoprofil kann die neoadjuvante und/oder adjuvante hormonablative Therapie vor und/oder nach perkutaner Strahlentherapie angewandt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur für neoadjuvant: [385; 549; 550; 631] Literatur für adjuvant: [386; 389; 552; 553; 631] Zusätzlich: [410; 635]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

### Hintergrundinformationen

*K. Miller, H. Borchers, J. Fichtner, H. Rübber, M. Schostak, T. Wiegel*

### Zu Empfehlung 5.63

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

Unstrittig sind mögliche Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie, vor allem Hitzewallungen. Die postoperative Rate einer wiedererlangten Potenz korreliert mit der präoperativen Potenz und dem Alter des Patienten [636].

Drei Studien mit Analyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ [628-630] ergeben, dass eine neoadjuvante hormonablative Therapie vor Prostatektomie keinen signifikanten Überlebensvorteil bringt. Dies gilt ebenso für das krankheitsfreie Überleben. Die von Klotz et al. publizierte Studie schließt als einzige ausschließlich lokal begrenzte Tumoren der pT-Kategorie 1 und 2 ohne Lymphknotenmetastasen ein. Die Anzahl der pathologisch nachweisbaren lokal begrenzten Tumoren in den anderen beiden Studien ist eher niedrig (Schulman n=155, Aus n=126). Deshalb sind diese Studien zur Bewertung der Frage, ob eine (neo-) adjuvante Therapie im lokal begrenzten Stadium sinnvoll ist, nur eingeschränkt aussagefähig.

Mehrere Studien [629; 637] zeigen eine signifikante Verbesserung lokaler pathologischer Parameter wie eine Erhöhung der Rate organbegrenzter Tumore oder Tumoren ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen. Dieser Effekt wird bei längerer hormonablativer Therapie verstärkt [638-640].

#### **Zu Empfehlung 5.64**

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

Eine adjuvante hormonablative Therapie nach radikaler Prostatektomie erfolgt auf der Basis der pathomorphologischen Charakteristika des Tumors. Eine generelle adjuvante hormonablative Therapie nach radikaler Prostatektomie bietet keine Überlebensvorteile bei Patienten mit lokal begrenztem Tumor. Insbesondere bei einem Gleason-Score zwischen 8 und 10 besteht jedoch eine statistisch signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens [632; 633].

#### **Zu Empfehlung 5.65a**

In beiden Studien, welche die Frage randomisiert analysieren [628; 630], ist das Kollektiv nicht homogen und insbesondere in der Studie von Aus et al. die Zahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren relativ gering (Schulman n=245, Aus n=56). Die Rate der positiven Absetzungsränder sinkt, aber es zeigt sich weder ein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben, noch im Gesamtüberleben. Die pathohistologische Bestimmung der Tumorausdehnung wird durch eine Vorbehandlung erheblich erschwert, was konsekutiv eine adjuvante Therapiestratifizierung beeinträchtigt.

#### **Zu Empfehlung 5.65b**

Die prospektiv randomisierte Studie von Messing [632] zeigte bei kleiner Patientenzahl einen Überlebensvorteil für Patienten mit Lymphknotenmetastasen für die sofortige adjuvante hormonablative Therapie, die Studie erreichte nicht die statistisch erforderliche Teilnehmerzahl. Die Patienten erhielten im Kontrollarm die hormonablative Therapie nicht bei PSA-Progression sondern erst bei klinischer Progression. Randomisierte Studien zur adjuvanten LHRH-Analogotherapie beim lokal fortgeschrittenen, lymphknotennegativen PCa liegen nicht vor. Die EPC-Studie untersuchte den Effekt einer adjuvanten Gabe von Bicalutamid (150 mg pro Tag). Für lokal fortgeschrittene Tumoren konnte nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren ein Vorteil im klinischen progressionsfreien Überleben gezeigt werden [634],

beim Gesamtüberleben zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Ein ähnliches Ergebnis wies die Studie mit Flutamid 750 mg [633] auf: verbessertes progressionsfreies Überleben (PSA) – aber kein Unterschied im Gesamtüberleben nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,1 Jahren.

Die vorliegenden Daten legen keine generelle Empfehlung für eine adjuvante hormonablative Therapie bei lokal fortgeschrittenem PCa nahe. Auch beim Lymphknoten-positiven Karzinom erlauben die von Messing publizierten Daten letztlich keinen Vergleich zwischen adjuvanter und früher – aufgrund eines PSA-Wert-Anstiegs – progressionsabhängiger Behandlung. Aufgrund der Daten zum verbesserten klinisch progressionsfreien Überleben mit adjuvanter Therapie mit Bicalutamid [634] ist eine solche Behandlung bei Hochrisikopatienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom zu erwägen.

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

#### **Zu Empfehlung 5.66**

Siehe Hintergrundtext 5.24

#### **Zu Empfehlung 5.67**

Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen oder mittleren Risikoprofils steht dem Risiko von Nebenwirkungen im Falle einer hormonablativen Therapie mitunter ein sehr geringer Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber. Deshalb sollte – sofern diese Option gewählt wird – lediglich eine Kurzzeittherapie erfolgen [635; 641].

In einem RCT (n=1979, überwiegend Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko) war die Gesamtmortalität nach einer perkutanen Strahlentherapie und zusätzlicher 4monatiger hormonablativer Therapie (neoadjuvant und begleitend) nach 10 Jahren um 5 % niedriger (62 % vs 57 %) als bei alleiniger Strahlentherapie (66 Gy) [409]. Bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil betrug die prostatakarzinomspezifische Mortalität 3 % bzw. 1 %. Der mögliche Nutzen der Kombinationstherapie ist daher in dieser Gruppe eher fraglich. Bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil wurde die prostatakarzinomspezifische Mortalität um 7 % (3 % vs. 10 %) gesenkt, was für einen positiveres Nutzen-Schadenverhältnis bei diesen Patienten spricht.

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

## 5.7. Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting

5.68	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Entscheiden sich Patient und Arzt gegen eine Therapie mit kurativer Intention, soll der Patient über Watchful Waiting mit symptomabhängiger palliativer Intervention und über eine sofortige hormonablative Therapie aufgeklärt werden. Bestandteil der Aufklärung sollen insbesondere folgende Punkte sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• der palliative Charakter beider Optionen;</li> <li>• die mit einer hormonablativen Therapie verbundenen unerwünschten Wirkungen;</li> <li>• die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige hormonablative Therapie, aber die uneinheitliche Datenlage bezüglich des Gesamtüberlebens.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>1+, 4</b>	Literatur: [92; 147; 267; 642-648]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

5.69	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Entscheidet sich der Patient gegen eine sofortige hormonablative Therapie, soll bei symptomatischer progredienter Erkrankung in Abhängigkeit von Beschwerden und/oder auf Wunsch behandelt werden (Watchful Waiting).	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

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

5.71	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die eine hormonablative Therapie erhalten sollen, können mit einer Therapie mit dem Effekt einer Kastration (z. B. bilaterale Orchiektomie, LHRH-Analogen, GnRH-Blocker) oder mit einem geeigneten Antiandrogen behandelt werden. Von den Antiandrogenen ist lediglich für Bicalutamid 150 mg täglich die Äqui-Effektivität mit der Orchiektomie nachgewiesen.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [642; 643; 648]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

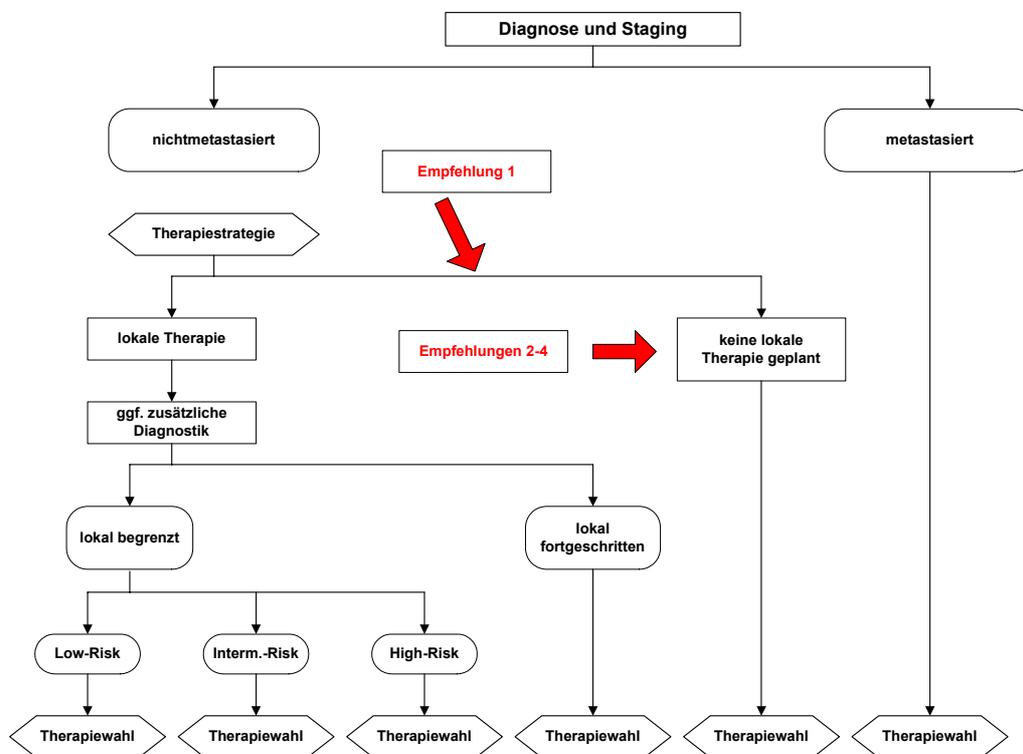


Abbildung 2: Algorithmus II – Diagnose und Staging

Hintergrundinformationen

T. Ebert, G. Lümmlen, L. Weißbach

Zu Empfehlung 5.68

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

- Das WW ist der radikalen Prostatektomie gemäß der Studie von Bill-Axelsson et al. bei Patienten unter 65 Jahren [267] unterlegen, Vergleichsstudien deuten eine

Gleichwertigkeit von perkutaner Strahlentherapie, LDR- und HDR-Brachytherapie an. Das WW stellt keine kurative Option dar. Eine HT ist bisher nicht gegen eine kurative Therapie verglichen worden, so dass keine Aussage zur kurativen Wirksamkeit einer HT getroffen werden kann.

- Eine sofortige HT ist mit Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [648]. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben sind nicht eindeutig:
  - In der Cochrane-Analyse von Wilt 2001 [648] wird ein signifikanter Vorteil im OS nicht nach ein, zwei oder fünf Jahren, sondern erst nach zehn Jahren nachgewiesen – die Signifikanz für Patienten mit einer Lebenserwartung darunter ist fraglich.
  - In der Metaanalyse von Boustead 2007 [647] ist u. a. zusätzlich die Publikation von Studer et al. 2006 [643] eingeschlossen, dadurch wird im Ergebnis der Überlebensvorteil für die sofortige HT statistisch signifikant, die Studie schließt aber im Gegensatz zur Cochrane-Analyse deutlich andere Studien ein und ist von Astra-Zeneca gesponsert.
  - Die Studie des Medical Research Council (MRC) von 1997 [644] ist eine der ausschlaggebenden Publikationen zur Angabe eines Überlebensvorteils bei sofortiger vs. verzögerter HT – die Autoren weisen jedoch selbst darauf hin, dass die Daten unreif sind; eine kontinuierliche PSA-Kontrolle bei Patienten mit verzögerter HT wurde nicht durchgeführt, so dass Patienten erst bei Auftreten von Symptomen und damit im Krankheitsverlauf deutlich später eine HT erhielten. Dieses Vorgehen entspricht nicht dem heutigen Standard, da die Höhe des PSA-Wertes wie auch die PSA-Verdopplungszeit die Einleitung einer HT bedingen sollte [649].
  - Bei Iversen 2006 [642] ergab die Subgruppenanalyse des RCT's für die HT vs. WW-Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil für die T3/4-Tumoren, aber nicht für die T1/2-Tumoren; die Studie war einschränkenweise zum überwiegenden Teil entblindet worden und wurde dann „open label“ weiter geführt, woraus sich ein Verzerrungsrisiko ergibt.
  - Bei Parker 1985 [645] zeigt sich bei Analyse einer retrospektiven Kohorte kein Unterschied bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens und des Ansprechens auf die Therapie bei sofortiger vs. verzögerter hormonablativer Therapie im Rahmen einer WW-Strategie – diese Studie ist allerdings nicht randomisiert, die Daten sind nicht Gleason- oder PSA-adjustiert und M0- und M1-Patienten wurden nicht getrennt betrachtet.

Die Datenlage kann damit nicht als eindeutig gelten. Zu dieser Ansicht kommen sowohl die EAU-Leitlinie von 2007 ([92], Seite 58, 67), als auch die von ihr zitierte ASCO-Leitlinie [650]. Die niederländische Leitlinien (EBRO) [147] empfiehlt im Hinblick auf die nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen (s. u.) ausdrücklich ein abwartendes Vorgehen, obwohl sie aufgrund der oben genannten Literatur zu einem der EAU und ASCO entgegenstehenden Schluss bezüglich der Überlebensverlängerung kommt: „RCT's comparing early versus delayed initiation of hormone therapy in patients with locally advanced prostate cancer showed no difference in disease-free survival and a small advantage in overall survival“.

- Für eine WW-Strategie trotz nachgewiesener Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige HT spricht das Argument, dass bei palliativer Therapiesituation und nicht ganz geklärtem Gesamtüberlebensvorteil den Patienten die unerwünschten Wirkungen einer HT erst dann zugemutet werden, wenn sie tatsächlich Symptome durch das PCa haben (siehe Tabelle 3) [646].

### **Zu Empfehlung 5.69**

Diese Empfehlung erklärt explizit das Konzept des Watchful Waiting und ist eine logische Konsequenz aus Empfehlung 5.65.

Der Frage, wann eine sofortige bzw. verzögert einsetzende hormonablative Therapie eingeleitet werden sollte, wurde in der retrospektiven Untersuchung zur EORTC-Studie 30891 von Studer et al. 2008 [649] nachgegangen. In der Auswertung der EORTC-Studie 3.0891 zeigten Patienten mit einer sofortigen Therapie einen kleinen aber signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens [643]. Andererseits hatten nach einer medianen Nachbeobachtung von sieben Jahren 50 % der Patienten mit geplanter verzögerter Therapie diese noch nicht erhalten und 25 % waren bereits an anderen Ursachen als dem PCa verstorben. Um die Patienten zu differenzieren, wurden die Basiswerte und die PSA-Verdoppelungszeit bezogen auf das Gesamtüberleben und ein Therapieansprechen untersucht. Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von über 50 ng/ml haben ein hohes Risiko, am PCa zu versterben, und es sollte eine sofortige hormonablative Therapie eingeleitet werden. Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von unter 8 ng/ml haben innerhalb von sieben Jahren ein extrem niedriges Risiko am PCa zu versterben. Bei Patienten mit einem Basis-PSA-Wert zwischen 8 und 50 ng/ml war die PSA-Verdoppelungszeit ein Prognosefaktor, am PCa zu versterben. Eine sofortige hormonablative Therapie ist bei einer PSA-Verdopplungszeit von unter zwölf Monaten indiziert. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von unter 50 ng/ml die ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung zur genauen Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit dienen sollte, so dass an Hand der PSA-Verdoppelungszeit die Entscheidung zur hormonablativen Therapie fallen kann [649].

Die Daten dieser Auswertung legen folgende Handlungsempfehlung im Sinne einer Stratifizierung nahe: Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von über 50 ng/ml und/oder einer PSA-Verdoppelungszeit von unter zwölf Monaten profitieren von einer sofortigen hormonablativen Therapie. Patienten mit einem Basis-PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer PSA-Verdoppelungszeit über zwölf Monate haben ein signifikant geringeres Risiko am Prostatakarzinom zu versterben, so dass die hormonablative Therapie verzögert eingeleitet werden kann [649].

### **Zu Empfehlung 5.70**

Der Nutzen einer Behandlung des lokal begrenzten PCa mit primärer hormonablativer Therapie ist durch keine Studie gesichert. Demzufolge sprechen sich alle vier methodisch guten Leitlinien [92; 97; 147; 148] gegen den Einsatz im lokal begrenzten Stadium aus. Gesichert ist, dass eine rein hormonelle Therapie beim PCa eine palliative Therapie darstellt. Diese Situation muss dem Patienten im Rahmen eines ausführlichen Beratungsgesprächs dargestellt werden. Darüber hinaus muss der Patient über die Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie aufgeklärt werden (s. o.).

Die Art, der Zeitpunkt des Beginns und die Dauer einer hormonablativen Therapie beim lokal begrenzten PCa lassen sich durch keine Studie belegen. In Analogie zur hormonablativen Therapie in adjuvanter Situation und beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom scheint eine Monotherapie gegenüber einer maximalen Androgenblockade ausreichend zu sein [651]. Bezüglich des Beginns einer hormonablativen Therapie gibt es Hinweise darauf, dass eine sofortige hormonablative Therapie bei „vermehrter“ Tumorbelastung gegenüber einem verzögerten Beginn einen Überlebensvorteil bringt [632; 642; 652]. Dieser Vorteil lässt sich allerdings nicht in allen Studien belegen (siehe Kapitel 5.4 „Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“) und für das lokal begrenzte PCa liegen diesbezüglich keine Daten vor. Die Dauer einer hormonablativen Therapie sollte in Anlehnung an die Daten der

intermittierenden hormonablative Therapie beim fortgeschrittenen PCa erfolgen, wobei diese noch präliminär sind (siehe Kapitel 5.4 „Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“). Letztendlich müssen sich die Empfehlungen zur hormonablative Therapie beim lokal begrenzten PCa bei weiterhin fehlenden Studien an den Erkenntnisgewinnen der hormonablative Therapie des fortgeschrittenen PCa orientieren.

#### **Zu Empfehlung 5.71**

Diese Empfehlung zitiert die Substanzen, die zur hormonablative Therapie beim lokal fortgeschrittenen PCa eingesetzt worden sind: Die Metaanalyse von Wilt 2001 [648] enthält Studien zu Orchiectomie und zu LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [653] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [642] behandelte mit Bicalutamid, Studer 2006 [643] setzt ebenfalls einen LHRH-Agonisten oder Orchiectomie ein. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aufgrund eines Umkehrschlusses aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie bei LHRH-Agonisten begründet. Die GnRH-Blocker Abarelix und Degarelix sind für die Indikation der hormonablative Therapie des fortgeschrittenen PCa zugelassen.

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

### 6.1. Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

6.1	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [147]	
	GesamtAbstimmung: 100 %	

6.2	Statement	2009
Level of Evidence <b>4</b>	Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf > 0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [147; 654-656]	
	GesamtAbstimmung: 83 %	

6.3	Statement	2009
Level of Evidence <b>4</b>	Nach alleiniger Strahlentherapie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg von > 2 ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir ein biochemisches Rezidiv.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [92; 657]	
	GesamtAbstimmung: 98 %	

6.4	Statement	2009
Level of Evidence <b>4</b>	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPE ist nicht erforderlich.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97; 658; 659]	
	GesamtAbstimmung: 96 %	

6.5	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97; 660; 661]	
	Gesamtabstimmung: 85 %	

6.6	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach primärer kurativ intendierter Therapie und lokaler Rezidivtherapieoption soll eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv angestrebt werden. Zu diesem Zweck sollen <ul style="list-style-type: none"> <li>• die PSA-Verdopplungszeit;</li> <li>• die Latenzzeit zur primären kurativ intendierten Therapie und</li> <li>• der Gleason-Score herangezogen werden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [583]	
	Gesamtabstimmung: 80 %	

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

### Hintergrundinformationen

*F. Sedlmayer, W. Alberti, C. Börgermann, O. Hakenberg, H. Palmedo*

#### Zu Empfehlung 6.1

Die Diagnose eines Rezidivs erfolgt primär durch den Nachweis eines PSA-Anstiegs, d. h. biochemisch. Ein PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie oder kurativ intendierter Radiotherapie kann entweder durch ein Lokalrezidiv oder durch Metastasen bedingt sein. Die Lokalisation des Rezidivs ist nur dann von entscheidender Bedeutung, wenn eine lokale Rezidivtherapie für den Patienten in Frage kommt. Scheidet diese wegen eines hohen Komplikationsrisikos, gravierenden

Begleiterkrankungen oder der Ablehnung des Patienten zu dieser Maßnahme aus, ist wegen der fehlenden Konsequenz keine Diagnostik notwendig. Im weiteren Krankheitsverlauf sollten Untersuchungen symptomorientiert erfolgen.

### **Zu Empfehlung 6.2**

Mehrere Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ab welchem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie eindeutig ein Rezidiv vorliegt. Untersucht wurde, ab welchem PSA-Wert ein weiteres Ansteigen im Verlauf, das Auftreten eines Lokalrezidives oder von Metastasen wahrscheinlich sind. Da PSA-Werte im Bereich der Nachweisgrenze nicht zwingend weiter ansteigen müssen (z. B. bei noch verbliebenen benignen Drüsen) und Messungenauigkeiten im Niedrig-PSA-Bereich auftreten können, wurde als geeignete Definition des relevanten PSA-Rezidives ein in mindestens zwei Messungen bestätigter ansteigender PSA-Wert von  $> 0,2$  ng/ml, gemessen im Abstand von mindestens zwei Wochen, herausgearbeitet. Diese Empfehlung ist identisch zur aktuellen Version der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie. Allerdings können auch zwei ansteigende Werte  $< 0,2$  ng/ml ein biochemisches Rezidiv bedeuten [654-656].

### **Zu Empfehlung 6.3**

Die frühere ASTRO-Definition eines PSA-Rezidives nach Radiotherapie: drei konsekutive Anstiege wurde vielfach kritisiert: weder war sie von ausreichender Prädiktion hinsichtlich weiterer klinischer Progression oder für das Gesamtüberleben, noch war sie bei Patienten unter/nach hormonablativer Therapie von verlässlicher Aussagekraft. Überdies bestand die Möglichkeit einer Verfälschung von nach Kaplan-Meier berechneten krankheitsfreien Überlebensraten durch die Rückdatierung des Zeitpunktes einer PSA-Progression [657]. Unter den alternativ untersuchten Modellen, die retrospektiv in großen Kollektiven evaluiert wurden, zeigte sich die nunmehrige ASTRO-Definition: Nadir plus 2 ng/ml („Phoenix-Definition“) als sensitiver und spezifischer in der Erfassung eines PSA-Rezidives nach primärer Radiotherapie [662]. Die Datierung des Rezidivs wird dabei „at call“, d. h. zum dokumentierten Zeitpunkt des Überschreitens des Grenzwertes festgelegt. (Die zweite Messung ist im Abstand von ca. drei Monaten vorzunehmen). Diese Definition ist nach Tele- und Brachytherapie anwendbar und erwies sich auch als valide im Falle einer zusätzlichen (neo-)adjuvanten kurzfristigen hormonablativen Therapie und/oder kürzerer Nachbeobachtungszeiten [663; 664]. Gegenüber der vorherigen Definition ist die „Phoenix-Definition“ deutlich weniger empfindlich bezüglich falsch positiver Befunde, die beispielsweise durch den sogenannten „PSA-Bounce“ (= reversibler PSA-Anstieg nach Strahlen-Therapie) hervorgerufen werden können [665].

### **Zu Empfehlung 6.4**

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Biopsie der vesico-urethralen Anastomose eine ungenaue Methode zum Nachweis eines Lokalrezidives darstellt [658; 659]. Da dies insbesondere für den niedrigen PSA-Bereich ( $< 1$  ng/ml) gilt, in dem z. B. die Indikation zur Salvagebestrahlung gestellt werden kann, ist die diagnostische Ungenauigkeit einer Biopsie als so hoch einzuschätzen, dass sie nicht als Grundlage für die Therapie vorausgesetzt wird. Die Einschätzung eines PSA-Rezidivs als lokal oder systemisch erfolgt derzeit aufgrund der in Empfehlung 6. 10 genannten Faktoren (siehe auch Kapitel 6.2 „Therapie des PSA-Rezidivs“).

### **zu Empfehlung 6.5**

Vor lokaler Therapie sollte die Diagnose eines Lokalrezidivs mittels transrektaler Stanzbiopsie gesichert werden. Das histologische Präparat sollte von einem Pathologen

befundet werden, der mit den pathomorphologischen Veränderungen nach Strahlentherapie vertraut ist, um falsch positive Befunde zu vermeiden [661]. Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce Phänomens (= reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) [666; 667] d. h. nur bei Vorliegen eines gesicherten PSA-Rezidivs (siehe Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs“) erfolgen.

#### Zu Empfehlung 6.6

Wichtigste Faktoren zur Differenzierung eines Lokalrezidives von einem systemischen Rezidiv stellen die PSA-Verdopplungszeit, der Gleason-Grad des Prostataektomiepräparates und das Zeitintervall zwischen Operation und Rezidivnachweis dar. Auf eine systemische Progression weist eine kurze PSA-Verdopplungszeit (z. B. < 3 Monate) hin, während eine langsame Verdopplungszeit eher mit einem lokalen Rezidiv korreliert. Ein Gleason-Grad > 7 macht im Rezidivfall eine systemische Progression wahrscheinlich. Je kürzer das Zeitintervall zwischen PSA-Rezidiv und nachweisbarem PSA-Wert, desto wahrscheinlicher liegt eine systemische Progression vor [583; 668].

#### Zu Empfehlung 6.7

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

Bei Zustand nach radikaler Prostatektomie und intendierter Salvageradiotherapie wird diese ohnehin bei niedrigen PSA-Werten indiziert werden. Die vorliegenden Daten zeigen, dass eine ossäre Metastasierung bei PSA < 7 ng/ml praktisch nicht vorkommt, bei PSA < 10 ng/ml sehr selten ist und erst bei einem PSA-Wert von 20 ng/ml oder mehr die nuklearmedizinische Untersuchung mit hinreichender Wahrscheinlichkeit positive Befunde ergibt. Die Empfehlung eines Grenzwertes von 10 ng/ml ist deshalb ein realistischer Kompromiss, der vor allem unnötige Untersuchungen vermeiden soll [669].

## 6.2. Therapie des PSA-Rezidivs

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

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

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

6.9	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) sollte als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/Nx angeboten werden.	
Level of Evidence <b>2-3</b>	Literatur: [670-672]	
	Gesamtabstimmung: 89 %	

6.10	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml).	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.	
Level of Evidence <b>2-3</b>	Literatur: [604; 670; 671; 673]	
	Gesamtabstimmung: 79 %	

6.11	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die Behandlung des persistierenden PSA-Werts (oberhalb des definierten Nullbereichs) nach radikaler Prostatektomie kann nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [673-679]	
	Gesamtabstimmung: 80 %	

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

6.12	Statement	2009
Level of Evidence <b>2-3</b>	Die Salvageprostatektomie ist eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie, wenn die PSA-Progression mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch eine Metastasierung bedingt ist. Die funktionellen Ergebnisse in Bezug auf Potenz und Kontinenz sind deutlich schlechter als bei primärer Operation.	
	Literatur: [661; 680]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.13	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [661]	
	Gesamtabstimmung: 85 %	

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

6.15	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokalrezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden.  Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [486; 681-683]	
	Gesamtabstimmung: 82 %	

## Hintergrundinformationen

*T. Wiegel, O. Hakenberg, W. Alberti, A. Blana, C. Börgermann, H.-J. Fiebrandt, A. Heidenreich, M. Schostak, F. Sedlmayer*

### Zusammenfassung der Evidenzlage

Die recherchierte Literatur zur Behandlung des PSA-Rezidivs stellt sich wie folgt dar: Es liegen zur Behandlung des PSA-Rezidivs nach Prostatektomie und der PSA-Progression nach perkutaner Strahlentherapie jeweils systematische Reviews vor [604; 661; 671].

Insgesamt gibt es für die genannten Verfahren derzeit keine randomisierten kontrollierten Studien (Intervention versus keine spezifische Therapie). Nur für die Salvageradiotherapie nach Prostatektomie liegen zwei nichtrandomisierte kontrollierte Studien vor. Trock et al, 2008 [684], verglichen retrospektiv die Salvagetherapie mit einer abwartenden Strategie. In der Behandlungs- und Kontrollgruppe besteht im Hinblick auf das Metastasierungsrisiko jedoch keine Gleichverteilung. Trotz nachträglicher multivariater Stratifizierung sind die Ergebnisse deshalb als unsicher einzustufen. Eine weitere kontrollierte Studie [685] liegt für den Vergleich einer Salvagestrahlentherapie mit einer unmittelbar postoperativen Therapie in Bezug auf den Vergleich der unerwünschten Wirkungen vor. Die Datenlage beschränkt sich ansonsten auf retrospektive Fallserien, es können deshalb im Hinblick auf den Nutzen der Therapieoptionen bezüglich eines therapeutischen Vorteils keine sicheren Aussagen getroffen werden.

### Zu Statement 6.8

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

In einer großen retrospektiven Serie von Pound [583] wurden ca. 2.000 Patienten nach radikaler Prostatektomie im Median 5,3 Jahre (0,5-15 J) lang nachbeobachtet. 15 % (315) der Patienten entwickelten ein PSA-Rezidiv. Bei 34 % (103) der Patienten mit PSA-Rezidiv traten während der Studienperiode Fernmetastasen auf. Im Median lagen acht Jahre zwischen der Feststellung des PSA-Rezidivs und der Diagnose von Fernmetastasen. Traten Fernmetastasen auf, führten diese im Median nach fünf Jahren zum Tod. Anhand der erhobenen Daten wurde die voraussichtliche Rate an Patienten mit metastasenfreiem Verlauf nach 15 Jahren mit 82 % [95 % KI 76-88 %] berechnet.

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

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

Die Entscheidung zu einer Therapie soll demzufolge bestimmt werden durch:

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

Die von Pound publizierte Serie [583] zeigte an einem Kollektiv von Patienten mit PSA-Rezidiv, die nicht behandelt wurden, für folgende Patienten signifikant weniger Fernmetastasen:

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

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

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

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

Zu bedenken ist hierbei insbesondere, dass die Therapie in der größten verfügbaren Serie von Stephenson et al, 2007 [673] bei einem PSA-Wert < 0,5 ng/ml für die Salvagestrahlentherapie die besten Ergebnisse zeigte. Eine möglichst frühzeitige Therapie wird auch für die Salvageprostatektomie gefordert.

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

### **Zu Empfehlung 6.9**

Die Empfehlung zur perkutanen Salvagestrahlentherapie (SRT) beruht auf einer kontrollierten, aber nicht randomisierten Studie und auf Fallserien. Dass eine Salvagetherapie das Gesamtüberleben verbessert, wurde bisher nicht in prospektiv randomisierten Studien belegt. Trock et al. [684] zeigten in einer retrospektiven vergleichenden Analyse eine Verlängerung des karzinomspezifischen Überlebens im Vergleich zu einer „Wait-and-See-Strategie“ (zur methodischen Wertigkeit siehe Zusammenfassung der Evidenzlage). Die Salvagestrahlentherapie ist als invasive Maßnahme mit Nebenwirkungen verbunden, auch wenn die Rate schwerer Spätfolgen relativ gering ist. Da der Nutzen nicht abschließend beurteilt werden kann, wurde diese Empfehlung abgeschwächt formuliert. Die SRT ist jedoch die einzige kurativ intendierte Therapieoption beim PSA-Progress nach radikaler Prostatektomie. Die Entscheidung zur lokalen Therapie soll in sorgfältiger Abwägung des Nutzens gegenüber den unerwünschten Wirkungen getroffen werden.

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

Die Rate an späten Nebenwirkungen > Grad 2 bei der Salvagestrahlentherapie ist bei Verwendung moderner Bestrahlungstechniken gering. Eine Studie von 2009 [685] zeigte folgende akute und späte Toxizitäten an 173 Patienten, die eine perkutane Salvagestrahlentherapie mit 70 Gy unter Verwendung einer 3D-Bestrahlungsplanung erhielten:

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

Es traten keine Grad 4 Nebenwirkungen auf.

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

### Zu Empfehlung 6.10

- a. Die Literatur [670-672] zeigt eine positive Assoziation folgender Faktoren mit einem Therapieansprechen der PSA-Progression bei Salvagestrahlentherapie:

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

Die genannten Faktoren geben einen Hinweis darauf, dass es sich bei dem Anstieg des PSA-Werts um ein lokal begrenztes Rezidiv handelt. Über diese Angaben hinaus gehend wird empfohlen, die Therapie bereits bei einem PSA-Wert < 0,5 ng/ml zu beginnen [673; 674]. Eine diagnosesichernde Biopsie wird nicht vorausgesetzt (siehe Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs“).

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

### Zu Empfehlung 6.11

Unter einem persistierenden PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie ist ein Wert oberhalb des definierten Nullbereichs bei der ersten PSA-Kontrolle (siehe Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs“) zu verstehen. Der persistierende PSA-Wert kann einerseits durch die Belassung benigner Prostatazellen z. B. im Bereich des Apex im Rahmen der primären radikalen Prostatektomie, zum anderen aber auch durch Tumorpersistenz bedingt sein. Eine präzise Unterscheidung ist mit den bisher zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden nicht möglich. In der Literatur wird die Beschreibung der Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie in Untersuchungen zur „Salvagestrahlentherapie“ subsumiert. Hier

existieren teils widersprüchliche Daten. In drei kleineren Serien [675; 676; 679] mit 12, 15 und 21 Patienten war die biochemische Rezidivfreiheit nach Salvagestrahlentherapie aufgrund eines persistierenden PSA-Werts signifikant schlechter als nach Salvagestrahlentherapie aufgrund eines PSA-Anstiegs. In vier weiteren publizierten Serien (mit insgesamt 280 Patienten) bestand dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied in der biochemischen Progressionsfreiheit bei Bestrahlung aufgrund persistierenden PSA-Werts verglichen mit Bestrahlung bei ansteigendem PSA-Wert [673; 674; 677; 678]. In diesen vier Serien erfolgte der Beginn der Bestrahlung bei niedrigeren PSA-Werten, d. h. früher als bei den 1996 und 1997 publizierten Serien. Auch für den persistierenden PSA-Wert scheint zu gelten, dass die biochemische Progressionsfreiheit deutlich günstiger ausfällt, je früher die Bestrahlung beginnt. Die in Empfehlung 6.10 genannten günstigen Faktoren für das Therapieansprechen können auch für die Salvagetherapie der PSA-Persistenz herangezogen werden.

### **Zu Statement 6.12**

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

Folgende Faktoren sind in der Literatur positiv mit einem Therapieansprechen auf lokale Interventionen assoziiert d. h. sprechen für das Vorliegen eines Lokalrezidivs [661; 680]:

- initial „Low-Risk“-Tumor: klinische T1c oder T2a -Kategorie, Gleason-Score < 6, PSA-Wert < 10 ng/ml;
- Intervall bis zum PSA-Rezidiv > 3 J;
- PSA-Verdopplungszeit nach Primärtherapie > 12 Mo;
- PSA-Anstieg < 2,0 ng/ml/J;
- Anzahl pos. Biopsien < 50 %;
- Art der vorangegangenen Strahlentherapie (vorangegangene Seeds-Implantation) [674].

Bei Einschätzung des Rezidivs als lokal begrenzt, ist die Salvageprostatektomie die Therapieoption, die international bereits am längsten praktiziert wird (erste Berichte liegen aus den 1960er Jahren vor). 1990-2009 wurden zu diesem Verfahren 15 Fallserien mit insgesamt 563 Patienten publiziert [661; 686].

Für die Salvageprostatektomie werden Inkontinenzraten von im Mittel 41 % angegeben (17-67 %), rektale Verletzungen zwischen 0-10 % (im Mittel 4,7 %) und Blasenhalstrikturen zwischen 0 und 41 % (im Mittel 24 %). Diese Komplikationsraten sind weit höher als die Nebenwirkungen, die nach radikaler Prostatektomie als Primärtherapie auftreten. Dabei kann aus den Studien eine Verringerung vorwiegend der rektalen Komplikationsraten über die Zeit beobachtet werden [661]. Aktuelle Serien zeigen eine durchschnittliche OP-Zeit von ca. zwei Stunden und einen Blutverlust von etwa 360-500 ml im Mittel [680; 686].

Neben der Salvageprostatektomie gibt es seit den späten 1990er Jahren Fallserien zum Einsatz der Kryotherapie (neun Studien mit insgesamt 540 Patienten). Der Einsatz der Kryotherapie wird in dieser Leitlinie grundsätzlich nicht empfohlen (siehe Kapitel 5.3.5 und 5.4.5).

Für die Salvagebrachytherapie wies der systematische Review – seit 2003 – kleine Fallserien (fünf Studien mit 124 Patienten) aus, ebenso für die Salvage-HIFU-Therapie

(drei Studien mit n=71). Eine weitere Studien zu Salvage-HIFU mit n=167 Patienten wurde 2008 publiziert [681].

Die EAU-Leitlinie von 2011 nennt die Kryotherapie oder die Brachytherapie als mögliche Verfahren zur Salvagetherapie, wenn eine Salvageprostatektomie nicht zur Anwendung kommen kann [60]. Laut EAU-Leitlinie kann HIFU ebenfalls als Option angesehen werden, wobei die Patienten auf den experimentellen Charakter dieses Verfahrens hingewiesen werden sollen.

### **Zu Empfehlung 6.13**

Vor Salvageprostatektomie als lokaler Therapie sollte die Diagnose eines Lokalrezidivs mittels transrektaler Stanzbiopsie gesichert werden. Das histologische Präparat sollte von einem Pathologen befundet werden, der mit den pathomorphologischen Veränderungen nach Strahlentherapie vertraut ist, um falsch positive Befunde zu vermeiden [661]. Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce Phänomens (reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) [666; 667] d. h. nur bei Vorliegen eines gesicherten PSA-Rezidivs (siehe Kapitel 6.1) erfolgen. Die Biopsie sollte nach Diagnose des PSA-Rezidivs so früh als möglich erfolgen, da die Heilungschancen durch eine Salvageprostatektomie eng mit dem PSA-Wert zum Zeitpunkt der Operation korrelieren [660; 687]. Die Komplikationsrate der transrektalen Stanzbiopsie nach Strahlen- oder Brachytherapie ist nicht höher als bei der herkömmlichen Biopsie [688].

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

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

### **Zu Empfehlung 6.14**

Aufgrund der schwierigeren operativen Bedingungen bei vorbestrahltem Gewebe, sollte die Salvageprostatektomie nur von erfahrenen Operateuren vorgenommen werden. Dies entspricht einem auch in anderen Ländern getroffenen Expertenkonsens: in der niederländischen Leitlinie wird eine Zentralisation dieses Operationsverfahrens gefordert. Die publizierten Serien stammen bisher ausschließlich aus Zentren [661; 680; 686].

### **Zu Empfehlung 6.15**

Für die Salvage-HIFU-Therapie wurden zwei systematische Reviews identifiziert die insgesamt 5 Fallserien einschlossen [486; 487]. Weiterhin konnten zwei Fallserien identifiziert werden, die aufgrund der geringen Fallzahl (< 50) nicht in den Reviews ausgewertet wurden [682; 683]. Die Fallserien sind überwiegend retrospektiv angelegt und haben relativ kurze Nachbeobachtungszeiträume (Median max. 39 Monate). Die Fallzahl der größten Fallserie beträgt 167. Die anderen anderen Studien werten 31-72 Personen aus. In den Studien mit dem längsten Follow-up beträgt das krankheitsfreie Überleben 44 % nach 5 Jahren (Poissonnier) und nach 3 Jahren bei low risk 53 %, bei medium risk 42 %, und bei high risk 25 % [681]. Das Gesamtüberleben betrug in einer Studie nach 5 Jahren 90 % (Poissonnier) und in einer Studie nach Median 18 Monaten 84 % [681].

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

6.16	Statement	2009
Level of Evidence <b>4</b>	Die hormonablative Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97]	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

#### Hintergrundinformationen

*T. Wiegel, O. Hakenberg, A. Heidenreich, W. Alberti, C. Börgermann, F. Sedlmayer*

#### Zu Statement 6.16

Zur hormonablativen Therapie bei PSA-Rezidiv bzw. PSA-Progression wurden drei Primärstudien identifiziert. Die einzige randomisiert kontrollierte Studie zum Thema (endokrine Therapie bei PSA-Rezidiv nach Prostatektomie, [689]) untersuchte Surrogatparameter und hat zudem für die Fragestellung eine geringe Fallzahl (Interventionsgruppe n=47). Des Weiteren liegen zwei retrospektive Fallserien vor. Moul et al, 2004 [690] zeigten einen Effekt in Bezug auf das metastasenfreie Überleben bei PSA-Rezidiv nach Prostatektomie (T1-T2) nur für Patienten mit Tumoren des Hoch-Risikoprofils (Gleason-Score > 7 oder PSA-Verdopplungszeit < 12 Monate). Auf die gesamte Kohorte hatte die endokrine Therapie keinen Einfluss in Bezug auf das metastasenfreie Überleben. Die Gruppen waren nicht transparent risikoadjustiert. Tenholz et al. 2007 werteten retrospektiv den Einfluss früher (PSA-Wert < 15 ng/ml bzw. PSA-Verdopplungszeit > 7 Monate) versus später hormonablativer Therapie bei PSA-Progress nach perkutaner Strahlentherapie. Die Gruppe mit früher Therapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das krankheitsspezifische Überleben und die hormonelle Kontrolle.

Für die obenstehende Empfehlung wurde aufgrund der dünnen Studienlage auf die NICE-Leitlinie [97] rekurriert, die für diese Indikationsstellung die indirekte Evidenz aufgrund eines systematischen Reviews von Wilt et al, 2001 [648] zur frühen versus späten Hormonbehandlung bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom angibt.

Eine antiandrogene Therapie sollte demzufolge nur eingesetzt werden bei:

- einer PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate;
- symptomatischer lokaler Progression;
- nachgewiesener Fernmetastasierung.

## 6.3. Hormonablative Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

6.17	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit symptomatischem metastasierten Prostatakarzinom soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [642-644; 647; 648]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.18	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit asymptomatischem metastasierten Prostatakarzinom kann eine Androgendeprivation angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [642-644; 647; 648]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.19	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bestandteil der Aufklärung über eine Androgendeprivation sollen insbesondere folgende Punkte sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• der palliative Charakter der Therapie;</li> <li>• Einfluss auf die Lebensqualität;</li> <li>• die mit einer Androgendeprivation verbundenen unerwünschten Wirkungen;</li> <li>• die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens;</li> <li>• dass eine Verlängerung des Gesamtüberlebens fraglich ist.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [642-644; 647; 648]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.20	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn die Indikation zur Androgendeprivation besteht, soll diese medikamentös oder operativ erfolgen.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [37; 642; 643; 648]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

6.21	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom kann alternativ zur Androgendeprivation eine Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen angeboten werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Patienten mit metastasiertem PCa sollen vor Einleitung einer Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen über die im Vergleich zu einer Androgendeprivation kürzere Gesamtüberlebenszeit aufgeklärt werden. Möglicherweise gilt dies nur für Patienten mit ausgedehnter Metastasierung.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	c. Patienten sollen über die unerwünschten Wirkungen einer Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen und die im Vergleich zur Androgendeprivation geringere Beeinträchtigung des sexuellen Interesses und der körperlichen Leistungsfähigkeit aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [92; 691]	
	Gesamtabstimmung: a. 94 % b. 94 % c. 98 %	

6.22	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die kombinierte, maximale Androgenblockade kann als Primärtherapie zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [92; 97; 147; 651]	
	Gesamtabstimmung: 78 %	

6.23	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten kann die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [60; 97; 692-694]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

### Hintergrundinformationen

*M.O. Grimm, P. Hammerer, G. Lümmlen, V. Rohde, J.M. Wolff*

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

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf dem Boden der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem PCa nicht sicher von der bei Patienten mit metastasiertem PCa differenzieren. Außerdem existiert kein Nachweis dafür, dass sich hormon-naive Patienten in lokalisierten Tumorstadien bezüglich des Ansprechens auf eine AD anders verhalten als solche mit metastasiertem PCa. Demzufolge wurden sowohl in der methodisch guten Metaanalyse von Wilt 2001 als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [37; 650] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen herangezogen.

#### Zu Empfehlung 6.17

Eine sofortige hormonablative Therapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [648]. Wie im Kapitel 5.7 „Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting“ beim nichtmetastasierten PCa ausgeführt, sind die Ergebnisse jedoch im nichtmetastasierten und ebenso im metastasierten Stadium für das Gesamtüberleben nicht eindeutig. Aufgrund der guten Ansprechraten und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im symptomatischen metastasierten Stadium wird jedoch eine starke Empfehlung zur sofortigen hormonablativen Therapie ausgesprochen. Die kausale Therapie ist einer symptomatischen Behandlung eindeutig vorzuziehen. Neben einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gibt es Hinweise darauf, dass eine frühzeitig eingeleitete Androgendeprivation Komplikationen infolge einer Progression der Grunderkrankung (z. B. durch eine pathologische Fraktur) reduziert [650].

#### Zu Empfehlung 6.18

Bei asymptomatischen Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ist eine andere Risikonutzenbewertung für die Indikationsstellung zu einer sofortigen AD gegeben. Da eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht gesichert ist und die Nebenwirkungen einer solchen Intervention nicht unerheblich sind (siehe Empfehlung 6.3), wurde für diese Patientengruppe die abgeschwächte „kann“-Formulierung gewählt.

Der Stellenwert der AD beim PSA-Rezidiv, insbesondere auch die Schwelle für eine evtl. therapeutische Intervention wird in Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Rezidivs“ und Kapitel 6.2 „Behandlung des PSA-Rezidivs“ dargestellt.

#### **Zu Empfehlung 6.19**

Die einschränkende Empfehlung zur Aufklärung trägt der Tatsache Rechnung, dass asymptomatische Patienten durch eine AD therapiebedingt erst symptomatisch werden und deshalb die schwierige Frage der Risikoabwägung gemeinsam mit dem aufklärenden Arzt entscheiden sollten. Die Empfehlung zu sofortiger versus verzögerter AD wird aus dem gleichen Grund auch in der ASCO-Leitlinie [37] nicht eindeutig beantwortet. Die in Tabelle 3 aufgeführten typischen und häufigen Nebenwirkungen sollten dem Patienten vermittelt werden.

#### **Zu Empfehlung 6.20**

Eine ähnliche Empfehlung findet sich im Kapitel Watchful Waiting und alleinige hormonablative Therapie beim nichtmetastasierten PCa. Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisierten kontrollierten Studien wirksam zur AD eingesetzt wurden. Der systematische Review von Wilt 2001 [648] beinhaltet Studien zu Orchiektomie und LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [653] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [642] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [643] ebenfalls LHRH-Agonisten oder Orchiektomie. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie durch LHRH-Agonisten abgeleitet. Von den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Februar 2007 für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen PCa zugelassen. Eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich zu einer LHRH-Analogtherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden [37].

#### **Zu Empfehlung 6.21**

In der ASCO-Leitlinie werden die Antiandrogene ebenfalls mit einer schwachen Empfehlung bedacht. Hier werden medikamentöse oder operative Androgentherapie zur initialen Behandlung empfohlen; die Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen kann als Alternative mit dem Patienten diskutiert werden [37].

Eine kombinierte Analyse von zwei randomisierten Studien zum Vergleich von Bicalutamid 150 mg mit einer Androgendeprivation bei Patienten mit Metastasen zeigte ein kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben (Unterschied im medianen Überleben 6 Wochen, Hazard Ratio für Zeit bis zum Tod 1,3) für das nichtsteroidale Antiandrogen [695]. Eine „post hoc“-Analyse sowie Untersuchungen zur Dosiswirkungsbeziehung von Bicalutamid legen nahe, dass ein Unterschied im Gesamtüberleben vor allem bei Patienten mit ausgedehnter Metastasierung (gemessen an einem PSA-Wert von > 400 ng/ml) zu erwarten ist [691; 696] (Empfehlung 6.5 b).

Im Hinblick auf die palliative Situation und die damit herausragende Bedeutung der Lebensqualität kann laut Meinung der Autoren eine Bicalutamidtherapie nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile der Therapie (möglicherweise geringere

Überlebenszeit vs. bessere Lebensqualität) alternativ zur Androgendeprivation angeboten werden.

### **Zu Empfehlung 6.22**

Die PCTCG-Metaanalyse [651] mit überwiegend metastasierten Patienten weist einen nicht signifikanten etwa 2 %-igen Vorteil im 5-Jahres-Überleben für Patienten mit maximaler Androgenblockade nach. Eine Subgruppenanalyse der maximalen Androgenblockade mit Nilutamid oder Flutamid ergibt einen signifikanten 5-Jahres-Überlebensvorteil zu Gunsten der maximalen Blockade von 3 %. Demgegenüber ist die kombinierte Gabe mit Cyproteronacetat signifikant schlechter als die einfache AD. Insgesamt fiel ein nichtsignifikanter Trend zu mehr Nebenwirkungen in der Gruppe der maximalen AD auf. Aufgrund des geringen Überlebensvorteils durch die kombinierte AD bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität und erheblichen Mehrkosten kommen alle drei Quell-Leitlinien [92; 97; 147] zu dem Schluss, dass die maximale AD nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden soll.

Die ASCO-Leitlinie [37] empfiehlt dagegen eine Berücksichtigung der kombinierten AD („should be considered“) und begründet dies durch einen methodisch von den Autoren dieser Leitlinie als kritisch zu betrachtenden indirekten Analogieschluss aus mehreren Studien [697]. Weiter verweisen die ASCO-Autoren zur Begründung auf eine methodisch schwache Studie von Akaza 2004 (Update in [698]). Die zusätzliche Toxizität von Bicalutamid in der Kombinationstherapie wird von den ASCO-Autoren als minimal bzw. vernachlässigbar klein eingeschätzt. Daraus resultiert die von den übrigen o. g. Leitlinien abweichende Formulierung.

### **Zu Empfehlung 6.23**

Grundlage dieser Empfehlung ist der Cochrane-Review von Conti et al. 2007 [693], auf dessen Einzelstudien z. T. auch in der ASCO-Leitlinie Bezug genommen wird [699]. Die von Conti berücksichtigten Studien schlossen Patienten mit metastasierten Stadien ein. Fazit des Reviews ist, dass in keiner der Studien die wichtigsten Ergebnisparameter Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben erhoben wurden. Zudem ist eine Metaanalyse der Daten aufgrund unterschiedlicher Endpunkte in den eingeschlossenen Studien nicht möglich. Hinzu kommen pro Studie zu geringe Fallzahlen, um signifikante Unterschiede in den Nebenwirkungen zu belegen. Der Nachbeobachtungszeitraum ist zudem zu kurz, um Aussagen über eine längerfristige Wirksamkeit im Vergleich zur kontinuierlichen Therapie zu machen.

Bezüglich der unerwünschten Wirkungen zeigte Hering 2000 [694] kurzfristig geringere Impotenzraten im Arm mit intermittierender Therapie, während alle anderen Parameter ohne Unterschied waren (gastrointestinale NW, Gynäkomastie, Abgeschlagenheit, Gastritis). Die EAU-TULP-Studie (2002) [700] zeigte keine Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen, ebenso bezüglich schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen bei de Leval.

Aufgrund der möglicherweise geringeren unerwünschten Wirkungen in Bezug auf die erektile Funktion und Lebensqualität sowie wegen geringerer Kosten, sollte nach Meinung der Autoren das Konzept weiter verfolgt werden. Diese Meinung vertritt auch die NICE-Leitlinie 2008 [97], während die ASCO-, und die niederländische Leitlinie (alle aus dem Jahr 2007) [37; 147] das Konzept noch als experimentell einstufen. Die EAU-Leitlinie 2011 bezeichnet das Verfahren mittlerweile nicht mehr als experimentell [60].

## 6.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

6.24	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine Heilung kann nicht erreicht werden.</li> <li>▪ Eine Änderung der antihormonellen Therapie<sup>12</sup> oder eine zusätzliche Chemo- oder Steroidtherapie kann Symptome lindern.</li> <li>▪ Die Überlebenszeit wird durch eine Chemotherapie oder eine Zweitlinientherapie mit Arbirateron im Mittel um einige Monate verlängert.</li> <li>▪ Die Therapien sind mit Nebenwirkungen verbunden.</li> <li>▪ Die Auswirkungen auf die Lebensqualität sind unzureichend untersucht.</li> </ul>	
Level of Evidence Siehe LoE der weiteren Empfehlungen	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 84 %	

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

<sup>12</sup> Hier ist die Änderung der bereits bestehenden konventionellen antihormonellen Therapie gemeint, nicht die Zweitlinien-antihormontherapie nach erfolgter Chemotherapie

6.26	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

*M. Wirth, M. Fröhner, M.-O. Grimm, O. Hakenberg, A. Heidenreich, K. Miller, K. Pummer, V. Rohde, W.A. Schulz, B. Wörmann, J.M. Wolff*

### Zusammenfassung der Evidenzlage

Zum Thema Behandlung des progredienten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms existiert eine Vielzahl von Veröffentlichungen kleiner bzw. sehr kleiner Studien (Patientenzahlen < 50, ggf. < 20), in denen neue Substanzen für die Therapie des kastrationsresistenten PCa geprüft werden. Zur Strukturierung wurde für die Leitlinie 2009 der systematische Review von Winqvist et al. 2006 [701] genutzt. Dort sind randomisierte Phase III-Studien mit mind. 50 Patienten pro Arm eingeschlossen, die folgende klinische Endpunkte hatten: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Schmerzreduktion und Lebensqualität. Die Inhalte des Reviews wurden in eine Evidenztabelle (siehe im Methodenreport) überführt und bildeten zusammen mit zusätzlich identifizierten 7 RCTs (Update-Suche 3/04 bis 10/08) die Grundlage der Evidenzeinschätzung

**Die Aktualisierungsrecherche bis Anfang Juni 2011** erbrachte 8 seit 10/2008 erstpublizierte Phase III-RCT zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Diese betreffen den Einsatz der Substanzen Abirateron [702], Atrasentan [703] und Sipuleucel-T [704; 705], aber auch den Vergleich der Kombinationstherapien Prednison mit Mitoxantron vs. Cabacitaxel als Zweitlinientherapie [706] bzw. Dexamethason mit sofortiger oder verzögerter Gabe von Diethylstilbestrol [707], Docetaxel mit vs. ohne Estramustin [708] und Docetaxel vs Mitoxantron [709]. Zu Cabacitaxel als Zweitlinien-Chemotherapie wurde darüber hinaus ein systematischer Review [710] identifiziert.

### Zu Empfehlung 6.24 und 6.25

Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Dieser Tatsache ist bei der Indikationsstellung zur Therapie Rechnung zu tragen und die Patienten sind entsprechend aufzuklären.

Ziele der Therapie sind die Verlängerung der Überlebenszeit und die Kontrolle von Symptomen, sowie die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität. Therapieassoziierte Nebenwirkungen sind kritisch gegen die onkologischen Resultate der Therapie abzuwägen und bedürfen einer sehr ausführlichen Diskussion mit dem Patienten und seinen Angehörigen. Die Empfehlung enthält die essentiellen Aufklärungsinhalte und für eine Therapieentscheidung abzuwägende Aspekte, die für eine partizipative Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient als wichtig erachtet

werden. Neben individuellen Faktoren ist die Indikationsstellung zu einer zusätzlichen Therapie auch von dem Risiko abhängig, aufgrund der Lokalisation der Metastasen rasch Folgekomplikationen zu erleiden.

Die zugrunde liegende Literatur bezüglich der Änderung einer konventionellen hormonablativen Therapie, einer Chemo- und Steroidtherapie (Erst- und Zweitlinientherapie) oder einer hormonablativer Zweitlinientherapie wird in den folgenden, spezifischeren Empfehlungen ausgeführt. Bezüglich der Lebensqualität liegen nur Angaben aus der TAX327-Studie (Erstlinientherapie mit Docetaxel vs. Mitoxantron) vor, diese zeigten eine bessere Lebensqualität unter Docetaxel als unter Mitoxantron [711].

#### Zu Empfehlung 6.26

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

### 6.4.1. Erstlinientherapie asymptotische Patienten

6.27	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit asymptotischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration kann ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (AD) oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. Die Auswirkungen einer Beendigung der AD sind bisher unzureichend untersucht.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [702; 712-722]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.28	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit asymptotischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation.</li> <li>▪ Eine kombinierte Androgendeprivation ist mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden.</li> <li>▪ Für die sekundäre Hormonmanipulation ohne vorausgegangene Chemotherapie ist eine Verlängerung des Überlebens nicht nachgewiesen.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>1-3</b>	Literatur: [707; 713; 717; 723]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.29	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Chemotherapie angeboten werden bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ raschem PSA-Anstieg (PSAD &lt; 3 Monate):</li> <li>▪ Progression in der Bildgebung;</li> <li>▪ PSA-Anstieg und Therapiewunsch.</li> </ul> Eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen ist nicht erwiesen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [724]	
Gesamtabstimmung: 80 %		

### Zu Empfehlungen 6.27 und 6.28

Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation bei Diagnose eines Rezidivs fortgeführt oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich (nicht in Evidenztabellen aufgeführt). Bei den publizierten Studien handelt es sich um retrospektive Analysen von kleinen Fallserien mit großem Risiko verzerrter Ergebnisse (Bias) [714; 715; 722] und um einen RCT mit wenigen Patienten, die sich von den in diesem Kapitel angesprochenen Patienten stark unterscheiden [718]. Während laut Taylor [722] die Unterbrechung der AD prognostisch ungünstig erscheint, kann Hussain diesen Zusammenhang nicht herstellen. Bei Fowler [714] und Manni [718] wurden Patienten mit progredienter Erkrankung Androgene verabreicht und ein rascher Progress beobachtet. Die Ergebnisse lassen eine sichere Antwort auf die Frage der Auswirkungen des Absetzens einer bestehenden AD nicht zu. Es ist daher nicht möglich, eine evidenzbasierte Empfehlung zu geben. In der niederländischen Leitlinie von 2007 [147] wurde im Konsens entschieden, dass eine bestehende AD auch bei Rezidiv fortgeführt werden soll, während die EAU-Leitlinie [60] das genaue Gegenteil empfiehlt. Die NICE-Leitlinie [97] äußert sich zum Thema nicht in einer Empfehlung.

Zahlreiche Substanzen sind zur sekundären Hormondeprivation des unter primärer AD progredienten PCa getestet worden (z. B. Kortikosteroide, Ketoconazol, Aminoglutethimid, Östrogene, Progestagen, Tamoxifen, Somatostatin-Inhibitoren, Retinoide, Calcitriol). Dabei zeigte sich lediglich für die Kortikosteroidtherapie eine nachgewiesene Wirksamkeit bezüglich klinisch relevanter Endpunkte [717; 723]. Dies bestätigte sich in der Update -Recherche 2011. Die einzige identifizierte randomisierte kontrollierte Studie zur Gabe von Kortikosteroiden im Vergleich zu einer zusätzlichen Gabe des selektiven Östrogenrezeptor-Modulators (SERM) Diethylstilbestrol ergab keinen statistisch signifikanten Benefit für die zusätzliche Gabe des SERM [707]. Verschiedene weitere Studien zu anderen Wirkstoffen mit überwiegend kleinen Patientenzahlen sind auf den PSA-Verlauf als Hauptendpunkt beschränkt. Der Einsatz von Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit anderen Substanzen kann sowohl Symptome als auch die Lebensqualität vorübergehend bessern [713].

Eine Reihe von Einzelfallberichten und Fallserien zeigen bei einem Teil der Patienten einen Rückgang des PSA-Wertes nach dem Absetzen einer medikamentösen AD [712; 716; 719-721]. Das so genannte Antiandrogenentzugssyndrom (Antiandrogen Withdrawal Syndrome) geht also bei einem Teil der Patienten ebenfalls mit einem biochemischen Ansprechen einher. Die Experten schätzen diese Evidenz als so schwach ein, dass die Beendigung der AD nicht als gleichwertige Therapieoption zu Beibehaltung bzw. Modifikation der AD angesehen wird. Das Risiko einer Progredienz unter Absetzen der AD wird als so hoch eingeschätzt, dass diese Option nicht empfohlen wird.

Aufgrund der Tatsache, dass die Evidenz für die genannten Optionen schwach und wenig aussagekräftig ist bzw. eine klare Empfehlung zur Art einer sekundären kombinierten AD nicht gegeben werden kann, wurden wichtige Aufklärungsinhalte festgelegt, die es dem Patienten erleichtern sollen, aktiv an einer Therapieentscheidung mitzuwirken.

### **Zu Empfehlung 6.29**

Ob eine Chemotherapie schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression begonnen werden soll, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie (bei asymptomatischen Patienten) versus einer späteren Therapie (bei symptomatischen Patienten) gibt es bisher nicht. In der TAX327-Studie war etwa die Hälfte der Patienten ohne Schmerzen zu Beginn der Studie. Diese Studie zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten bei dreiwöchiger Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, 3 wöchentlich Mitoxantron) für die Gesamtgruppe. In der randomisiert kontrollierten Studie von Petrylak et al (n=770) [725], die einen Überlebensvorteil von etwa zwei Monaten bei Gabe von Doxetacel plus Estramustin im Vergleich zu Mitoxantron plus Prednison zeigte, waren in jeder Gruppe auch 18 % (n=60) asymptomatische Patienten eingeschlossen. Trotz Publikation der beiden Studien ist demzufolge die Frage des Beginns der Chemotherapie weiterhin nicht eindeutig geklärt [726]. Es liegen nur exploratorische Subgruppenanalysen vor [709; 727].

Gegen einen Beginn im asymptomatischen Stadium spricht, dass der Patient mit Einleitung der Chemotherapie therapiebedingt symptomatisch wird. Andererseits muss auch die psychische Situation des Patienten mit in Betracht gezogen werden. Das Wissen um den Anstieg des PSA-Werts ist psychisch belastend. Dementsprechend besteht häufig – ebenso wie bei Nachweis einer asymptomatischen Progression in der Bildgebung – ein starker Therapiewunsch.

Die Empfehlung wird daher (analog zu einer interdisziplinär erarbeiteten Therapieempfehlung von Miller et al. 2006 [724]) mit schwachem Empfehlungsgrad formuliert. Wegen der schwachen Evidenzlage ergeht zusätzlich die Empfehlung einer umfassenden Aufklärung über die oben aufgeführten Inhalte (Empfehlung 6.24 +6.25).

### **Immuntherapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom**

Therapeutische Ansätze zur Stimulation der Immunantwort durch Prostatakarzinom-assoziierte Antigene werden seit vielen Jahren getestet. Bei Sipuleucel-T wurden autologe dendritische Zellen mit einem Fusionsprotein aus PAP und GM-CSF inkubiert und dreimal im Abstand von zwei Wochen reinfundiert. Eine frühere Phase-III-Studie an 127 Patienten hatte bereits eine Verlängerung der Überlebenszeit für die Patienten unter Immuntherapie gezeigt, aber nicht zur Zulassung der Substanz geführt [728]. In der IMPACT Studie wurden 512 Patienten mit progredientem kastrationsresistentem Prostatakarzinom in einer 2:1 Randomisierung behandelt (med. Alter 69 J, 81 % ECOG

1). Voraussetzung für den Einschluss der Patienten war, dass keine pathologischen Frakturen vorausgegangen waren und keine viszerale Metastasierung vorlag. Die Immuntherapie mit Sipuleucel-T zusätzlich zur kombinierten Androgendeprivation hatte keinen Einfluss auf die Symptombefreiheit und auf das progressionsfreie Überleben, führte aber zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der immuntherapierten Patienten von 4,1 Monaten [705; 729]. Es waren asymptomatische (54 %) und symptomatische (46 %) Patienten eingeschlossen. Zu Sipuleucel-T wurde keine Empfehlung verabschiedet, da das Medikament in Deutschland weder zugelassen noch verfügbar ist.

### 6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten

6.30	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 85 %	

6.31	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ es handelt sich um eine palliative Therapiesituation;</li> <li>▪ die genannten Therapieoptionen führen nur bei einem Teil der Patienten zu einer Symptomverbesserung, einem Rückgang von Krankheitszeichen oder einer Lebensverlängerung;</li> <li>▪ die Gabe von Zytostatika ist gegenüber der Gabe von antihormonellen Substanzen oder Steroiden mit mehr Nebenwirkungen verbunden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.32	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie</li> <li>▪ hormonablativ Therapie</li> <li>▪ Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</li> <li>▪ Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper</li> <li>▪ lokale perkutane Strahlentherapie</li> <li>▪ Radionuklidtherapie</li> <li>▪ symptombezogene Supportivtherapie</li> </ul>	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.33	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [701; 709; 711]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

### Zu Empfehlung 6.30, 6.31 und 6.32

Die therapeutischen Optionen für das symptomatische Rezidiv (siehe 6.32) betreffen verschiedene Fachdisziplinen. Die Befunde sollten von einem Radiologen demonstriert und Empfehlungen für eventuelle zusätzliche Bildgebung gegeben werden. Gemäß den häufigsten Therapieoptionen sollten Urologe, internistischer Onkologe und Strahlentherapeut immer der interdisziplinären Gruppe angehören, während (auch aus Kapazitätsgründen) ein Nuklearmediziner bei der Option einer Radionuklidtherapie oder ein Orthopäde bei kritischen Knochenmetastasen konsultiert werden sollten.

Empfehlung 6.31 nennt die wichtigsten Inhalte der Aufklärung von Patienten hinsichtlich des Nutzens und der Nebenwirkungen der Therapiealternativen.

Die häufigsten Therapieoptionen wurden in Empfehlung 6.32 im Überblick aufgelistet, es folgen spezifizierende Empfehlungen zu den einzelnen Optionen. Die Beschreibung der lokalen Therapieverfahren bei Knochenmetastasen und der Supportivtherapie finden sich im Kapitel 6.5 „Knochenmetastasen“ und im Kapitel 6.7 „Supportiv-Palliativtherapie“).

### Zu Empfehlung 6.33

Die systematische Übersichtsarbeit von Winqvist [701] stellt gut dar, dass die Kombination aus Mitoxantron und Prednisolon (MP) zu einer Verbesserung in mehreren klinisch relevanten Endpunkten (Lebensqualität, Zeit bis zum Progress Schmerzen) führen kann und eine wirksame Therapie darstellt. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen Steroidtherapie kann durch MP-Therapie jedoch nicht erreicht werden. Die Studie von Tannock 2004 [711] bzw. ihr Update [709] zeigte, dass die Kombination aus dreiwöchig appliziertem Docetaxel und Prednison wirksamer ist als MP und mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens einhergeht. Dieser Vorteil beträgt wenige Monate: (im Median 2,9 Monate, Spanne null- bis sieben Monate). In der zweiten großen randomisierten Studie (SWOG 9916) verglichen Petrylak et al. [725] ebenfalls Docetaxel und Mitoxantron. Allerdings wurde im Docetaxelarm zusätzlich Estramustin gegeben. Auch diese Studie zeigte einen Überlebensvorteil zugunsten von Docetaxel und Estramustin, mit im Median 1,9 Monaten kleiner als der Vorteil der alleinigen Chemotherapie mit Docetaxel. Die Kombination mit Estramustin wird deshalb nicht als Standardtherapie empfohlen. Da in der Tannock-Studie neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens auch Schmerz und Lebensqualität signifikant verbessert wurden und die maßgebliche Toxizität nicht erhöht war, wird Docetaxel in Kombination mit Prednison als derzeitiger Standard der zytostatischen Therapie angesehen und soll allen Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Status 0-2) angeboten werden. Diese Einschränkung wurde gemacht, da im Vergleich zur AD eine stärkere Toxizität zu erwarten ist und eine palliative Situation vorliegt.

### 6.4.3. Zweitlinientherapie

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

6.34	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [702]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.35	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Patienten mit progredienter Erkrankung nach/unter Chemotherapie und ECOG Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden.</p> <p>Unter Therapie mit Cabazitaxel zusätzlich zu Prednison wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Mitoxantron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate im Median gezeigt.</p> <p>Informiert werden soll auch über die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere über die erhöhte Rate v.a. an hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen.</p>	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [706]	
	Gesamtabstimmung: 87 %	

6.36	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [701]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.37	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Hat sich der Patient gegen eine zytostatische, oder Zweitlinientherapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1-3</b>	Literatur: [97; 147; 730]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

#### Zu Empfehlung 6.34

Der Cyproteronacetat-17-Hemmer Abirateron bewirkt eine extragonadale Hormonsuppression. Unter Therapie mit Abirateron wurde nach einem medianen Follow up von ca. 12 Monaten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um im Median 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo gezeigt [702]. In die randomisierte kontrollierte

Studie (1195 Patienten, 2:1 Randomisierung) waren asymptomatische und symptomatische Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand einbezogen (90 % ECOG 0-1), die vorher mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Raten an Nebenwirkungen sind im Vergleich zu einer Chemotherapie geringer. Die Nebenwirkungen gründen vor allem auf der mineralokortikoiden Wirkung des Medikaments, zu nennen sind insbesondere Hypokaliämie, Hypertonie und Flüssigkeitsretention/Ödeme. Abirateron ist in Deutschland noch nicht zugelassen. Es kann jedoch über die internationale Apotheke bezogen werden. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) hat im Juli 2011 die Zulassung in Europa empfohlen.

#### **Zu Empfehlung 6.35**

Zum Vergleich Mitoxantron versus Cabazitaxel (jeweils in Kombination mit Prednison) liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (1:1 Randomisierung, open labelled, d.h. die Anwendung der Medikamente erfolgte nicht verblindet). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67,5 Jahre und es wurden ausschließlich Patienten mit ECOG 1 eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle eine ausgeprägte Metastasierung auf, waren jedoch sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch. Im Vergleich zu Mitoxantron als Chemotherapeutikum wurde unter Cabazitaxel eine mittlere Lebensverlängerung um 2,4 Monate erreicht. Die Leitliniengruppe will durch den Hinweis auf die Aufklärung in der Empfehlung besonders auf die potentiellen Nebenwirkungen des Medikaments hinweisen. V.a. hämatologische Nebenwirkungen sind statistisch signifikant erhöht. Dies schließt auch behandlungsbedingte Todesfälle ein. Cabazitaxel soll deshalb nur durch erfahrene Ärzte verabreicht werden, ein sorgfältiges Monitoring ist unerlässlich.

Ein Vergleich mit einer Docetaxel-Zweitlinientherapie liegt nicht vor. Die EAU -Leitlinie 2011 empfiehlt ggf. Docetaxel-Zweitlinientherapie, wenn die Patienten für Abirateron oder Cabazitaxel nicht geeignet ist [60].

#### **Zu Empfehlung 6.36**

Die genannten Regime zeigten bisher keinen Überlebensvorteil. Vor allem aus diesem Grund wird der Stellenwert anderer Therapiekombinationen als nachrangig angesehen. Gegen einen palliativen Einsatz beim Fehlen einer lebensverlängernden Wirkung sprechen die nicht unerheblichen Nebenwirkungen. Eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel kann insbesondere bei Patienten mit primär gutem Ansprechen auf diese Therapie erwogen werden.

#### **Zu Empfehlung 6.37**

Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für Prednisolon nicht nur ein Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise der klinischen Progression, sondern auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind [713]. Deshalb wurde Prednisolon bei symptomatischen Patienten im Rahmen dieser Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt. Dies deckt sich mit der Einschätzung der niederländischen Leitlinie. Auch für die niedrig dosierte Gabe von Dexamethason (0,5 mg/Tag) wurde ein Absinken des PSA-Wertes bei ca. 50 % (49/102) der untersuchten Patienten beschrieben [731]. Auch die NICE-Leitlinie empfiehlt, z. B. 0,5 mg Dexamethason einzusetzen [97]. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.

## 6.5. Therapie von Knochenmetastasen

### 6.5.1. Prävention und Therapie von Knochenmetastasen

6.38	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence <b>1++</b>	Zur palliativen Therapie von Knochenmetastasen stehen neben der analgetischen Behandlung die <ul style="list-style-type: none"> <li>• antihormonelle Therapie</li> <li>• Chemotherapie</li> <li>• lokale Bestrahlung (ggf. in Kombination mit chirurgischer Intervention bei spinaler Kompression)</li> <li>• Gabe von Bisphosphonat und von Denosumab sowie</li> <li>• die Applikation von Radionukliden zur Verfügung.</li> </ul>	
	Literatur: [732-735]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.39	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen bei folgenden Situationen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- drohendem Querschnitt</li> <li>- erhöhtem Frakturrisiko.</li> </ul> b. Bei Persistenz lokalisierter Knochenschmerzen unter systemischer Therapie soll eine perkutane Bestrahlung angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [732]	
	Gesamtabstimmung: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 91 %</li> <li>b) 84 %</li> </ul>	

6.40	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium mit unzureichender Schmerzkontrolle eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [733]	
	Gesamtabstimmung: 82 %	

6.41	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium <sup>13</sup> soll als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [734]	
	Gesamtabstimmung: 86 %	

6.42	Statement	neu 2011
Level of Evidence <b>1+</b>	Die Therapie mit Denosumab ist der Therapie mit Zoledronsäure in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten skelettbezogenen Ereignisses unter Therapie mindestens gleichwertig.	
	Literatur: [735]	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

6.43	Empfehlung	neu 2011
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine zahnärztliche Untersuchung und die erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie</li> <li>• eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden.</li> </ul>	
Level of Evidence <b>3+</b>	Literatur: [735-738], Leitlinie Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrosen von Grötz et al (z.Zt noch nicht publiziert) Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### Hintergrundinformationen

V. Rohde, C. Albrecht, M. Lein, H.-J. Luboldt, G. Lümmen, H. Palmedo, J. M. Wolff, B. Wörmann

### Zusammenfassung der Evidenzlage zur Behandlung von Knochenmetastasen

Für die Interventionen lokale Bestrahlung, Gabe von Radionukliden und Bisphosphonate bei Knochenmetastasen liegen systematische Reviews vor, die jeweils randomisierte kontrollierte Studien einschließen [732-734].

Die Aktualisierungsrecherche (2009-6/2011) erbrachte eine randomisierte kontrollierte

<sup>13</sup> Zu Bisphosphonaten bei hormonnaiven Patienten mit Knochenmetastasen siehe Hintergrundtext 6.41 Abschnitt Zur Clodronattherapie bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen

Studie zur Behandlung von Knochenmetastasen mit einem neuen Antikörper (Denosumab) [735] und die Langzeitauswertung einer randomisierten kontrollierten Studie zur Behandlung von Knochenmetastasen mit Clodronat [739]. 2 prospektive Studien wurden zur Inzidenz und Prävalenz sowie der Behandlung von Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonattherapie identifiziert [737; 738]. Zur Frage der Fraktionierung der perkutanen Bestrahlung bei Knochenmetastasen wurden 2 systematische Reviews neu aufgenommen [740; 741]. Ein weiterer systematischer Review wurde zur Frage der operativen Intervention bei Knochenmetastasen mit Symptomen einer spinalen Kompression identifiziert [742].

#### **Evidenz für Bisphosphonate zur Prävention von Knochenmetastasen**

Zur Prävention von Knochenmetastasen durch Bisphosphonate beim Prostatakarzinom liegen 2 Publikationen vor. [743; 744]. Smith et al. 2005 [743] berichten über die Kontrollgruppe einer abgebrochenen Studie zum Vergleich des Auftretens von Knochenmetastasen bei adjuvanter Gabe Zoledronsäure vs. Placebo. Zur Interventionsgruppe werden keine Angaben gemacht.

Mason et al. 2007 [744] publizierten Ergebnisse eines RCTs, der zeigte, dass die adjuvante Gabe von Clodronat im Vergleich zu Placebo nach 5 und 10 Jahren keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten von Knochenmetastasen bzw. das Gesamtüberleben hatte [744].

Eine Übersicht aktuell laufender RCTs zum Vergleich Zoledronsäure vs. Placebo findet sich in dem narrativen Review von Morgan und Lipton 2010 [745]. Zu den beiden Studien zum Prostatakarzinom (ZEUS und RADAR) liegen noch keine vollpublizierten Ergebnisse vor (Abstract zu Zeus: [746]). Auf die Verabschiedung einer Formulierung wurde aufgrund der ausstehenden Daten verzichtet. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann die Gabe von Bisphosphonaten zur Prävention von Knochenmetastasen nicht empfohlen werden.

#### **Zu Statement 5.38**

Bei über 80 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom liegen Knochenmetastasen vor [747; 748]. Typische Prädilektionsstellen sind die Wirbelsäule, das Becken und der Brustkorb [749]. Beim Prostatakarzinom treten überwiegend osteoblastische Metastasen auf. Die mediane Überlebenszeit bei bekannten Knochenmetastasen beträgt ca. drei Jahre [750]. Während dieser Zeit führen Knochenmetastasen vorwiegend zu Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologischen Frakturen und zu Rückenmarkskompression.

Für die genannten Behandlungsverfahren (perkutan Bestrahlung, systemische Applikation von Radionukliden bzw. von Bisphosphonaten) liegen randomisierte kontrollierte Studien zur Therapie bei Knochenmetastasen vor [732-734]. Die Aktualisierungsrecherche 2011 erbrachte eine neue Phase III-Studie zur systemischen Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab, der die Osteoklastenfunktion hemmt [735].

Die Indikationsstellungen werden in den folgenden Empfehlungen ausgeführt. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind zu beachten. Aufgrund der vorliegenden Daten muss derzeit geschlossen werden, dass eine Lebensverlängerung bei der spezifischen Therapie von Knochenmetastasen auch bei Therapie singulärer Metastasen in der Regel nicht erreicht wird. Einzelnen Studien zum Nutzen der perkutanen Bestrahlung oder zur Gabe von Radionukliden, in denen positive Überlebenszeiteffekte erzielt wurden, stehen andere Studien gegenüber, in denen solche Effekte nicht nachweisbar waren [733].

### Zu Empfehlung 5.39

Die lokale perkutane Bestrahlung von schmerzhaften singulären Knochenmetastasen ist mit wenigen Ausnahmen eine palliative Maßnahme. Die vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien zeigen eine partielle oder komplette Schmerzlinderung nach ca. drei- bis acht Tagen bei mehr als 80 % der Patienten. Bei mindestens 50 % der Patienten hält diese Schmerzlinderung sechs Monate oder länger an. Eine Einmal-Applikation von mind. 6 Gy (in der Regel 8 Gy) vorausgesetzt, korrelieren der Grad und die Dauer der Schmerzlinderung in den Studien nicht signifikant mit dem eingesetzten Bestrahlungsschema (Einzeldosis versus fraktionierte Gabe) [732; 751; 752]. Die Daten zeigen jedoch nach Einmal-Bestrahlung eine signifikant erhöhte Rate an späterer erneuter Behandlung im Vergleich zu einem fraktionierten Schema [732; 740]. Akute unerwünschte Wirkungen der Bestrahlung sind Übelkeit und Erbrechen in ca. einem Viertel der Fälle [733]. Die Häufigkeit des Auftretens von Kompressionen des Rückenmarks oder pathologischen Frakturen im Bereich des Zielvolumens sind im weiteren Verlauf niedrig. Die Inzidenz liegt in randomisierten kontrollierten Studien bei 1-2 % für Spinalkanalstenosen und bei 1-4 % für pathologische Frakturen [732]. Für die Einmal-Bestrahlung wird eine zwei- bis dreifach erhöhte Inzidenz von pathologischen Frakturen im Vergleich zu einer fraktionierten Bestrahlung bei Auswertung der Studien bis 2001 berichtet [740]. Eine neuere Metaanalyse mit 7 zusätzlichen Studien bis Juli 2006 fand keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf pathologische Frakturen [Chow et al, 2007]. Die Remineralisierung nach sechs Monaten ist bei fraktioniert bestrahlten Patienten signifikant besser im Vergleich zu Patienten mit Einmal-Bestrahlung (Daten aus einer Studie, [753]).

Zum Effekt einer Bestrahlung bei tumorbedingter Spinalkanalstenose bzw. bei Rückenmarkskompression liegen Daten aus einer retrospektiven und vier prospektiven Fallserien (mit insgesamt 545 Patienten) vor [732]. Wegweisend für einen möglichen Erfolg der Therapie sind die frühe Diagnose und die Strahlensensibilität des Tumors. Die Studien zeigen eine Besserung der vorliegenden neurologischen Symptomatik bei etwa 25-64 % der Patienten ([732], die Definitionen hierfür sind jedoch heterogen.

Zum Vergleich einer primären kombinierten Therapie mit operativer Dekompression und perkutaner Strahlentherapie (10 x 3 Gy) vs. alleiniger Strahlentherapie liegt ein RCT von 2005 vor [754]. Ein Cochrane Review zum Thema identifizierte bis 2008 keine weiteren Studien zur operativen Dekompression kombiniert mit Strahlentherapie vs. Strahlentherapie allein [742]. Auch die Recherche bis 3/2011 erbrachte keinen neuen RCT zum Thema. Der RCT zeigte bei Patienten (n=103) mit einer nachgewiesenen Spinalkanalkompression und neurologischen Symptomen < 48h signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Erhaltung oder Wiedererlangung der Gehfähigkeit bei kombinierter Therapie (84 % vs. 57 % und 62 % vs 19 %). Die Interventionen wurden jeweils innerhalb von 24h durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Symptomatik durch eine unilokuläre komprimierende Metatase eines primär nicht hochstrahlensensiblen Tumors bedingt war. Der chirurgische Eingriff nach erfolgloser Strahlentherapie zeigte in diesem RCT weit schlechtere Ergebnisse als die primäre kombinierte Behandlung. Aufgrund des signifikanten Ergebnisses zugunsten der Kombinationstherapie wurde der RCT nach der Zwischenauswertung nicht weitergeführt. Unter den eingeschlossenen Patienten waren 19 Patienten mit Prostatakarzinom. Es wird nicht differenziert, ob dieses hormonnaiv oder kastrationsresistent war.

Bei hormonnaiven Patienten mit Symptomen einer spinalen Kompression ohne pathologische Fraktur besteht auch die Möglichkeit einer (notfallmäßigen) Hormonentzugstherapie (Expertenkonsens).

Die Entscheidung zu einer operativen Intervention soll individuell getroffen werden. Eine operative Stabilisierung ist in der Regel bei drohender Frakturgefährdung oder nach pathologischer Fraktur, je nach Lokalisation, in Betracht zu ziehen. Die Indikation ist interdisziplinär unter Einbeziehung eines Facharztes für radiologische Diagnostik, eines Strahlentherapeuten und eines Vertreters eines operativen Fachs (Neurochirurg, Orthopäde oder Unfallchirurg) festzulegen. Häufig handelt es sich um eine Notfallsituation, die zumeist eine sofortige Steroidmedikation erfordert.

Eine postoperative lokale Strahlentherapie (10 x 3 Gy) verringert die Rate von Reoperationen aufgrund von Prothesenlockerungen signifikant [733].

#### **Zu Empfehlung 5.40**

Radionuklide haben sich in randomisierten kontrollierten Studien als wirksam zur Schmerzreduktion bei multiplen diffusen Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium erwiesen.

Für die Indikation zugelassene Radionuklide sind die genannten Substanzen Sr-89, Sm-153 und Re-186. Die Radionuklide Sr-89 (in einer Dosierung von 150-200 MBq) und Sm-153 (in einer Dosierung von 1,0 mCi/kg) sind für die Intervention am besten untersucht (jeweils Vorliegen mehrerer Phase-III-RCT's). Bei der Applikation von Sr-89 setzt die Schmerzentlastung mit zwei- bis drei Wochen nach Therapiebeginn etwas später ein als bei der Applikation von Sm-153 [732] mit ein- bis zwei Wochen. Für Sr-89 ist das Auftreten weniger neuer Schmerzherde im Vergleich zu Sm-153 beschrieben. Für die Wirksamkeit der Substanz Re-186 liegt ein Phase-III RCT vor.

Für die Radionuklide Re-188 und Sn-117 liegen bisher nur Phase-II-Studien, jedoch keine Phase-III-Studie vor.

Die in 60-80 % erzielte Schmerzlinderung hält bei dem überwiegenden Teil der Patienten im Median zwei bis vier Monate an. Darüber hinaus werden im Vergleich zu Placebo weniger neue schmerzhaft Herde angegeben [732; 733]. Bei der Indikationsstellung sind die zu erwartenden Nebenwirkungen zu beachten. Übelkeit und/oder Erbrechen tritt nur bei wenigen Patienten (bis zu 10 %) auf [733]. Die Behandlung führt jedoch regelhaft zu einer milden bis moderaten Myelosuppression ([732; 733]. Eine Erholung der Leukozytenzahl auf Ausgangswerte wird bei Samaritium-153 (Sm-153) nach ca. acht Wochen beobachtet [755]. Dieser Zeitraum ist auch bei Applikation von Rhenium-186 (Re-186) zu erwarten, während die Leukozyten nach Applikation von Strontium-89 (Sr-89) erst nach ca. zwölf Wochen wieder den Ausgangswert erreichen. Die Patienten sind darüber hinaus über eine möglicherweise auftretende vorübergehende Zunahme der Beschwerden (Flare-Phänomen) vor definitiver Schmerzlinderung aufzuklären (GCP).

#### **Zu Empfehlung 5.41**

Die vorliegenden Studien zeigen in der gemeinsamen Auswertung einen grenzwertig signifikanten Effekt bei Einsatz verschiedener Bisphosphonaten im Hinblick auf das Auftreten von skelettalen Komplikationen bei Knochenmetastasen kastrationsrefraktärer Prostatakarzinome (Odds-Ratio 0,79, 95 % KI 0,62-1,0 p=0,05). In den vorhandenen Studien zur Auswertung für diese Fragestellung wurden die Substanzen Clodronat, Pamidronat und Zoledronat eingesetzt [734]. Die meisten Bisphosphonate wirken nur bei Knochenmetastasen mit osteolytischen Anteilen, dies erklärt die teilweise fehlende Wirksamkeit beim osteoblastisch metastasierenden Prostatakarzinom. Zu den Risiken siehe insbesondere Empfehlung 5.43 zu Kieferosteonekrosen.

In der Einzelanalyse zeigte Zoledronsäure in der Kombination mit Vitamin D und Kalzium als einzige untersuchte Substanz für das Auftreten skelettaler Komplikationen eine signifikante Senkung im Vergleich zu einer Placebogabe (+ Vitamin D und Calcium), insbesondere für pathologische Frakturen [750; 756; 757]. Daher wurde die Empfehlung zu Zoledronsäure als Bisphosphonat in eine starke Empfehlung geändert. Dabei ist zu beachten, dass der Nachweis des Effekts von Zoledronsäure auf einer einzigen Studie beruht (n= 634). Der absolute Unterschied im Vergleich zu Placebo für das Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen beträgt 11 % (44,2 % in der Placebogruppe, 33,2 % in der Gruppe mit Zoledronsäure). Der Zeitraum bis zum Auftreten der skelettbezogenen Ereignisse war mehrere Monate länger, dies war statistisch signifikant (Placebo im Median 321 Tage, Zoledronsäure nach 15 Monaten Median noch nicht erreicht, p=0,01).

#### **Zur Clodronattherapie bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen**

Zum Effekt einer zusätzlichen Clodronattherapie von maximal 3 Jahren versus Placebo bei hormonsensitivem Prostatakarzinom und Knochenmetastasierung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (n=311) vor. Die Erstpublikation 2003 [Dearnaley et al, 2003] ergab keine statistisch signifikanten Effekte von Clodronat im Hinblick auf eine längere Progressions- und Symptombfreiheit bei Knochenmetastasen (8 % Unterschied - 41 % Ereignisse unter Clodronat, 49 % unter Placebo). Die Studie war für den Nachweis eines Unterschieds von mindestens 11 % ausgelegt. Nach im Mittel 10,5 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt für das Gesamtüberleben nach Einnahme von Clodronat (HR 0,77 95 % KI 0,60-0,98). Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben betrug 17 % versus 9 % mit Placebo. In Bezug auf die methodische Güte der Studie fällt auf, dass ein Lost of Follow up von 33 Patienten (10,6 %) besteht, dies kann bei dem Gesamtunterschied der Hazard Ratio, die auf sich auf ca. 25 Patienten gründet, eine relevante Verzerrungsquelle darstellen. Darüberhinaus wurden die im Krankheitsverlauf ggf. zusätzlich verordneten Medikamente, insbesondere Chemotherapien nicht erfasst. Für die Gabe von Clodronat wurde deshalb keine Empfehlung formuliert. Das Medikament hat auch keine der Studie entsprechende Zulassung. Es ist zur Behandlung von Osteolysen zugelassen.

Eine weitere, optionale Empfehlung für die (Mit-)Behandlung von Schmerzen durch Bisphosphonate wurde von der Leitliniengruppe 2011 zurückgezogen, da die Bisphosphonate einschließlich Zoledronsäure für die Indikation der Schmerztherapie nicht zugelassen sind, die Anwendung stellt einen Off-Label-Use dar

#### **Zu Statement 5.42**

Der humane monoklonale Antikörper Denosumab richtet sich gegen RANKL und hemmt dadurch die osteoklastenvermittelte Knochendestruktion.

Fizazi et al. publizierten im Frühjahr 2011 [735] die Ergebnisse eines multizentrischen Nicht-Unterlegenheits RCTs (n=1904). Primärer Endpunkt dieser Studie war der Vergleich von Denosumab mit Zoledronsäure hinsichtlich der Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten skelettbezogenen Ereignisses (definiert als pathologische Fraktur, perkutane ossäre Strahlentherapie, chirurgische ossäre Intervention oder Rückenmarkskompression) bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Patienten mit einer Kreatininclearance von <0,5mL/s wurden nicht eingeschlossen, da Zoledronsäure dann nicht appliziert werden kann.

Denosumab wird im Unterschied zu Zoledronsäure (i.v.) subkutan appliziert und kann auch bei eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden.

Unter Denosumab trat das erste skelettbezogene Ereignis im Median 3,6 Mo später auf

als unter Zoledronsäure (17,9 vs. 20,4 Mo) bei einer Gesamtüberlebenszeit beider Gruppen von im Mittel 22 Monaten. Die Auswertung erfolgte nach Intention to treat. Der Unterschied war in Bezug auf die Hazard Ratio statistisch signifikant zugunsten von Denosumab – im Sinne der Nichtunterlegenheit, aber auch bei Prüfung auf Überlegenheit. Allerdings überlappen die Konfidenzintervalle der absoluten Ergebnisse in Monaten (siehe Evidenztabelle im Methodenreport). Der Unterschied der absoluten Ereignisse im gesamten Beobachtungszeitraum liegt bei 5 % (36 % Denosumab, 41 % Zoledronsäure).

Im Hinblick auf einzelne unerwünschte Wirkungen zeigten sich unter Denosumab statistisch signifikant mehr Hypokalzämien (13 % Denosumab, 6 % Zoledronsäure). Signifikant höher sind v.a. dadurch Grad 3+4 adverse Ereignisse insgesamt (72 % vs 66 %) bei Verwendung der Einteilung nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0). Unter Denosumab traten 2 % und unter Zoledronsäure 1 % Kieferosteonekrosen und jeweils genau so häufig sekundäre Malignome auf. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

### **Zu Empfehlung 5.43**

Durch die längerfristige Anwendung von Bisphosphonaten, aber auch von Denosumab können Kieferosteonekrosen verursacht werden. In den RCT zu Zoledronsäure und Denosumab wurden Patienten mit geplanten dentalen Interventionen per se ausgeschlossen. Der Anteil von Patienten mit Kieferosteonekrosen war nicht zuletzt aus diesem Grund sehr gering (0 % unter Zoledronsäure bei Saad et al, 2007 [758], sowie 1 % (Zoledronsäure) und 2 % (Denosumab) bei Fizazi et al, 2011 [735]). Im Gegensatz zu den Angaben aus den RCTs, entwickelten in einer prospektiven Untersuchung 8 von 43 Patienten (18,6 %) im Verlauf der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Kieferosteonekrose. Die Patienten wurden mind. 14x mit Zoledronsäure i.v. behandelt und erhielten zusätzlich Chemotherapie sowie Corticosteroide. Alle hatten eine Zahnextraktion oder eine Druckstelle durch ein Gebiß in der Vorgeschichte. Eine fast identische Rate an Kiefernekrosen wird aus einer Phase II Studie berichtet (18,3 %; 11/60), bei der die Patienten neben einer Kombinationschemotherapie einschließlich Prednison auch Bisphosphonate erhielten. Die mediane Behandlung mit Zoledronsäure lag bei 14 Monaten und es wurden im Median 13 Zyklen Chemotherapie verabreicht.

Aufgrund dieser Beobachtungen ist eine zahnärztliche Untersuchung mit entsprechender zahnärztlicher Sanierung vor Bisphosphonat – oder Denosumabgabe obligat. Entsprechend der Leitlinie zu bisphosphonatassoziierten Kieferosteonekrosen (liegt derzeit in der Entwurfsfassung vor<sup>14</sup>) sollen Patienten auch im Hinblick auf ihre Mundhygiene informiert und motiviert werden.

Wiedervorstellungen während der Behandlung mit Bisphosphonaten sind risikoabhängig (u.a. Einnahme weiterer Medikamente, Zahnstatus etc.) durchzuführen. Auch hier wird auf die genannte Leitlinie verwiesen, die ein risikoabhängiges Recallprogramm empfiehlt.

<sup>14</sup> Zitat wird nach Erscheinen der Leitlinie umgehend ergänzt.

## 6.6. Therapie der tumorbedingten Harnstauung

6.44	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten, die wegen eines hormonnaiven Protatakarzinoms eine Harnstauungsniere haben, sollten primär ausschließlich durch hormonablativ Therapie behandelt werden.	
Level of Evidence <b>2-3</b>	Literatur: [759; 760]	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

6.45	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Patienten mit symptomatischer Harnstauung sollen durch instrumentelle Harnableitung behandelt werden.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Die Ableitung sollte vorzugsweise perkutan erfolgen, wegen der hohen Versagerquote einer retrograden Sondierung, der häufigen vom unteren Harntrakt ausgehenden Irritationen sowie wegen der nicht optimalen Drainage und der Migrationsgefahr des Stents.	
Level of Evidence a) <b>4</b> b) <b>3, 4</b>	Literatur: [761; 762] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a. 100 % b. 82 %	

6.46	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Vor einer geplanten Harnableitung sollen deren Möglichkeit, die Vorteile und Nachteile sowie die unterschiedlichen Verfahren mit dem Patienten und ggf. mit seinen Angehörigen besprochen werden.	
Level of Evidence <b>3, 4</b>	Literatur: [763] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

6.47	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Innerhalb des ersten Monats nach Harnableitung sollen Patienten mehrfach kontrolliert werden (siehe Hintergrundinformation).	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Die weitere Betreuung der Patienten sollte in Form von monatlichen Kontrollen fortgesetzt werden.	
Level of Evidence <b>3, 4</b>	Literatur: [764] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: a. 92 % b. 92 %	

6.48	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wird bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und bilateraler Obstruktion die Indikation zur Harnableitung gestellt, soll berücksichtigt werden, dass diese Patienten nur eine geringe Lebenserwartung haben.	
Level of Evidence <b>2, 4</b>	Literatur: [765] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

### Hintergrundinformationen

#### A. Heidenreich, L. Weißbach

Beim Prostatakarzinom (PCa) tritt eine Harnstauung bei 10- bis 16 % der Patienten auf [759; 760; 766]. Die nachfolgenden Empfehlungen berücksichtigen z. T. Literatur aus einer Zeit, in der die Tumoren spät diagnostiziert wurden und sich somit in bereits fortgeschrittenen Stadien befanden [759; 760].

Die Ureterobstruktion resultiert beim fortgeschrittenen PCa aus der direkten Kompression bzw. Infiltration der ureterovesikalen Verbindung, indirekt aus der Anhebung des Trigonums der Harnblase, aus der Kompression durch Lymphknotenmetastasen oder der intraluminalen Metastasierung [761]. Beim fortgeschrittenen hormonaiven PCa gilt die Hydronephrose neben der Zahl der Knochenmetastasen (> 5), den behandlungspflichtigen Schmerzen und der auf das Doppelte erhöhten alkalischen Phosphatase als einer von vier voneinander unabhängigen prognostischen Faktoren [767].

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

#### Zu Empfehlung 6.44

Hormonnaive Tumoren sprechen in der Mehrzahl der Fälle auf eine hormonablativ Therapie an. Eine, durch ein nichthormonell vorbehandeltes PCa entstandene, Obstruktion kann demnach im subakuten Falle durch eine Androgendeprivation behandelt werden. Dies zeigen Beobachtungen von Honnens de Lichtenberg et al. [759] mit Ansprechraten von 58 % und von Michigan et Catalona [760] mit einem Rückgang der Harnstauung um 74 % allein durch Androgenausschaltung. Durch die antihormonelle Therapie kann den Patienten mit fortgeschrittenem Tumor, die im Rahmen einer palliativen Therapiestrategie behandelt werden, eine instrumentelle Ableitung in der Mehrzahl der Fälle erspart werden. Im Falle einer akuten symptomatischen Harnstauung wird jedoch eine zusätzliche instrumentelle Therapie erwogen werden müssen (siehe Empfehlung 6.42).

#### **Zu Empfehlung 6.45**

- a) Eine akute symptomatische Harnstauung kann zu Fieber, Sepsis, Niereninsuffizienz bis zum Nierenversagen führen. Nach Oefelein et al. [768] ist die Prognose solcher Patienten schlechter als die von Patienten ohne Harntransportstörung (mittleres Überleben 42 vs. 59 Monate). Daraus ergibt sich die formulierte Empfehlung zur Harnableitung, obwohl ein solches Vorgehen aus ethischen Gründen mit einer abwartenden Strategie nicht vergleichend geprüft worden ist.
- b) Eine instrumentelle Harnableitung hat das Ziel, die Obstruktion zu beseitigen, um das Leben bei guter Lebensqualität zu verlängern. Die Art der Harnableitung wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Bei einem Vergleich zwischen innerer und äußerer Harnableitung zeigten sich bezüglich entzündlicher Komplikationen keine statistisch signifikanten Unterschiede [769]. Es existieren spezifische Kriterien für die Indikation zur perkutanen Nephrostomie bzw. zur retrograden und antegraden Stenteinlage [770]. Ursachen für eine schlechte Stentfunktion sind ein reduzierter Harnfluß, die Ureterperistaltik und Inkrustationen der seitlichen Löcher [764]. Zeichen der Fehlfunktion des Stents sind Harnstauung, Flankenschmerzen, Pyelonephritis und Kreatininerhöhung [762]. Die perkutane Nephrostomie wird als sichere und effektive Methode der Harnableitung für die Mehrzahl der Patienten mit bestehender Harnleiterobstruktion bei PCa genannt [761; 762].

Im Hinblick auf die palliative Situation der Patienten und bei der hohen Versagerquote einer retrograden Sondierung, wegen der häufigen vom unteren Harntrakt ausgehenden Irritationen, wegen der nicht optimalen Drainage und der Migrationsgefahr des Stents wurde im Expertenkonsens entschieden, vorzugsweise eine perkutane Drainage zu empfehlen. Die zu erwartende Belästigung durch die äußere Harndrainage soll jedoch vorher jedem Patienten verdeutlicht werden [771].

#### **Zu Empfehlung 6.46**

Wie bei jeder therapeutischen Maßnahme und insbesondere bei invasiven Eingriffen ist für die eine oder andere Therapieoption bzw. ein abwartendes oder allein supportives Vorgehen „eine Entscheidung gemeinsam mit dem Patienten zu treffen“ (Prinzipien der Good-Clinical-Practice (GCP)). Trotz der Präferenz in Empfehlung 6.42 zur perkutanen Ableitung soll auch über Alternativen aufgeklärt werden. Eine ähnliche Empfehlung findet sich bei Ganatra et Loughin [763].

#### **Zu Empfehlung 6.47**

In einer Fallserie von 67 mit einem retrograden Stent versorgten Patienten – bei extrinsischer Obstruktion durch verschiedene Tumoren – wird in etwa 50 % der Fälle

Stentversagen innerhalb der ersten 30 Tage beschrieben [764]. Trotz dieser relativ spärlichen Datenlage ergibt sich für die Experten ein wichtiger klinischer Handlungsbedarf, der eine Empfehlung zu frühen Kontrollen rechtfertigt. Diese sollten innerhalb des ersten Monats engmaschig erfolgen und danach in monatlichen Intervallen fortgesetzt werden.

#### **Zu Empfehlung 6.48**

Im Falle eines kastrationsresistenten Tumors müssen sich die Beteiligten klar darüber sein, dass es sich um eine terminale Situation handelt. Deshalb sollte zumindest bei bilateraler Obstruktion die Indikation zur Harnableitung nur dann gestellt werden, wenn sich der Patient in gutem Allgemeinzustand befindet und der Überlebenszeit eine höhere Bedeutung zuzmisst als der Lebensqualität [766]. Eine signifikante Lebensverlängerung durch die ableitende Maßnahme ist zwar pathophysiologisch plausibel, jedoch nicht in vergleichenden Studien nachgewiesen. Bei einer beidseitigen Obstruktion durch einen kastrationsresistenten Tumor ist eine gute supportive Behandlung die therapeutische Alternative zur instrumentellen Ableitung. Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Ausmaßes [762] und solche mit fehlender hormoneller Vorbehandlung [765; 772] haben einen größeren Nutzen als die übrigen Betroffenen.

## 6.7. Supportiv- und Palliativtherapie

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

#### 6.7.1.1. Operation

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

6.50	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Nach Lymphadenektomie soll eine Ultraschalluntersuchung – ggf. plus Dopplerflowmessung – zur Diagnostik von Lymphozelen erfolgen. b. Lymphozelen nach Lymphadenektomie sollen behandelt werden, wenn sie symptomatisch oder gefäßkomprimierend sind.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 93 %	

#### 6.7.1.2. Strahlentherapie

6.51	Statement	2009
Level of Evidence <b>1+, 4</b>	Eine medikamentöse Prävention strahlentherapeutischer Nebenwirkungen ist derzeit nicht möglich.	
	Literatur: [97] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.52	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>0</b>	a. Die akute Proktitis kann mit Sucralfat, Butyrat oder Hydrocortison topisch behandelt werden.	
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Die Behandlung der Diarrhoe soll symptomatisch erfolgen.	
Level of Evidence a) <b>1+</b> b) <b>4</b>	Literatur: a. [773; 774] b. [97], Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 % 100 %	

### 6.7.1.3. Androgenablative Therapie

6.53	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

### 6.7.1.4. Chemotherapie

6.54	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die supportive Behandlung unerwünschter Wirkungen der Chemotherapie soll nach den aktuell vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

#### Hintergrundinformationen

*B. Wörmann, B. Schmitz-Dräger, C. Albrecht, P. Enders*

Die Empfehlungen zur Supportivtherapie wurden konsensbasiert erstellt. Zusätzlich zu den Quell-Leitlinien wurden v. a. weitere aktuelle Leitlinien zu spezifischen Aspekten hinzugezogen. Zusätzlich wurde von den Autoren Primärliteratur eingebracht.

#### Zu Empfehlung 6.49

Die häufigsten nicht erwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sind die erektile Dysfunktion, die Inkontinenz und Urethrastrikturen. Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und Inkontinenz wird im Kapitel 7 „Rehabilitation“ der Leitlinie ausführlich Stellung genommen. Das Auftreten von Urethrastrikturen wird in der Literatur mit 0,5- bis 9 % angegeben [147], im deutschen Raum wird die Häufigkeit derzeit mit ca. 3 % angegeben. Für die Behandlung von Urethrastrikturen gibt es derzeit keine Standardtherapie. Therapieoptionen sind konservativ durch Bougierung der Urethra oder operativ, hier stehen verschiedene Techniken zur Verfügung.

Weitere unerwünschte Nebenwirkungen wie erhöhte Stuhlfrequenz oder passagere Stuhlinkontinenz sollen symptomatisch behandelt werden.

#### **Zu Empfehlung 6.50**

Lymphozelen nach Lymphadenektomie werden in der neueren Literatur mit einer Rate von ca. 10- bis 18 % angegeben, dabei korreliert das Auftreten hochsignifikant positiv mit dem Durchführen einer erweiterten Lymphadenektomie (ePLND) und der Anzahl der entfernten Lymphknoten [775; 776]. Darüber hinaus wurde in einer Studie eine positive Korrelation des Auftretens von Lymphzelen und dem jeweiligen Operateur gefunden [775]. Da Lymphozelen hämodynamisch relevant sein können, stellen sie einen nachgewiesenen Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse dar (OR 2,8; [777]). Sie sollen deshalb postoperativ diagnostiziert werden und ggf. per Dopplerflowmessung auf ihre hämodynamische Bedeutung untersucht werden. Bei hämodynamischer Relevanz oder Auftreten anderer Symptome soll die Lymphozele entlastet werden, hierzu steht als erstes Verfahren die sonographisch gestützte Drainierung zur Verfügung [777]. Infizierte Lymphozelen sind lokal antibiotisch zu behandeln.

#### **Zu Empfehlung 6.51**

Die Autoren der NICE-Leitlinie [97] führten eine systematische Suche nach randomisiert kontrollierten Studien zur Prävention strahlentherapeutisch bedingter Nebenwirkungen durch radioprotektiven Substanzen durch. In den 15 identifizierten Studien konnten keine signifikanten Effekte einzelner radioprotektiver Substanzen nachgewiesen werden [97]. Radioprotektive Substanzen können derzeit deshalb nicht empfohlen werden.

#### **Zu Empfehlung 6.52**

Die strahlenbedingte Proktitis kann mit den genannten Substanzen topisch behandelt werden, hierzu liegen zwei randomisierte Studien mit allerdings kleinen Patientenzahlen von 20 [773] bzw. 134 Patienten [774] vor. Das Risiko einer strahlenbedingten Diarrhoe hängt von der Größe des Zielvolumens ab. Klinisch steht die Behandlung der Folgen einer strahlenbedingten Enteropathie mit Ausgleich von Elektrolyten und Flüssigkeit im Vordergrund. Zur weiteren Behandlung der akuten strahlenbedingten Diarrhoe liegen RCT's vor, die eine klinische Wirksamkeit mehrerer Substanzen zeigen [97]. Die akute strahlenbedingte Diarrhoe kann demnach sowohl mit Loperamid [778] als auch mit Octreotid [779] behandelt werden.

Zur Behandlung der Formen später Proktopathie nach Strahlentherapie kann aus der Studienlage keine Standardtherapie abgeleitet werden. Ein systematischer Review [780] erbrachte sechs RCT's zu nicht-operativen Interventionen bei später strahlenbedingter Proktopathie. In jedem dieser RCT's wurde eine andere Behandlung untersucht. Obwohl einzelne Studien positive Effekte zeigen, waren sie nicht genügend gepowert, um Empfehlungen für ein Standardvorgehen zur Behandlung der strahlenbedingten Proktopathie abzuleiten.

Aus einem weiteren systematischen Review [781] geht hervor, dass es wenig Evidenz gibt, um spezielle Ernährungskonzepte bei chronischen gastrointestinalen Symptomen zu empfehlen. Dies gilt auch für die akute strahlenbedingte Toxizität. Die Behandlung der späten strahlenbedingten Proktopathie ist aufgrund dessen individuell symptomorientiert vorzunehmen.

### **Zu Empfehlung 6.53**

Die hormonelle Therapie erfolgt im Wesentlichen durch Kastration (operativ oder medikamentös) oder über die Gabe von Antiandrogenen. Gegebenenfalls erfolgt auch die Kombination beider Konzepte im Sinne einer kompletten oder maximalen Androgenblockade (siehe Kapitel 5.6 und 6.3). Die unerwünschten Wirkungen und ihre Behandlungsmöglichkeiten sind in Tabelle 3 zusammengefasst und werden im Folgenden erläutert.

#### **Hitzewallungen**

Hitzewallungen sind die häufigste Nebenwirkung der Kastration, können den Patienten z. T. extrem belasten und die Lebensqualität entsprechend mindern. Zur Behandlung von Hitzewallungen gibt es mehrere Optionen. Cyproteronacetat soll in einer Dosierung von 50 mg 2 x 1 Tbl. oder 300 mg i.m. alle zwei Wochen verabreicht werden. Weitere hormonelle Therapieoptionen sind die Gabe von Östrogenen und Progesteron. Darüber hinaus können Clonidin oder Antidepressiva eingesetzt werden. Bei der Indikationsstellung sind jeweils die vom Hersteller angegebenen Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen zu beachten [782; 783].

- **Osteoporose**

Bereits bei „hormon-naiven“ Patienten mit Prostatakarzinom kann die Knochendichte erniedrigt sein [784]. Insbesondere bei Langzeitanwendung von LHRH-Analoga besteht ein hohes Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln. Das Frakturrisiko (Ermüdungsbruch, Low-Trauma-Fracture) steigt nach mehr als einjähriger Behandlung deutlich an [784-786]. Bei der Diskussion einer medikamentösen Behandlung sollten Risiken und mögliche Vorteile für den Patienten abgewogen werden. Bei der Auswahl der Medikamente ist die Zulassung zur Behandlung zu berücksichtigen [787; 788].

- **Gewichtszunahme, metabolische Veränderungen, kardiovaskuläre Erkrankungen**

Über den durch Kastration verursachten Hypogonadismus kommt es zu Veränderungen des Metabolismus, einer Reduktion der Muskelmasse, Gewichtszunahme, Lipidstoffwechselstörungen, Insulinresistenz, Hyperglykämie und auf dieser Grundlage möglicherweise zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen [789; 790]. Die Auswirkungen dieser Veränderungen auf die Lebensqualität oder Lebenserwartung sind bislang nicht ausreichend untersucht. Als Konsequenz dieser Veränderungen sollten Patienten unter Androgendeprivation jedoch als Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes behandelt werden.

- **Anämie**

Eine Anämie führt zu Leistungsverlust und Schwächezuständen (Fatigue-Syndrom). Sie belastet damit die Lebensqualität des Patienten erheblich. Die Anämie als eine Nebenwirkung der androgenablativen Behandlung korreliert mit der Dauer der Behandlung sowie mit der Lebenserwartung der Patienten [791]. Die Behandlung besteht symptomabhängig in der Transfusion und der Gabe von Erythropoietinen. Erythropoietine haben in prospektiv randomisierten Studien einen Effekt auf die Anämie gehabt [792; 793]. In jüngerer Zeit haben Studien Hinweise auf eine Stimulation des Tumorwachstums durch Erythropoietine

gezeigt. Obwohl sich für das Prostatakarzinom kein Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Erythropoietin-Gabe und Tumorprogression ergeben hat [794], sollte die Indikation zur Gabe von Erythropoietinen mit Zurückhaltung erfolgen.

- **Gynäkomastie/Brustschmerzen**

Brustschmerzen und/oder Gynäkomastie treten ohne Prophylaxe bei etwa jedem zweiten Patienten unter Antiandrogenmonotherapie (Bicalutamid 150 mg) auf [795]. Sie führen bei einem Teil der Patienten zum Therapieabbruch. Dementsprechend sollten supportive Maßnahmen ergriffen werden. Die prophylaktische Bestrahlung vor Einleitung einer antiandrogenen Therapie gilt als wirksame Therapie [796; 797].

In einem prospektiv randomisierten Vergleich war die Behandlung mit Tamoxifen der Strahlentherapie überlegen [798]. Tamoxifen ist jedoch für diese Indikation nicht zugelassen.

Hitzewallungen, Libidoabnahme und Erektionsstörungen treten gelegentlich (< 10 % im Vergleich zu Placebo) unter Androgengabe auf [795].

Tabelle 6: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an [92])

Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	Prophylaxe/Behandlung
<b>Kastration</b>	
Libidoverlust	keine
Erektile Dysfunktion	Phosphodiesterasehemmer (PDE5-Hemmer), intrakavernöse Injektionen (ICI, SKAT), MUSE Vakuumpumpen, Penisimplantate,
Hitzewallungen (55-80 % aller Patienten während der hormonablativen Therapie)	Cyproteronacetat (CPA), Antidepressiva (Venlafaxin), Clonidin
Gynäkomastie und Brustschmerz ( 50 % bei kompletter Androgenblockade (CAB), 10-20 % nach Kastration)	Prophylaktische Bestrahlung, Mastektomie, Tamoxifen (die Verordnung von Tamoxifen entspricht einem off-label-use)
Zunahme des Körperfetts	körperliche Aktivität/Sport, Ernährungsberatung
Muskelabbau	körperliche Aktivität/Sport
Anämie (schwere Form in 13 % der CAB-Patienten)	Transfusion bei symptomatischer Anämie, Erythropoese – stimulierende Substanzen (Erythropoietin u. a.) unter sorgfältiger Abwägung der Risiken
Reduktion der Knochendichte	körperliche Aktivität/Sport, Kalzium + Vitamin D, Bisphosphonate bei Osteoporosenachweis (siehe [799])
Abnahme der kognitiven Fähigkeiten	Gehirntraining
<b>Östrogene</b>	
Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Ereignisse, Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)	parenterale Gabe, ggf. Antikoagulation
<b>Steroidale Antiandrogene</b>	
Hauptnebenwirkungen der Wirkstoffgruppe: Libidoverlust, erektile Dysfunktion, selten Gynäkomastie	Erektile Dysfunktion s.o.
<b>Nichtsteroidale Antiandrogene</b>	
Hauptnebenwirkungen der Wirkstoffgruppe: Gynäkomastie (49-66 %), Brustschmerz (40-72 %), Hitzewallungen (9-13 %)	Prophylaktische Bestrahlung, Mammektomie, Tamoxifen bzw. Aromatase-Inhibitoren (die Verordnung von Tamoxifen entspricht einem off-label-use)

**Zu Empfehlung 6.54**

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Medikament der ersten Wahl ist Docetaxel, weitere zugelassene Substanzen sind Mitoxantron und Estramustin.

Tabelle 7: Prophylaxe und Behandlung häufiger Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom

Hauptnebenwirkungen	Prophylaxe und/oder Behandlung
Übelkeit/Erbrechen	prophylaktische Gabe von Dexamethason, alternativ oder bei Kontraindikationen Gabe von Metoclopramid, bei Therapieversagen dieser Medikamente: prophylaktische Gabe von 5HT3-Rezeptor-Antagonisten
Allergie	prophylaktische Gabe von Dexamethason
Neutropenie/Infektionen	prophylaktische und interventionelle Gabe von Antibiotika
Thrombozytopenie	symptomatische Therapie
Anämie	siehe Tabelle 3 zur Therapie der Nebenwirkungen der AD
Diarrhoe	symptomatische Therapie, Gabe von Loperamid, Ausgleich von Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten
Mukositis	Mundhygiene, Analgetika
Ödeme	prophylaktische Gabe von Dexamethason
Neuropathie	symptomorientierte medikamentöse und physikalische Therapie bei Auftreten sensorischer oder motorischer Polyneuropathie
Paravasat	Infusion sofort abbrechen, lokale Therapie
Onychodystrophie und Onycholyse	prophylaktische Behandlung für Docetaxel möglich (lokale Kälteapplikation)
Alopezie	Keine prophylaktische Behandlung möglich

- Übelkeit und Erbrechen**  
 Docetaxel gehört in die Gruppe der Chemotherapeutika mit niedrigem emetogenen Potential (Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen ohne Prophylaxe in 10- bis 30 %). Internationale Leitlinien [800-802] empfehlen für diese Chemotherapeutika übereinstimmend die prophylaktische Gabe von Dexamethason (8 mg/24 h) zur Vermeidung sofort auftretender Übelkeit und Erbrechen. Alternativ oder bei Kontraindikationen gegen Dexamethason ist die Gabe von Metoclopramid indiziert [800]. Bei Therapieversagen von Dexamethason ist bei der nächstfolgenden Chemotherapie die prophylaktische Gabe von 5HT3-Rezeptor-Antagonisten indiziert. Eine Prophylaxe von verzögerter Übelkeit bzw. Erbrechen (Auftreten >24h nach Applikation der Chemotherapie) wird in den drei Leitlinien übereinstimmend als nicht erforderlich erachtet [803].
- Allergie**  
 Bei Docetaxel können schwere Hypersensitivitätsreaktionen auftreten. Das Risiko kann durch die prophylaktische Gabe von Dexamethason stark reduziert werden.
- Neutropenie/Infektionen/Thrombozytopenie**  
 Docetaxel, Mitoxantron und Estramustin können zu einer reversiblen Neutropenie mit dem Risiko des Auftretens infektiöser Komplikationen bis zur Sepsis führen. Nach der Therapie sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich. Beim Auftreten von Infektzeichen müssen unverzüglich Diagnostik und eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika oder von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren ist nicht indiziert [804; 805].

Die Chemotherapie beim Prostatakarzinom kann zu einer reversiblen Thrombozytopenie führen. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist in der Regel nicht erforderlich [806].

- **Anämie**

Bei Patienten mit symptomatischer Anämie ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten indiziert. In einer aktuellen Metaanalyse wurde gezeigt, dass der Einsatz von Erythropoese – stimulierenden Substanzen (Epoetin alpha, Epoetin beta, Darbepoetin alpha) bei Krebspatienten zu einer gesteigerten Mortalität während der Behandlung und zu einer Verkürzung der Überlebenszeit [807] führt. Der Nutzen einer Behandlung muss sorgfältig gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden [805; 808].

- **Diarrhoe**

Die chemotherapieinduzierte Diarrhoe kann nach den gleichen Prinzipien wie die strahlentherapeutisch induzierte Diarrhoe behandelt werden (siehe Empfehlung 6.49).

- **Mucositis**

ad 7. Die allgemeinen Empfehlungen zur Chemotherapie – induzierten Mukositis betonen den prophylaktischen Wert einer sorgfältigen Mundhygiene [809]. Beim Auftreten einer schweren Mukositis ist die Gabe von Analgetika einschl. Morphinen indiziert. Eine spezifische, evidenzbasierte Prophylaxe der Docetaxel – induzierten Mukositis gibt es nicht. Analog zu Daten der 5FU-induzierten Mukositis kann das Lutschen von Eiswürfeln empfohlen werden.

- **Neuropathie**

Eine Polyneuropathie ist eine der Nebenwirkungen von Docetaxel. Die Toxizität ist kumulativ. Eine spezifische Prophylaxe der Docetaxelinduzierten Polyneuropathie gibt es nicht. Die Therapie ist symptomatisch.

- **Onychodystrophie/Onycholyse**

Onychodystrophie und Onycholyse ist eine der Nebenwirkungen von Docetaxel. Diese Nebenwirkung tritt häufiger bei der wöchentlichen als bei der dreiwöchentlichen Gabe auf. In zwei kontrollierten Studien – allerdings kleiner Fallzahl – konnte für Docetaxel gezeigt werden, dass durch lokale Kälteapplikation (Hände und Füße) sowohl die Anzahl der mit Nagelveränderungen einhergehenden Ereignisse gesenkt werden kann, als auch die Zahl der Patienten mit Onycholyse vermindert werden kann [810-812].

•

## 6.7.2. Palliativtherapie

6.55	Statement	2009
Level of Evidence <b>4</b>	Das Ziel der Palliativtherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von belastenden Symptomen. Häufige Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom sind Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression und organbezogene Symptome (z. B. Lähmungserscheinungen und Harnverhalt).	
	Literatur: [660; 813]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.56	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend und frühzeitig besprochen werden. Hierzu gehören: a. Informationen über alle verfügbaren Betreuungsangebote (Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, Hospize). b. Informationen über alle Behandlungsmethoden. c. Erstellung eines umfassenden Behandlungsplans unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen des Patienten.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [787; 814; 815]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

6.57	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär erfolgen.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Dem Patienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungsteam zur Verfügung stehen (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal).	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97; 787]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

6.58	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Die medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen soll auf der Basis des Stufenschemas der WHO erfolgen. b. Im Rahmen der palliativen Schmerztherapie sollen auch nichtmedikamentöse physikalische (u. a. Lagerung, Lymphdrainage, aktivierende Pflege) und psychosoziale (psychologischer, ggf. seelsorgerischer Beistand) Maßnahmen erwogen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [813; 814]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.59	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Körperliche und psychische Beschwerden wie Angst, Unruhe, Depression, Dyspnoe, Schwäche und Fatigue sollen regelmäßig erhoben werden und es soll eine angemessene Betreuung bzw. Behandlung erfolgen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [787; 814]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

### Hintergrundinformationen

*B. Wörmann, B. Schmitz-Dräger, C. Albrecht, P. Enders*

#### Zum Statement 6.55

Unter Palliativtherapie im engeren Sinne wird in der vorliegenden Leitlinie die Betreuung und Behandlung des Patienten mit symptomatischer metastasierter Erkrankung verstanden.

Das primäre Behandlungsziel bei der Palliativtherapie besteht nicht in der Verlängerung der Überlebenszeit, sondern in der Verbesserung der Lebensqualität, dies wird auch in der europäischen Leitlinie [660] betont. Die individuellen Bedürfnisse der Patienten stehen im Vordergrund. Vorrangig ist eine effektive symptomorientierte Behandlung, insbesondere auch eine effiziente Schmerzreduktion. Die Kerndokumentation für Palliativstationen 2004 zeigt, dass über 70 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bei Aufnahme an mittleren oder starken Schmerzen litten.

#### Zu Empfehlung 6.56

Die Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf einem Expertenkonsens. Der Patient und die Angehörigen sollen die Zeit der Palliativtherapie nach ihren Präferenzen gestalten können und dazu entsprechend ihren Wünschen umfassend beraten und aufgeklärt werden, das entspricht den Empfehlungen der NICE-Leitlinie [97] und der ACP-Leitlinie [787]. Dabei sollen bestimmte mögliche Ereignisse und der Umgang

damit antizipiert und besprochen werden. Dies betrifft zum Beispiel die Beendigung von medikamentösen Therapien bei Verschlechterung des Allgemeinzustands, die Durchführung von Reanimationsmaßnahmen, die mögliche Überweisung in eine Klinik oder ein Hospiz oder die Entscheidung für eine ambulante Pflege. Dabei sollte die Möglichkeit gegeben sein, bei veränderter klinischer Situation die getroffenen Absprachen zu revidieren. Auch alternative Behandlungskonzepte sind nach Möglichkeit zu thematisieren, diese Empfehlung wurde aus der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [815] übernommen.

#### **Zu Empfehlung 6.57**

In der NICE-Leitlinie [97] wird ausgeführt, dass für die Evaluierung von Vorgaben zur Palliativtherapie keine vergleichenden Studien existieren. Die Notwendigkeit eines interdisziplinären Vorgehens wird in den vorliegenden Fallserien jedoch thematisiert. Auch in der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom [815] wird eine interdisziplinäre Behandlungsstrategie gefordert. Dies schließt eine gute Kommunikation zwischen ambulantem und stationärem Team mit ein. Den Patienten sollten spezifische Ansprechpartner für die Schmerztherapie und für die psychosoziale Unterstützung zur Verfügung stehen.

#### **Zu Empfehlung 6.58**

Sowohl in den Therapieempfehlungen zum Tumorschmerz [813] als auch in der hausärztlichen Leitlinie der Leitliniengruppe Hessen zur Palliativversorgung [814] wird empfohlen, die Schmerztherapie mit Analgetika nach dem Stufenschema der WHO auszurichten.

Grundlage der Therapie ist eine sorgfältige Diagnostik, dabei sind immer auch nicht tumorbedingte Schmerzursachen mit zu bedenken. Das Ausmaß einer bildgebenden Diagnostik sollte sich nach dem Krankheitsstadium und dem Allgemeinzustand des Patienten richten. Die Schmerzanamnese umfasst neben körperlichen auch soziale und psychische Aspekte. Reversible Schmerzursachen sollten behoben werden siehe auch Kapitel 6.6 „Therapie der tumorbedingten Harnstauung“ und Kapitel 6.5 „Therapie von Knochenmetastasen“.

Das WHO-Schema zur Schmerztherapie weist drei Stufen auf:

##### **Stufe I**

ein Nichtopioid-Analgetikum, z. B. Paracetamol oder NSAR (Ibuprofen, Diclofenac), Koanalgetika und/oder Adjuvantien.

##### **Stufe II**

ein schwach wirkendes Opioid (nicht unter BtMVV), z. B. Tramadol oder Tilidin/Naloxon ± Nichtopioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien.

##### **Stufe III**

ein stark wirkendes Opioid (BtMVV), z. B. Morphin, ± Nichtopioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien.

Zusätzlich zu diesem Stufenschema empfiehlt die WHO eine nichtinvasive, wenn möglich orale Therapie. Diese Therapie soll individuell auf den Patienten abgestimmt und nach einem festen Zeitplan gegeben werden [813].

Bezüglich weiterer Informationen wird auf die beiden Therapieempfehlungen zum Tumorschmerz und die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen [813; 814].

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

#### **Zu Empfehlung 6.59**

Die fortschreitende Tumorerkrankung bringt körperliche und ggf. psychische Schwäche sowie möglicherweise auch ein Erschöpfungssyndrom (Fatigue) mit sich. Zum Umgang mit diesen Einschränkungen infolge des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums sollen Gespräche mit den Patienten und deren Angehörigen geführt werden, die Möglichkeiten und Grenzen therapeutischer Interventionen aufzeigen und darüber hinaus auf die angemessene Alltagsgestaltung fokussieren. Reversible Ursachen körperlicher oder psychischer Beschwerden sollen diagnostiziert und angemessen behandelt werden [814].

Weitere Symptome der fortschreitenden Tumorerkrankung können ebenfalls körperlicher oder psychischer Natur sein. Art und Umfang der Beschwerden sind regelmäßig zu untersuchen und zu erfragen. Für die, der jeweilige Situation angemessene, Therapie wird auf die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen [814].

## 7. Rehabilitation und Nachsorge

### 7.1. Rehabilitation nach kurativer Therapie

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

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

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

7.4	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die postoperative Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie soll mit Hilfe multimodaler Konzepte therapiert werden. Im Mittelpunkt des Kontinenztrainings bei Belastungsinkontinenz soll die Physiotherapie stehen. Andere Formen der Inkontinenz sollen evaluiert und ggf. entsprechend behandelt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [816; 817]	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

7.5	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>O</b>	a. Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können Phosphodiesterasehemmer, Vakuumerektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) eingesetzt werden.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Als supportive Maßnahme zur Behebung der erektilen Dysfunktion sollte zunächst ein PDE-5-Inhibitor eingesetzt werden. Bei Ineffektivität der PDE-5-Inhibitor-Therapie sollten intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) oder Vakuumerektionshilfesysteme unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz erwogen werden.	
<b>Statement</b>	c. Eine Überlegenheit der allabendlichen PDE-5-Inhibitoren gegenüber der bedarfsweisen Einnahme bei bilateral nerverhaltend operierten Patienten ist nicht nachgewiesen.	
Level of Evidence a+b) <b>4</b> c) <b>1-3</b>	a. Expertenkonsens auf der Grundlage von: [818] b. Expertenkonsens auf der Grundlage von: [818] c. Literatur: [97; 818-821]	
	Gesamtabstimmung: alle 100 %	

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

### Hintergrundinformationen

*K.-P. Jünemann, J. Ebermayer, S. Kaufmann, U. Otto, L. Weißbach*

### **Zu Empfehlungen 7.1 und 7.2**

Im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) wird das Recht auf Rehabilitationsleistungen gesetzlich geregelt. Es besteht ein gesetzlicher Anspruch auf Leistungen zur Teilhabe (§ 4) mit dem Ziel, bestehende oder drohende Behinderung, Einschränkung der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, Verschlimmerung zu verhüten, Folgen zu mildern, andere Sozialleistungen zu vermeiden/zu mindern, die Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft zu sichern oder zu erleichtern, die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern und eine möglichst selbstständige und selbstbestimmte Lebensführung zu ermöglichen.

Die Effektivität eines differenzierten multimodalen Therapiekonzepts ist für die stationäre fachspezifische uroonkologische Rehabilitation durch eine prospektive Studie belegt. Insgesamt werden sämtliche Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit, sämtliche psychosozialen Skalen des Lebensqualitätsmessinstruments QLQ-C30 der EORTC, sämtliche Inkontinenzparameter und die Beeinträchtigung durch die erektile Dysfunktion durch eine stationäre Anschlussheilbehandlung signifikant gebessert [822]. Mit ambulanten Konzepten wurde diese Wirksamkeit bislang nicht nachgewiesen. Daher sollte eine Rehabilitationsmaßnahme grundsätzlich stationär erfolgen.

### **Zu Empfehlung 7.3**

Der Arbeitskreis Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen der Akademie der Deutschen Urologen hat notwendige strukturelle Voraussetzungen (personelle, räumliche und technische Ausstattung) und Merkmale der Prozessqualität zur Durchführung urologischer Rehabilitationsmaßnahmen formuliert, um die Ergebnisqualität zu sichern [823]. Urologische Fachkompetenz ist erforderlich hinsichtlich therapeutischer Optionen und Nachbehandlungskonzepte, da postinterventionelle Funktionsstörungen und behandlungsspezifische Komplikationen einer unmittelbaren fachärztlichen Behandlung bedürfen. Da die Primärinformationen zur Krebserkrankung und den therapeutischen Optionen häufig noch im Stadium des „akuten Schocks“ erfolgen, werden sie oft nur partiell aufgenommen. In der stationären Rehabilitation haben Vorträge, Gesprächskreise, Einzelgespräche mit Ärzten, Psychologen und Sozialarbeitern auch die Aufgabe einer Nacharbeitung und Verarbeitung der Informationen im Sinne einer Konsolidierung, Einordnung, Bewertung, Erlebnisverarbeitung und Perspektivengewinnung. Gesundheitserzieherische und psychoedukative Gesichtspunkte werden nicht mit dem „erhobenen Zeigefinger“, sondern als attraktive Option, wieder selbst handelndes Subjekt zu werden, integriert. Im Rahmen der Ermutigung zur Partizipation können auch Kontakte zu Selbsthilfegruppen vermittelt werden, mit denen vielfach eine gute Zusammenarbeit besteht. Der Informationsbedarf der Rehabilitanden im AHB-Verfahren nach radikaler Prostatektomie wird auf einer Goal Attainment Scale (von 0 = kein Informationsbedarf bis 6 = sehr starker Informationsbedarf) durch die konzertierten Maßnahmen innerhalb von drei- bis vier Wochen von 3,03 auf 0,10 signifikant gesenkt [822].

### **Zu Empfehlung 7.4**

Die postoperative Harninkontinenz mindert zunächst entscheidend die Lebensqualität der Patienten. Grundlage des Rehabilitationprozesses ist eine funktionale und psychosoziale Diagnostik, um eine zuverlässige reproduzierbare Quantifizierung der Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen der Partizipation subjektiv und objektiv

zu erreichen. Rehabilitationsspezifische Fragestellungen müssen dabei berücksichtigt werden: Inwieweit resultieren Fähigkeitsstörungen im Alltagsleben und im Beruf, welche Auswirkungen auf das Leistungsvermögen ergeben sich? [824]. Ein sinnvolles Therapiekonzept zur Beseitigung der postoperativen Harninkontinenz integriert den aktuellen Wissensstand zu Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des unteren Harntrakts des Mannes [825; 826]. Das spezielle physiotherapeutische Kontinenztraining sollte in Gruppen- und Einzelübungen erfolgen und dabei Komorbiditäten und Schmerzzustände berücksichtigen. Bei höhergradiger postoperativer Inkontinenz zeigt eine blasenfunktionsstabilisierende Medikation zusätzlich zum Kontinenztraining signifikante Vorteile [827]. Bevorzugt bei drittgradiger Harninkontinenz erfolgt zusätzlich eine Elektrostimulationstherapie [828]. Bei unzureichender Besserung der Harninkontinenz kommt das endoskopische Video-Biofeedback-Sphinktertraining zum Einsatz, um ein optimales Training zu gewährleisten [829]. In einer randomisierten dreiarmligen prospektiven Studie bei drittgradig inkontinenten Patienten konnte die signifikante Wirksamkeit der Elektrostimulation in Ergänzung zum Kontinenztraining in Abhängigkeit von der tatsächlichen Gerätenutzung beeindruckend bestätigt werden, wobei eine perineale Stimulation mit Oberflächenelektroden signifikante Vorteile gegenüber einer rektal applizierten Sonde aufwies [830]. Die Effektivität eines differenzierten multimodalen Therapiekonzepts ist für die stationäre fachspezifische uroonkologische Rehabilitation belegt. Insgesamt werden durch das multimodale Kontinenztraining im Rahmen einer stationären Rehabilitation sämtliche Inkontinenzparameter signifikant gebessert [822]. Für ambulante Maßnahmen ist diese Wirksamkeit bislang nicht dokumentiert. Daher sollte eine Rehabilitationsmaßnahme grundsätzlich stationär erfolgen.

#### **Zu Empfehlung 7.5**

Während einer stationären fachspezifischen urologischen Rehabilitation besteht ein hoher Beratungs- und Behandlungsbedarf bei erektiler Dysfunktion, unabhängig von Alter und verschiedenen Morbiditätsfaktoren. In einer Studie von Otto und Dombo nahmen nahezu alle Patienten (95 %) eine Erstberatung in Form eines Fachvortrags in Anspruch.

Eine individuelle sexualmedizinische Beratung erfolgte bei 68 % der Patienten, wobei davon 71 % ein Hilfsmittel testeten. Wiederum 69 % dieser Patienten erzielten eine erfolgreiche Rehabilitation bezüglich ihrer erektilen Dysfunktion [822].

Ein Jahr postoperativ, nach zunehmender Wiederherstellung der Kontinenz und Lebensqualität, stellt die erektile Dysfunktion das primäre, die Lebensqualität mindernde Problem dar, vor allem im Hinblick auf das eigene Selbstverständnis und die partnerschaftliche Beziehung. Dabei besteht eine Diskrepanz in der Einschätzung der Versorgung von Patienten mit erektiler Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie in Deutschland durch den Urologen versus Patientenbefragung. Die Patienten sehen hier mehr Aufklärungs- und Therapiebedarf [831; 832].

Seit Einführung der anatomischen radikalen nervschonenden Prostatektomie konnte ein entscheidender Umbruch in der heutigen radikalen Operationstechnik eingeleitet werden. Mit diesem Operationsverfahren konnte die Inzidenz einer therapiebedingten Impotenz in spezialisierten Zentren von zuvor nahezu 100 % auf ca. 19- bis 40 % gesenkt werden. Durch die Einführung der selektiven PDE-5-Inhibitoren konnte ein Paradigmenwechsel in der Behandlung der erektilen Dysfunktion verzeichnet werden.

Bei beidseitigem Erhalt der kavernen Nervenbündel konnten 56 % der präoperativ potenten Männer ohne Hilfsmittel Geschlechtsverkehr durchführen. Addiert man die

Männer, die positiv auf Phosphodiesterase-5-Inhibitoren ansprechen, werden in bis zu 90 % Erfolge erzielt [636; 833-837].

Untersuchungen von Otto und Mitarbeitern zeigten bei 53 % der Patienten einen Therapiewunsch. Bei der Therapie bevorzugten 11 % die Vakuumerektionshilfe, 21 % die Schwellkörperautoinjektionstherapie und 74 % die Therapie mit einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor. Ein unzureichender Effekt wurde bei 36 % der Patienten dokumentiert, ein guter Effekt bei 54 % des eigenen Patientengutes [822].

Die Entscheidung darüber, welches Hilfsmittel eingesetzt wird, ist individuell und auch von internistischen Begleiterkrankungen (KHK, Hypertonie und KHK) und deren medikamentöser Therapie abhängig, was eine enge Interdisziplinarität in der Rehabilitation einfordert.

Entscheidend ist nicht nur die praktische Erprobung des Verfahrens unter urologischer Aufsicht während der stationären Rehabilitation. Präferenz besteht für die medikamentöse Therapie zur Wiedergewinnung der erektilen Funktion und den zwischenzeitlichen Erhalt der Schwellkörperelastizität [822]. Frühere Studien favorisierten eine niedrige, allabendliche Dosis eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors zur Rehabilitation der erektilen Dysfunktion [838; 839]. Nach jüngster Studienlage scheint die bedarfsweise Einnahme des Phosphodiesterase-5-Inhibitors Vardenafil in der Effektivität zumindest gleichwertig zu sein [819; 820].

Entscheidend für die Wahl des individuell am besten geeigneten Behandlungsverfahrens ist neben der umfassenden Information über die bestehende Behandlungsoption die Möglichkeit, dieses Verfahren bis zu einem sicheren Beherrschen praktisch erproben zu können, um die in der Langzeitbeobachtung deutlich auftretende psychische Belastungsreaktion zu verhindern [822; 840].

#### **Zu Empfehlung 7.6**

Die psychosoziale Versorgung von Karzinompatienten (und deren Angehörigen) wird als wichtiger Bestandteil einer umfassenden onkologischen Behandlung erachtet. Neben der Überlebenszeit stellt die Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität von Patienten, die zum Teil krankheits- und behandlungsbedingt schwerwiegende Einschränkungen verarbeiten müssen, einen Schwerpunkt onkologischer Behandlung dar [841; 842].

Beeinträchtigungen betreffen vor allem folgende Bereiche: körperliche Probleme (Symptome, Schmerzen, Verlust der körperlichen Integrität), Funktionsstörungen (Einschränkung der Leistungsfähigkeit, Infragestellung sozialer Rollen), Emotionales Wohlbefinden, Sexualität/Intimität, Soziale Partizipation [843; 844].

Art und Ausmaß der individuellen Belastung sind dabei nicht nur von Krankheitsfaktoren abhängig, sondern auch von Person- und Umgebungsfaktoren wie individuellen Ressourcen, Krankheitsverarbeitungsstrategien und von dem Ausmaß an sozialer Unterstützung [845].

Wesentlich ist die frühzeitige Diagnostik von aus Krankheit und Therapie resultierender oder gleichzeitig auftretender psychischer Störungen und deren Behandlung [846].

Besonders kritische Phasen im Krankheitsverlauf sind unter anderem die Beendigung der Primärbehandlung und die darauf folgende Zeit des Wartens auf einen langfristigen Therapieerfolg [847]. In dieser Zeit bietet die Rehabilitation Unterstützung für Prostatakarzinompatienten.

Angst, vor allem Progredienzangst, Depressivität und Anpassungsstörungen sind häufige psychische Begleitsymptome einer Krebserkrankung. Dabei ist die subjektive psychische Belastung durchaus unabhängig vom objektiven Befund [848].

Das frühzeitige Erkennen psychischer Störungen in der onkologischen Versorgung und die Bereitstellung eines breitgefächerten und niedrighwelligen psychosozialen Unterstützungsangebots ist von besonderer Bedeutung, weil co-morbide psychische Störungen bei Krebspatienten nicht nur deren Behandlung erschweren, sondern sich auch nachteilig auf die Compliance auswirken und zu schlechteren medizinischen Behandlungsergebnissen führen [849]. Ein solches Angebot kann während der Rehabilitation ermöglicht werden [850] und stellt möglicherweise aufgrund der Heimatferne und der dadurch geringer erlebten Kontrolle innerhalb des sozialen Umfeldes eine niederschwellige, die männliche Rolle weniger bedrohende und daher leichter zu akzeptierende soziale Unterstützung für betroffene Patienten dar. Für Prostatakarzinompatienten kann eine solche psychosoziale Unterstützung, die mit einer sexualtherapeutischen Beratung verknüpft ist, eine wesentliche Hilfe zur Krankheitsverarbeitung darstellen [851; 852].

Eine Metaanalyse psychoonkologischer Studien zeigt, dass psychoonkologische Interventionen psychische Belastungen reduzieren und positive Effekte u. a. auf Angst, Depressionen, Hilflosigkeit, Schmerzen, berufliche Beeinträchtigung, körperliche und soziale Aktivitäten sowie die Lebensqualität haben (siehe [846]). Darüber hinaus weist eine Studie von Küchler et al. ein Vorteil bei der Überlebenszeit von Karzinompatienten durch ein psychotherapeutisches Unterstützungsprogramm während ihrer Akutbehandlung nach [853].

Die stationäre Rehabilitation ermöglicht für Prostatakarzinompatienten eine frühzeitige Bereitstellung psychoonkologischer Unterstützung, die im ambulanten Bereich wohnortnah aufgrund fehlender Kapazität und langer Wartezeiten nur selten gewährleistet ist [854].

## 7.2. Nachsorge und Verlaufskontrollen

### 7.2.1. Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie

7.7	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Asymptomatische Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie sollen innerhalb von 12 Wochen nach Ende der Therapie eine Nachsorgeuntersuchung erhalten.	
Empfehlungsgrad <b>B</b>	b. Bei asymptomatischen Patienten sollten die Untersuchungen innerhalb der ersten 2 Jahre vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und vom 5. Jahr an in jährlichen Intervallen wiederholt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97; 147; 660]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.8	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97; 147; 660]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

7.9	Statement	2009
Level of Evidence <b>4</b>	Bei Patienten ohne biochemisches Rezidiv ist die DRU in der Nachsorge des PCa nicht routinemäßig indiziert.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97; 147]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

7.10	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bildgebende Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/oder Symptome bestehen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [660]	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

### Hintergrundinformationen

*F. Sedlmayer, W. Alberti, C. Börgermann, M. Graefen, O. Hakenberg*

#### Zu Empfehlung 7.7

Die Nachsorge ist integraler Bestandteil ärztlicher Fürsorge im Rahmen der Therapie: Deckung von Gesprächsbedarf des Patienten, Aufklärung und Führung des Patienten auf der einen Seite, auf der anderen Entdeckung eines Rezidives in behandelbarem Stadium.

Dabei hat der PSA-Wert für das Therapiemonitoring eine hervorragende Bedeutung. Nach lokaler Therapie sollte ein Basiswert innerhalb von sechs und zwölf Wochen ermittelt werden, um weitere therapeutische Konsequenzen z. B. aus einem fehlenden PSA-Abfall nach radikaler Prostatektomie zu ziehen.

#### Zu Empfehlung 7.8

Die Diagnostik eines Rezidivs erfolgt primär durch den Nachweis eines PSA-Anstiegs, d. h. biochemisch. Ein PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie oder kurativ intendierter Radiotherapie kann entweder durch ein Lokalrezidiv oder durch Metastasen bedingt sein. Die Lokalisation des Rezidivs ist nur dann von entscheidender Bedeutung, wenn eine lokale Rezidivtherapie für den Patienten in Frage kommt. Scheidet diese wegen eines hohen Komplikationsrisikos, gravierenden Begleiterkrankungen oder der Ablehnung des Patienten zu dieser Maßnahme aus, ist wegen der fehlenden Konsequenz keine Diagnostik notwendig. Im weiteren Krankheitsverlauf sollten Untersuchungen symptomorientiert erfolgen.

#### Zu Empfehlung 7.9

Eine DRU hat einen Stellenwert in der Entdeckung und im Staging des Prostatakarzinoms. Dagegen ist die Methode in der Nachsorge nach radikaler Prostatektomie und radikaler Radiotherapie (perkutan und/oder Brachytherapie) überflüssig, da ein Rezidiv durch PSA-Anstieg weitaus früher und zuverlässiger angezeigt wird als durch die DRU. Deshalb sollen regelmäßige PSA-Kontrollen durchgeführt werden, um Rezidive auszuschließen. Regelmäßige DRU sollten auf Patienten mit Tumoren beschränkt werden, die kein PSA sezernieren [855].

#### Zu Empfehlung 7.10

Bei einem biochemischen Rezidiv können verschiedene bildgebende Verfahren mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zur Sicherung eines Lokalrezidivs eingesetzt werden. Konventionelle Verfahren wie CT und TRUS sind nur selten in der

Lage mit ausreichender diagnostischer Genauigkeit Rezidive zu lokalisieren. Aussagekräftiger ist die MRT (insbesondere mit endorektaler Spule), ergänzt durch die Magnetresonanztomographie, da diese die extrakapsuläre Tumorausbreitung und Samenblaseninfiltration exzellent darstellen kann. Sie scheint deshalb die Methode der Wahl in der Diagnostik des Rezidivs zu sein [172]. Zur Planung einer Salvagetherapie ist nach verschiedenen Publikationen die dynamische kontrastmittelgestützte MRT im Vergleich zur T2-Gewichtung besser in der Detektion und Lokalisation des Rezidivs in der peripheren Zone nach perkutaner Bestrahlung [856].

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

## 7.2.2. Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom

7.11	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern. Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen.	
Level of Evidence <b>3, 4</b>	Literatur: [857-859] Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

### Hintergrundinformation

*R. Ackermann, H. M. Behre, M. Nieschlag, J.-P. Volkmer, U. Wetterauer*

### Zur Empfehlung 7.11

Die Symptome des Testosteronmangels sind im Rahmen der verschiedenen Erkrankungen des Formenkreises des Hypogonadismus wohl bekannt. Urologen kennen auch die Effekte des Testosteronmangels als iatrogene Erkrankung im Rahmen der Androgenentzugstherapie zur Behandlung des PCa. So wurde festgestellt, dass die im Rahmen einer Therapie mit GnRH-Agonisten erreichten Testosteronwerte im Kastrationsbereich zu schwerer Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko [860], zu einer erhöhten Inzidenz von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen [861] und zu einer erhöhten Mortalität durch Herzinfarkte [862] führt. In einer Übersichtsarbeit kommen Pinthus et al. (2006) [863] zu folgendem Schluss: „Cardiovascular disease is the most common cause of death in men with prostate carcinoma, more often than the malignancy itself“. Epidemiologische Untersuchungen an Patienten mit Klinefeltersyndrom, die ab Beginn der dritten Lebensdekade meist einen Testosteronmangel aufweisen, zeigen eine erhöhte generelle Morbidität und Mortalität dieser Männer gegenüber der Normalbevölkerung [43; 44].

Diese objektivierbaren Befunde und der Leidensdruck der vielen unter dem Testosteronmangel leidenden Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms behandelt werden, werfen die Frage auf, ob PCa-Patienten nach erfolgreicher Therapie des Karzinoms mit kurativer Intention mit Testosteron substituiert werden können.

Vor diesem Hintergrund haben Therapeuten in Einzelfällen nach erfolgreicher Therapie eines PCa (z. B. durch Kastration) und einem angemessenen rezidivfreien Intervall mit einer Behandlung mit Testosteron begonnen. Es liegen dazu drei publizierte Fallserien vor: Kaufman und Graydon (2004) [859] berichten über sieben hypogonadale Patienten nach kurativer radikaler Prostatektomie, bei denen es unter Testosterontherapie nicht zu einem Rezidiv des PCa kam. Agarwal und Oefelein (2005) [858] beschreiben zehn weitere derartige Patienten und Sarosdy (2007) [857] berichtet von 31 PCa-Patienten, die 4,5 (0,5-8,5) Jahre nach Brachytherapie ohne Rückfall mit Testosteron behandelt wurden. Es wird nicht mitgeteilt, für wie lange die Testosteronsubstitution angewandt wurde. Die beschriebenen Fallserien können jedoch sowohl wegen ihrer Fallzahl als auch aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht die Evidenz liefern, dass eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie unschädlich sei.

Die Autoren dieser Leitlinie sehen die Notwendigkeit für eine Stellungnahme zur Testosteronsubstitution bei klinisch schwer symptomatischen Patienten mit nachgewiesenem Testosteronmangel nach kurativer Therapie eines Prostatakarzinoms. Da die Testosteronsubstitution für diese Patienten eine Reduktion von Symptomen und Risiken des Testosteronmangels und auch eine erhebliche Steigerung der Lebensqualität ermöglichen kann, sollte ihr Einsatz bei diesem Patientenkollektiv nicht kategorisch ausgeschlossen werden. Aufgrund der unzureichenden Evidenz bezüglich des Auftretens von Rezidiven unter der Therapie sowie bei fehlender Zulassung von Testosteron bei Patienten mit einem PCa soll jedoch auf eine ausführliche Aufklärung und eine engmaschige Überwachung besonders geachtet werden.

### 7.2.3. Follow-up unter hormonablativer Therapie

7.12	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Im Rahmen drei- bis sechsmonatiger Kontrolluntersuchungen unter hormonablativer Therapie sollten eine Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Werts eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [660]	
	Gesamtabstimmung: 90 %	

7.13	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Über zusätzliche Labordiagnostik (z. B. Hämoglobin-, AP-Bestimmung) sollte individuell und in Abhängigkeit von der klinischen Situation und Symptomatik entschieden werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [147]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

7.14	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Über Bildgebung zur Verlaufskontrolle soll in Abhängigkeit von Symptomatik und möglichen therapeutischen Konsequenzen entschieden werden. Bei fehlender Symptomatik ist eine bildgebende Diagnostik nicht erforderlich.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [147]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

### Hintergrundinformationen

*M. Graefen, W. Alberti, C. Börgermann, O. Hakenberg, F. Sedlmayer*

#### Zu Empfehlung 7.12 und 7.13

Um ein Ansprechen der Hormondeprivation zu beurteilen ist eine regelmäßige Kontrolle erforderlich. Die Anamnese und Untersuchung dienen sowohl der Evaluation des klinischen Befundes als auch der Diagnose möglicher Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie (zu UAW der hormonablativen Therapie und deren Therapie (siehe Tabelle 3 in Kapitel 6.7 „Supportiv- und Palliativtherapie“). Nebenwirkungen können so früh erkannt und therapiert werden.

Ein dreimonatiges Untersuchungsintervall hat sich bewährt, dieses kann individuell auch verändert werden. Für die weitere Verlaufsbeobachtung ist die Bestimmung des PSA-Nadirs von Bedeutung [147; 660].

Wichtig sind in jedem Fall die Erhebung der aktuellen Anamnese zur Feststellung neuer oder von Veränderungen bestehender Symptome (z. B. Knochenschmerzen). Darüber hinaus ist die Erhebung des körperlichen Status (z. B. Hautkolorit, Gewichtsveränderungen) notwendig.

Die digital-rektale Untersuchung ist bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom unter Umständen sinnvoll. Ansonsten ist eine digital-rektale Untersuchung bei Patienten unter hormonablativer Therapie nicht immer notwendig, sondern symptomorientiert vorzunehmen. In jedem Fall erforderlich ist die Kontrolle des PSA-Wertes, um das Ansprechen auf die hormonablative Therapie und die weitere Wirksamkeit dieser Maßnahme zu kontrollieren. Ergänzend kann eine Bestimmung des Serumtestosteronwertes bei Nichtansprechen notwendig sein.

Bei stabiler Erkrankung nach verifizierter wirksamer Einleitung der hormonablativen Therapie kann besonders in der Frühphase dieser Erkrankungsphase die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen auch reduziert werden, sollte aber mindestens zweimal jährlich erfolgen. Andere routinemäßig in der Nachsorge durchgeführten Laboruntersuchungen haben keinen gesicherten diagnostischen oder therapeutisch relevanten Effekt [147; 864].

In der Nachsorge unter hormonablativer Therapie sollte im Falle eines nicht zufriedenstellenden Ansprechens des PSA-Werts der Testosteronspiegel bestimmt werden, um das Erreichen eines Kastrationsspiegels zu überprüfen.

Bei palliativer Anwendung einer systemischen Therapie können zusätzliche Laborparameter Aufschluss geben über:

- Anämie (Hämoglobinbestimmung);
- Knochenmarksreserve, v. a. im Falle einer Hormonresistenz (Thrombo- und Leukozyten);
- Nierenfunktionsstörung (Kreatinin und Harnstoff);
- Hypercalciämie (Serumkalzium), v. a. bei Vorliegen von Knochenmetastasen.

#### **Zu Empfehlung 7.14**

Die Anwendung von Bildgebung (wie Knochenszintigraphie, CT, MRT, Röntgen) soll nicht routinemäßig erfolgen. Den Patienten sollen nicht erforderliche Untersuchungen erspart bleiben. Die Indikation zur Anwendung von Bildgebung soll gezielt mit einer konkreten Fragestellung vorgenommen werden und nur dann zur Anwendung kommen, wenn therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind. Die Anwendung von Bildgebung für eine reine Verlaufskontrolle ist in diesem Krankheitsstadium nicht sinnvoll. Indikationen zur Bildgebung sind Änderungen des klinischen Zustandes (Symptomzunahme, Änderung des Allgemeinzustandes) und/oder neu aufgetretene Symptome, die unter Umständen weitere Behandlungen erfordern können (z. B. starke, lokalisierte Knochenschmerzen).

## 8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität

### 8.1. Aufklärung und Beratung

8.1	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Dem Patienten soll angeboten werden, seine Partnerin/seinen Partner an Aufklärungs- und Beratungsgesprächen teilhaben zu lassen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97; 865-868]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

8.2	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im ärztlichen Gespräch soll der Patient über alle in dieser Leitlinie beschriebenen relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf sein körperliches Erscheinungsbild, sein Sexualeben (Impotenz), seine Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des männlichen Selbstverständnisses (Selbstbild) eingegangen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97; 865; 869-872]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

8.3	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste des Patienten eruiert und berücksichtigt werden. Wenn ein Patient dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [97; 865; 869-872]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

8.4	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der Patient soll auf die evidenzbasierten Patientenleitlinien zum Prostatakarzinom hingewiesen werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97; 865; 870; 871; 873]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

1

8.5	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der Patient soll durch ebenso qualifizierte wie allgemeinverständliche Informationen zur Therapieentscheidung befähigt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

## 2 8.2. Psychosoziale Unterstützung

8.6	Statement	2009
Level of Evidence <b>4</b>	Standardisierte Fragebögen ermöglichen die Erfassung und Quantifizierung der Lebensqualität. Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Probleme von Prostatakarzinompatienten ist insbesondere das modulare Messverfahren der EORTC geeignet, bestehend aus dem Kernfragebogen QLQ-C30 und dem Prostatamodul QLQ-PR25. Beide Bögen liegen in deutscher Sprache vor und haben einen standardisierten Entwicklungs- und Validierungsprozess durchlaufen.	
	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [97; 867; 869; 874-876]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

3

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

8.8	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Der Patient soll auf die Möglichkeit hingewiesen werden, sich mit einer Selbsthilfegruppe in Verbindung zu setzen. Die Internetseite des Bundesverbandes Prostatakrebs-Selbsthilfe <a href="http://www.prostatakrebs-bps.de">http://www.prostatakrebs-bps.de</a> enthält die Adressen aller bundesdeutschen Prostata-Selbsthilfegruppen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [871; 877]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

### Hintergrundinformationen

C. Doehn, P. Enders, H.-J. Fiebrandt, D. Jocham, M. Koller, V. Rohde, J.-P. Zacharias

### Zusammenfassung der Evidenzlage

Die Publikationen zum Thema haben vorwiegend deskriptiven bzw. qualitativen Charakter im Sinne von Beobachtungsstudien, Umfragen oder Interviews. Darin werden die aktuelle Situation dokumentiert oder Patienten- und Arztpräferenzen und -standpunkte dargelegt. Auf diesen qualitativen Aussagen basieren die folgenden Empfehlungsvorschläge. Da es sich beim recherchierten Studienmaterial nicht um eigentliche Interventionsstudien mit Darstellung eines kausalen Zusammenhangs handelt, wurden die Studien nicht nach dem SIGN-Schema bewertet und nicht in Evidenztabellen dargestellt. Ihr Inhalt bzw. die Hauptaussagen werden in den Hintergrundtexten beschrieben. Die folgenden Empfehlungsvorschläge beruhen z. T. auf logischen Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Studien und z. T. auf Empfehlungen zum Thema „Communication, Counseling, Support“ aus der NICE-Leitlinie [97] und der niederländischen Leitlinie [147]. Die Empfehlungen betreffen in erster Linie Patienten in nichtmetastasierten Stadien. Spezielle Aspekte der Kommunikation und psychosozialen Unterstützung bei metastasierter Erkrankung und palliativer Situation werden in dem separaten Kapitel 6.7 „Supportiv- und Palliativtherapie“ behandelt.

### Zu Empfehlung 8.1

Letztlich entscheidet der Patient selbst darüber, ob und welche Informationen über den persönlichen Gesundheitszustand an Dritte weiter gegeben werden sollen. Aufgrund der Tatsache, dass die Mehrzahl der Therapieoptionen zu einer Einschränkung von sexueller Aktivität und auch zu einer Veränderung des körperlichen Erscheinungsbildes führen kann, haben Diagnose und Therapie eines PCa Konsequenzen für die Partnerschaft. Zudem ist bekannt, dass Partnerinnen/Partner von PCa-Patienten ebenfalls ein starkes Informationsbedürfnis haben [865] und z. T. stärker unter der Diagnose leiden als die Patienten selbst [97; 868]. Partner kennen die Probleme und mögliche Verarbeitungsmechanismen der Patienten gut [866] und treiben z. T. den physischen und psychischen Problemlösungsprozess aktiver voran als die Betroffenen selbst [867]. Hinzu kommt die allgemeine Tatsache, dass der Schock der Diagnose und die Vielzahl von neuen Eindrücken eine Informationsaufnahme beim Patienten behindert und ein anwesender Partner dies möglicherweise kompensieren kann.

### Zu Empfehlungen 8.2 bis 8.5

Die Aufklärung gehört zu den Basisprinzipien der *Good-Clinical-Practice-Grundsätze*. Patienten mit Prostatakarzinom haben ein ausgeprägtes Informationsbedürfnis und versuchen aktiv Informationen über ihre Erkrankung und mögliche Therapieoptionen

zu sammeln [865]. Die Informationsbedürfnisse variieren dabei sehr stark von Patient zu Patient [869; 870], so dass eine den Bedürfnissen angepasste Information angestrebt werden sollte.

Die Vermittlung von Behandlungsnutzen und -risiken durch den Arzt soll den Patienten bei der Entscheidungsfindung unterstützen. Als Nutzen und Risiken sollen dabei vorrangig die Auswirkungen einer Maßnahme auf Lebenszeit und Lebensqualität des Patienten beschrieben werden (Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte). Die Darstellung von Wahrscheinlichkeiten sollte in absoluten Zahlen erfolgen: „Jeder zehnte Patient“ oder „zehn von hundert Patienten“ statt 10 %. Die Bezugsgrößen sollten klar genannt werden. Die Anzahl der Patienten, die behandelt werden muss, damit ein Patient von der Behandlung profitiert (number needed to treat = NNT) ist eine patientenverständliche Darstellung, das relative Risiko und die relative Risikoreduktion sind hingegen schwer nachvollziehbar und sollten vermieden werden.

Nach Untersuchungen von Crawford und Mitarbeitern sind für PCa-Patienten Informationen über die Erhaltung der Lebensqualität (45 %), Lebensverlängerung (29 %) und Krankheitsverlangsamung (13 %) die wichtigsten Aufklärungsinhalte [871].

Weitere wichtige Informationen für Männer mit Prostatakarzinom können sein:

- basale anatomische und pathologische Fakten, die es den Patienten und ihren Angehörigen ermöglichen, das Krankheitsbild und dessen klinische Implikationen zu verstehen;
- Ziele, Risiken und mögliche Konsequenzen diagnostischer Maßnahmen;
- mögliche Krankheitsfolgen und Progressionsrisiko;
- Therapieoptionen inklusive Angaben zu Effekt auf Überleben und Symptome, Nutzen und Risiken, Kurz- und Langzeittoxizität, Unsicherheiten in der Datenlage;
- Argumente für und wider eine sofortige oder verzögerte lokale Therapie;
- Auswirkungen der Therapie auf Lebensqualität und Partnerschaft;
- Begründung für Therapieoptionen, die nicht in Frage kommen;
- Informationen über Ansprechpartner in Urologie, Onkologie, Strahlentherapie, Palliativtherapie u. a.;
- weitere Informationsquellen, Möglichkeiten zur Selbsthilfe und Unterstützungsangebote.

(aus [97])

Untersuchungen zeigen, dass die behandelnden Ärzte häufig die funktionellen Einschränkungen und Symptomausprägungen anders einschätzen als ihre Patienten [872]. Das individuelle Patientenfeedback ist für das Gelingen der Aufklärung entscheidend [870].

### **Zu Empfehlung 8.3**

Individualisierte Aufklärungen, die sich am Informationsbedürfnis und den Präferenzen des einzelnen Patienten orientieren, erlauben den Patienten einen aktiveren Part im therapeutischen Entscheidungsprozess und vermindern so den psychologischen Distress [873]. Zu diesen Ergebnissen kam eine Studie von Davison et al. 2003 [873], in der Patienten die Gelegenheit hatten ihr Informationsbedürfnis und ihre Präferenzen computergesteuert zu ermitteln und zum Aufklärungsgespräch mitzubringen. Untersuchungen von Fischer und Mitarbeitern [878] deuten darauf hin, dass jüngere

Patienten stärker in Entscheidungen eingebunden werden möchten und höhere Anforderungen an Aufklärung und Entscheidungsfindung stellen [878].

#### **Zu Empfehlung 8.4**

Von Patienten als wichtig erachtete und gewünschte Aufklärungsinhalte unterliegen starken interindividuellen Unterschieden, so dass die Erstellung eines Standardaufklärungskatalogs nicht sinnvoll erscheint [865; 870]. Es ist daher auch wahrscheinlich, dass im Aufklärungsgespräch nicht alle für den Patienten wichtigen Inhalte zur Sprache kommen. Crawford und Mitarbeiter befragten in einer größeren Analyse Patienten und Urologen zum Aufklärungsgespräch. Während nach dem Eindruck der befragten Urologen bei allen Aufklärungsgesprächen (100 %) die bedeutsamsten Themen besprochen wurden (Therapieoptionen, Watchful-Waiting (WW), Lebenserwartung, Patientenpräferenzen, Kosten, Einschränkung der Sexualfunktion), hatten nur 20 % der aufgeklärten Patienten diesen Eindruck [871]. Der Verweis auf andere Informationsquellen stellt eine Möglichkeit dar, über das ärztliche Aufklärungsgespräch hinaus Informationen zu erhalten. Die evidenzbasierten Patientenleitlinien wird von Autoren der vorliegenden ärztlichen Leitlinie in Zusammenarbeit mit Patientenvertretern erstellt und orientiert sich an deren Inhalt. Sie gibt den Inhalt der vorliegenden Leitlinie wieder. Das unabhängige Patienteninformationsportal <http://www.patienten-information.de> wird von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung betrieben und ermöglicht sowohl einen Überblick über zahlreiche Patienteninformationen zum Thema als auch eine transparente Qualitätsbewertung der Informationen, so dass der Patient sich über die Seriosität und Zuverlässigkeit der angebotenen Informationen selbst ein Bild machen kann.

#### **Zu Empfehlungen 8.5 bis 8.7**

##### **Psychosoziale Probleme**

Psychosoziale Probleme sind unter Prostatakarzinompatienten häufig [874]. Nach Untersuchungen von Steginga et al. (2000; hat ein Drittel der PCa-Patienten ein mäßig bis stark ausgeprägtes Hilfsbedürfnis bezüglich psychologischer und sexueller Probleme sowie im Hinblick auf die Orientierung im Gesundheitssystem und bezüglich Gesundheitsinformationen. Sexuelle Probleme werden vermehrt bei jungen Männern thematisiert, in urbanen Zentren besteht ein stärkerer Bedarf nach psychologischer Hilfe. Probleme im körperlichen und alltäglichen Bereich sind nach Erstdiagnose stärker ausgeprägt als später. Patienten, deren Tumor nicht in Remission ist, Patienten, die Bestrahlungstherapie erhalten haben und Patienten mit niedrigerem Bildungsniveau bedürfen mehr Unterstützung [869].

PCa-Patienten neigen dazu, Beschwerden zu verschweigen oder nicht deren volles Ausmaß zu berichten [867]. Dies resultiert aus dem Wunsch nach der Fortführung eines „normalen Lebens“, aus Angst vor Stigmatisierung und Hilfsbedürftigkeit und aus der Sorge, das soziale Umfeld zu belasten [876]. Dieser Tendenz zur Vermeidung „aktiver Copingstrategien“ kann durch eine aktive Nachfrage begegnet werden. Roesch et al. (2005) konnten zeigen, dass ein „aktives Coping“ positive psychische und physische Effekte hat und ein günstiger prognostischer Marker für die Rückkehr zur normalen Alltagsaktivität ist [875].

## Lebensqualität und deren Erfassung

### Hintergrund

In den medizinischen Wissenschaften wird Lebensqualität definiert als das Handlungsvermögen und das subjektive Wohlbefinden im somatischen, im psychischen und im sozialen Bereich [879]. Die Zielgröße Lebensqualität rückt bei der Beurteilung therapeutischer Maßnahmen in der Medizin immer mehr in den Vordergrund und kann die Aussagekraft klinischer Studien über traditionelle klinische Endpunkte hinaus um komplexe und patientenrelevante Endpunkte erweitern [879-881]. Ein Großteil der Patienten mit einem Prostatakarzinom wird im höheren Lebensalter diagnostiziert. Für diese Patienten kann die Lebensqualität sogar eine höhere Bedeutung erlangen als klassische „harte“ Endpunkte wie z. B. die reine Überlebenszeit.

### Messinstrumente

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

Diese modulare Messkonzept wurde von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) maßgeblich entwickelt und propagiert. Als geeignete Messinstrumente stehen der Kernfragebogen QLQ-C30 [882] und das Prostatakarzinommodul PR-25 [883] zur Verfügung.

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

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

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

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

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

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

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

Darüber hinaus wurde im deutschsprachigen Raum ein prostatakarzinom-spezifisches Modul entwickelt und validiert, das 36 Fragen zu folgenden Symptomen und Beschwerdebereichen beinhaltet [884]:

1. Miktionsbeschwerden (3 Fragen)
2. Inkontinenz (3 Fragen)
3. Partnerschaftliche Probleme (2 Fragen)
4. Sexuelle Probleme (5 Fragen)
5. Erektionsprobleme (2 Fragen)
6. Psychische Probleme (3 Fragen)
7. Schmerzen (5 Fragen)
8. Hitzewallungen (2 Fragen)
9. Ernährung (2 Fragen)
10. Darmfunktion (7 Fragen).

Die übrigen Fragen behandeln weitere Einzelsymptome.

Der Vollständigkeit halber sei auf zwei weitere Fragebögen verwiesen, die häufig bei klinischen Studien im deutschsprachigen Raum verwendet werden: SF-36 [885] und PLC [886]. Bei beiden handelt es sich um generische Fragebögen, das heißt, sie decken allgemeine, der eingangs vorgestellten Definition entsprechende Aspekte der Lebensqualität ab, ohne krankheitsspezifische Symptome abzubilden. Das Vorliegen von Referenzwerten aus einer deutschsprachigen Normpopulation lässt bevölkerungsspezifische Vergleiche zu.

### **Methodische Aspekte**

Alle genannten Fragebögen haben einen aufwendigen Entwicklungsprozess durchlaufen. Die Messgütekriterien Reliabilität, Validität und Sensitivität wurden in psychometrischen Studien überprüft. EORTC, FACT und SF-36 finden auch vielfach in internationalen Multicenterstudien Verwendung. Dies ist möglich, da die Bögen (vom englischen Original ausgehend) in mehrere dutzend Sprachen übersetzt wurden. Das Übersetzungsverfahren ist an definierte methodische Standards gebunden und folgt einem Forward-Backward-Format [887; 888].

### **Anwendungsperspektiven**

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

In den letzten Jahren werden zunehmend Anwendungsaspekte in der klinischen Praxis thematisiert. Im deutschsprachigen Raum liegen erste Erfahrungen für das Mammakarzinom vor [889]. Die vielversprechenden Ergebnisse legen auch den Einsatz für das Prostatakarzinom nahe.

### **Zu Empfehlung 8.7**

Die Krebsdiagnose und damit verbundene Ängste betreffen nicht nur den Patienten, sondern ganz besonders die unmittelbare Partnerin/der Partner. Zu diesen generell für alle Krebserkrankungen geltenden Problemen kommen beim Prostatakarzinom spezifische Schwierigkeiten in Form von sexuellen Störungen, Veränderung des körperlichen Erscheinungsbildes, Harn- und Stuhlinkontinenz hinzu, die eine schwere Belastung der Beziehung nach sich ziehen können (siehe oben). Es ist daher

wünschenswert, mögliche aufkommende Probleme auch bei der Partnerin/ dem Partner aufzufangen und entsprechende therapeutische Interventionen anzubieten.

### **Zu Empfehlung 8.8**

Neben den eigenen Erfahrungen von Patienten konnten Gray et al. (1997) [877] in qualitativen Studien nachweisen, dass die Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe die Kenntnisse über Erkrankung und Therapien verbessern, das Gespräch über schwierige Themen ermöglicht, die persönliche und soziale Aktivität und die Fähigkeit verbessert, mit der Familie über die Erkrankung zu sprechen bzw. sie in den Verarbeitungsprozess einzubeziehen.

85- bis 90 % der Patienten sehen Selbsthilfegruppen für Information und emotionale Unterstützung als wichtig an [871].

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus I: Diagnose und Staging	72
Abbildung 2: Algorithmus II – Diagnose und Staging	145

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien zum Prostatakarzinom unter Active Surveillance mit mind. 5 Jahren medianer Nachbeobachtung und mind. Patientenzahl von 90)	80
Tabelle 2: Morbidität und Mortalität nach radikaler Prostatektomie	88
Tabelle 3: Ergebnisse systematischer Reviews zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom [484; 485]	109
Tabelle 4: Ergebnisse (Follow- up > 7 Jahre) von Kollektiven mit cT3-cT4, die mit RPE behandelt wurden (nach Fallzahl)	114
Tabelle 5: TNM-Klassifikation (7. Edition) für die Stadien T3 und T4 (Quelle: <a href="http://www.cancerstaging.org">www.cancerstaging.org</a> )	116
Tabelle 6: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an [92])	192
Tabelle 7: Prophylaxe und Behandlung häufiger Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom	193

# 11. Anhänge

## 11.1. Schlüsselfragen und Autorengruppen

Themenkomplex	Schlüsselfragen	Autoren
lokal begrenztes PCa	Stellenwert des Watchful Waiting und der Active Surveillance.	Weißbach, Graefen, Burchardt, Grimm, Fiebrandt, Fornara, Heidenreich, Rübben, Wagner, Wernert, Wiegel
	Stellenwert der radikalen Prostatektomie: Für welche Patienten ist die radikale Prostatektomie am geeignetsten?	Wirth, Grimm, Enders, Fröhner, Thomas, Thüroff, Steuber, Heidenreich, Vögeli
	Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie: Für welche Patienten die Radiotherapie?	Böhmer, Hölscher, Machtens, Wenz, Wiegel, Höcht, Sedlmayer, Martin, Moser, Hinkelbein, Zacharias.
	Stellenwert der Brachytherapie/Seedbehandlung: Für welche Patienten die LDR-Brachytherapie?	Borchers, Machtens, Jakse, Alberti, Henkel, Schmitz-Dräger, Zacharias
	Stellenwert der Brachytherapie/Seedbehandlung: Für welche Patienten die HDR-Brachytherapie?	Böhmer, Alberti, Deger, Galalae, Goldner, Martin, Wiegel
	Stellenwert der hormonablativen Therapie: Für welche Patienten die primäre hormonablativ Therapie?	Ebert, Lümnen
	Stellenwert der Lymphadenektomie: Wann ist die Lymphadenektomie sinnvoll?	Thüroff, Thomas, Burchard, Heidenreich, Küfer, Wiegel
	Stellenwert der adjuvanten und neoadjuvanten Therapie.	Miller, Borchers, Fichtner, Rübben, Schostak, Wiegel
	Stellenwert anderer interventioneller Verfahren.	Jocham, Jakse, Tedsen, Doehn, Schmitz-Dräger, Blana, Schostak, Enders

Themenkomplex	Schlüsselfragen	Autoren
lokal fortgeschrittenes PCa	Ist Watchful Waiting in Kategorie T3 oder T4 vertretbar?	Weißbach, Heidenreich
	Welchen Patienten in der klinischen Kategorie T3 soll eine operative Therapie angeboten werden? Gibt es Indikationen, bei denen die T4-Kategorie operiert werden kann?	Wirth, Grimm, Fröhner, Thomas, Thüroff, Steuber, Heidenreich, Vögeli, Enders
	Sollen Patienten in der Kategorie cT3 eine andere RT erhalten als Patienten in der Kategorie cT1/2? Kann die RT oder BT in der Kategorie cT4 kurativ sein? Soll der klinisch-präoperativ definierte cN-Status die Therapie-Entscheidung beeinflussen?	Böhmer, Hölscher, Machtens, Wenz, Wiegel, Höcht, Sedlmayer, Martin, Moser, Hinkelbein, Zacharias.
	Kann die HDR in der Kategorie cT4 kurativ sein?	Böhmer, Alberti, Deger, Galalae, Goldner, Martin, Wiegel
	Gibt es eine Indikationsstellung für die primäre hormonablativ Therapie beim nichtmetastasierten PCa?	Ebert, Lümmer
	Sollen Patienten in der klinischen Kategorie T3 und T4, die eine lokale kurativ intendierte Therapie (RPE, RT, BT) erhalten, lymphadenektomiert werden?	Thüroff, Thomas, Burchard, Heidenreich, Küfer, Wiegel
	Sollen alle Patienten in der klinischen Kategorie T3 und T4, die eine lokale kurativ intendierte Therapie (RPE, RT, BT) erhalten, adjuvant oder/und neoadjuvant therapiert werden?	Miller, Borchers, Fichtner, Rübber, Schostak, Wiegel
	Mit welcher Zielsetzung können HIFU, Kryo- bzw. Hyperthermie für die Kategorie T3/4 eingesetzt werden?	Jakse, Jocham, Doehn, Tedsen, Schmitz-Dräger, Blana, Schostak, Fiebrandt
	Lymphknotenpositives PCa: Welche Therapie?	Wolff, Hinkelbein, Höcht, Thomas, Thüroff,
rezidiertes oder metastasiertes PCa	Behandlung des metastasierten PCa: Therapie der symptomatischen/asymptomatischen Knochenmetastasen.	Rohde, Albrecht, Palmedo, Wörmann, Lümmer, Luboldt, Lein, Wolff
	Behandlung des metastasierten PCa: Supportivtherapie: Maßnahmen bei belastenden Symptomen (Tumor-/Therapie-bedingt).	Wörmann, Albrecht, Enders, Schmitz-Dräger

Themenkomplex	Schlüsselfragen	Autoren
	Behandlung des metastasierten PCa: Therapie der Harnstauung bei kastrationsresistentem PCa.	Weißbach, Heidenreich
	Behandlung des metastasierten PCa: Bildgebung im Verlauf des metastasierten PCa (ging ein in Diagnostik des Rezidivs/Staging).	Luboldt, Beyersdorff, Palmedo
	Besonderheiten von Rezidivtumoren: Therapie des PSA-Rezidivs nach RPE (lokal/systemisch).	Wiegel, Alberti, Börgermann, Hakenberg, Heidenreich, Sedlmayer
	Besonderheiten von Rezidivtumoren: Therapie des PSA-Rezidivs nach Bestrahlung.	Hakenberg, Heidenreich, Alberti, Börgermann, Sedlmayer
	Therapie des kastrationsresistenten PCa: Welche Medikamente bei kastrationsresistentem PCa?	Wirth, Fröhner, Grimm, Miller, Pummer, Schulz, Wörmann, Wolff, Hakenberg, Heidenreich, Rohde
	Wann ist die maximale Androgendeprivation der einfachen Androgendeprivation (Orchiektomie, LHRH-Analoga) überlegen?	Rhode, Grimm, Lümmen, Wolff
	Stellenwert der intermittierenden Androgenblockade: Intermittierende Androgenblockade: Standardbehandlung?	Grimm, Wolff, Hammerer, Lümmen, Rohde
<b>Diagnostik/ Stadieneinteilung</b>	Diagnostik, Stadieneinteilung, Befundbewertung: Stadieneinteilung, Ausbreitungsdiagnostik.	Miller, Beyersdorff, Enders, Fornara, Göckel-Beining, Graefen, Krause, Müller-Lisse, Palmedo, Schrader
	Diagnostik, Stadieneinteilung, Befundbewertung: Pathomorphologische Untersuchungen.	Wernert, Jakse, Kahl, Ludoldt, Wetterauer
<b>Risikofaktoren/ Prävention/ Früherkennung</b>	Risikofaktoren/Prävention inklusive Ernährung: Prävention für PCa.	Schmitz-Dräger, Fiebrandt, Lümmen
	Prävention inklusive Ernährung: Stellenwert der Ernährung bei manifestem PCa.	Schmitz-Dräger, Fiebrandt, Lümmen
	Stellenwert der Früherkennung/Screening: Ist PCa-Screening sinnvoll?	Rübben, Börgermann, Fiebrandt, Fornara, Loertzer, Luboldt, Schulz, Semjonow, Stöckle, Vögeli,

Themenkomplex	Schlüsselfragen	Autoren
		Weißbach,
	Stellenwert der Früherkennung/Screening: Wann ist ein PCa insignifikant?	Fornara, Rübben, Wagner, Wernert, Wiegel
	Testosteronsubstitution im Zusammenhang mit dem PCa.	Ackermann, Behre, Nieschlag, Volkmer, Wetterauer
	Stellenwert der Biopsie: Biopsie – wann und wie?	Rübben, Börgermann, Fornara, Hammerer, Loertzer, Luboldt, Schulz, Semjonow
<b>Reha/ Nachsorge</b>	Stellenwert der Rehabilitation nach kurativer Therapie.	Jünemann, Ebermayer, Kaufmann, Otto, Weißbach
	Stellenwert von Verlaufskontrollen/Nachsorge-Parametern: Verlaufskontrolle: Wann und wie?	Graefen, Alberti
	Tumorrezidiv: Definition und Diagnostik.	Sedlmayer, Alberti, Börgermann, Hakenberg, Palmedo
	Stellenwert der Lebensqualität: Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität beim PCa.	Jocham, Tedsen, Doehn, Koller, Rohde, Vertreter der Selbsthilfegruppen

## 11.2. Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung 2011

Version 1.03 (erstellt 2009)	Version 2.0 (aktualisiert 2011)-Änderungen unterstrichen	Bemerkungen
<b>Kapitel: Früherkennung und Biopsie</b>		
Es ist derzeit nicht eindeutig belegbar, dass die Durchführung eines PSA-gestützten Screenings und damit verbundene Risiken diagnostischer und therapeutischer Konsequenzen durch eine Lebensverlängerung aufgewogen werden.	Der Anteil von nachgewiesenen Prostatakarzinomen ist signifikant höher in Screeninggruppen verglichen mit Beobachtungsgruppen. Durch das Screening werden auch zahlreiche Karzinome entdeckt, die keiner Behandlung bedürfen. Die prostatakarzinomspezifische Mortalität wird durch das Screening entweder gesenkt oder nicht signifikant beeinflusst. Ein Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht nachgewiesen.	Modifizierte Empfehlung, spezifische Darstellung der Evidenzlage, neue Daten: Hugosson et al. 2010, Sandblom 2011, Djulbegovic 2010
Die PSA-Bestimmung zur Früherkennung sollte nur Männern im Alter ab 40 Jahren und mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren angeboten werden.  Vor der Entscheidung des Patienten zur Durchführung der Früherkennungsuntersuchung soll der Arzt über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen und gegebenenfalls notwendig werdende Maßnahmen wie Biopsie der Prostata, die Behandlungsoptionen und deren Risiken aufklären.	Männer, die mindestens 40 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, gegebenenfalls über erforderliche weitere Maßnahmen wie die Biopsie der Prostata sowie die Behandlungsoptionen und deren Risiken.	Modifizierte Empfehlung, Aufklärung nun in der möglichen Zielgruppe empfohlen und darauf aufbauend die Diagnostik bei Wunsch nach Aufklärung, Logik der Reihenfolge der Empfehlungen angepasst
Männern mit dem Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung auf ein Prostatakarzinom soll die Bestimmung des PSA und eine digitale-rektale Untersuchung empfohlen werden.	Männern, <u>die nach der Aufklärung</u> eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll die Bestimmung des PSA und eine digitale-rektale Untersuchung als Untersuchungsmethoden empfohlen werden.	Modifizierte Empfehlung Siehe oben
Derzeit verfügbare bildgebende Verfahren sind für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms nicht geeignet.	Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als <u>primäre Untersuchung</u> nicht geeignet.	Modifizierte Empfehlung, Empfehlung spezifiziert
Im Rahmen der Früherkennung sollen nur quantitative PSA-Testverfahren angewandt werden. Die ermittelten Messwerte sollen unter Nennung des benutzten PSA-Messverfahrens und seiner Kalibrierung interpretiert werden. Es sollen nur PSA-Messverfahren verwendet werden, für die Referenzbereiche individuell definiert wurden.	Im Rahmen der Früherkennung sollen nur quantitative PSA-Testverfahren angewandt werden. Die ermittelten Messwerte sollen unter Nennung des benutzten PSA-Messverfahrens und seiner Kalibrierung interpretiert werden. Es sollen nur PSA-Messverfahren verwendet werden, für die Referenzbereiche individuell definiert wurden. Teststreifen sollen nicht eingesetzt werden.	Modifizierte Empfehlung, Zusammenführung von zwei Empfehlungen
PSA-Teststreifen eignen sich nicht zur Früherkennungsuntersuchung und sollen nicht eingesetzt werden.		
Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Störfaktoren kontrolliert werden.	Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von <u>Einflussfaktoren</u> kontrolliert werden.	Modifizierte Empfehlung
Ein PSA-Wert von < 2 ng/ml* sollte in einem Intervall von 2 Jahren oder	Ein PSA-Wert von < 2 ng/ml* sollte in einem Intervall von 2 Jahren oder	Modifizierte Empfehlung

Version 1.03 (erstellt 2009)	Version 2.0 (aktualisiert 2011)-Änderungen unterstrichen	Bemerkungen
individuell in einem längeren Intervall kontrolliert werden. Bei Werten darüber sollte ein Untersuchungsintervall von 1 Jahr eingehalten werden.	individuell in einem längeren Intervall kontrolliert werden. Bei darüberliegenden Werten (> 2 ng/ml) sollte ein Untersuchungsintervall von einem Jahr <u>oder individuell auch kürzer</u> eingehalten werden.	
Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden: 1. kontrollierter PSA-Wert von $\geq 4$ ng/ml* bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation; 2. karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalen-rektalen Untersuchung; 3. auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens und unter Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität).	Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden: 1. kontrollierter PSA-Wert von $\geq 4$ ng/ml* bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation <u>unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren</u> ; 2. karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalen-rektalen Untersuchung; 3. auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)	Modifizierte Empfehlung
Die alleinige digitale-rektale Untersuchung der Prostata ohne PSA-Bestimmung ist als Früherkennungsuntersuchung für ein Prostatakarzinom nicht ausreichend.		Empfehlung wegen Redundanz gestrichen
<b>Kapitel: Diagnostik und Stadieneinteilung</b>		
Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden.	Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden. <u>Im Rahmen der Biopsie können gezielte Biopsien auffälliger Areale im Ultraschall nach definierten Malignitätskriterien zusätzlich zur systematischen Biopsieentnahme durchgeführt werden.</u>	Modifizierte Empfehlung
	Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	Neue Empfehlung
	Die Ultraschallelastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	Neue Empfehlung
	Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	Neue Empfehlung
Die endorektale MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden.	Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, <u>wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt.</u>	Modifizierte Empfehlung
-	Die diffusionsgewichtete MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	Neue Empfehlung
-	Die kontrastmittelverstärkte MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	Neue Empfehlung
-	Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	Neue Empfehlung
Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie soll der DRU-Befund herangezogen werden. Befunde von durchgeführten bildgebenden Verfahren sollen	Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie soll der DRU-Befund herangezogen werden. Befunde von bereits durchgeführten bildgebenden Verfahren sollen	Modifizierte Empfehlung

Version 1.03 (erstellt 2009)	Version 2.0 (aktualisiert 2011)-Änderungen unterstrichen	Bemerkungen
berücksichtigt werden.	berücksichtigt werden, <u>wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügen.</u>	
-	Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonographie, MRT, PET-CT) erhalten.	Neue Empfehlung
-	Für Patienten mit intermediärem Risiko können aufgrund der mangelnden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Bildgebung im Rahmen des Stagings ausgesprochen werden.	Neue Empfehlung
Patienten mit einem Gleason-Score von $\geq 8$ oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme eine kernspintomographische Untersuchung der Beckenorgane erhalten.	Patienten mit einem Gleason-Score von $\geq 8$ oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme <u>abhängig von der Fragestellung eine MRT- oder CT- Untersuchung</u> der Beckenorgane erhalten.	Modifizierte Empfehlung
-	Eine PET-CT soll im Rahmen des Staging nicht erfolgen.	Neue Empfehlung
	Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik nach Operation soll bei einem PSA-Wert $< 1$ ng/ml keine PET/CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen.	Neue Empfehlung
<b>Kapitel: Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinom</b>		
<b>Active Surveillance</b>		
	Bestandteil der Aufklärung über Active Surveillance soll neben den Vorteilen auch die fehlende Verfügbarkeit von Langzeitdaten und die Unsicherheit der Ergebnisse aufgrund kleiner Studienpopulationen sein.	Neue Empfehlung
Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen. Biopsien sollen alle 12- bis 18 Monate vorgenommen werden.	Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und DRU alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen. Biopsien sollen <u>in den ersten 3 Jahren alle 12- bis 18 Monate vorgenommen werden, danach bei stabilem Befund alle 3 Jahre.</u>	Modifizierte Empfehlung
„Active Surveillance“ soll verlassen werden, wenn sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als 3 Jahre verkürzt oder sich der Malignitätsgrad auf einen Gleason-Score über 6 verschlechtert.	Active Surveillance“ soll verlassen werden, wenn <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als 3 Jahre verkürzt,</li> <li>▪ sich der Malignitätsgrad auf einen Gleason-Score über 6 verschlechtert,</li> <li>▪ <u>Tumor in <math>&gt;2</math> von 10 bis 12 Stenzen nachgewiesen wird oder</u></li> <li>▪ <u><math>&gt;50\%</math> Tumor in einer Stanze nachgewiesen wird.</u></li> </ul>	Modifizierte Empfehlung
	„Active Surveillance“ soll verlassen werden, wenn der Patient dies wünscht.	Neue Empfehlung
„Watchful Waiting“ statt kurativer Behandlung sollte bei Patienten erörtert werden, die eine Lebenserwartung unter 10 Jahren haben.	„Watchful Waiting“ statt kurativer Behandlung sollte bei Patienten erörtert werden, die eine <u>mutmaßliche</u> Lebenserwartung unter 10 Jahren haben.	Modifizierte Empfehlung

Version 1.03 (erstellt 2009)	Version 2.0 (aktualisiert 2011)-Änderungen unterstrichen	Bemerkungen
<b>Radikale Prostatektomie</b>		
Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine prospektiv randomisierte Studie bei Patienten mit klinisch lokal begrenztem Tumor (T1b-T2 N0 M0), einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren gezeigt hat, dass die radikale Prostatektomie signifikant die Häufigkeit einer Progression der Erkrankung und die prostatakarzinomspezifische Mortalität gegenüber „Watchful Waiting“ senkt.	Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine prospektiv randomisierte Studie bei Patienten mit klinisch lokal begrenztem Tumor (T1b-T2 N0 M0), einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren gezeigt hat, dass die radikale Prostatektomie signifikant die Häufigkeit einer Progression der Erkrankung, das Risiko von Fernmetastasen, die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität gegenüber „Watchful Waiting“ senkt.	Modifizierte Empfehlung, Endpunkte Gesamtmortalität und Fernmetastasen ergänzt
Die komplette Exstirpation der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand ist das Ziel der operativen Therapie für das lokal begrenzte Prostatakarzinom.  Zu den Zielen der radikalen Prostatektomie gehört der Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der Erektionsfunktion.	Zu den Zielen der radikalen Prostatektomie gehört neben der kompletten Exstirpation der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand, der Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der Erektionsfunktion.	Modifizierte Empfehlung, Inhalte von zwei separaten Empfehlungen zusammengeführt
<b>Perkutane Strahlentherapie</b>		
Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.  Die perkutane Radiotherapie des Prostatakarzinoms soll auf der Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung erfolgen.	Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.	Modifizierte Empfehlung, 3D-konformalen Bestrahlungsplanung ist mittlerweile Standard.
Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils sollen mit einer Dosis von mindestens 70-72 Gy nach ICRU 50 <sup>15</sup> bestrahlt werden. Die Rationale für die Definition der Bandbreite von 70-72 Gy als untere Dosisempfehlung basiert auf der Tatsache, dass aufgrund unterschiedlicher Fraktionierungsschemata (z. B. Einzeldosis, integrierter Boost) keine exakte Minimaldosis angegeben werden kann.	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom jeglichen Risikoprofils sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) nach ICRU 50 bestrahlt werden.	Modifizierte Empfehlung
	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom jeglichen Risikoprofils sollen der potentielle Nutzen und die Risiken der Dosisescalation (erhöhtes Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität) sorgfältig abgewogen werden.	Neue Empfehlung
Patienten mit Tumoren des mittleren Risikoprofils sollten einer intensivierten	Bei Patienten lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Riskoprofils ist	Modifizierte Empfehlung

<sup>15</sup> ICRU 50 = Vorgaben der ‚International Commission on Radiation Units and Measurements‘, Bericht Nr. 50 für die perkutane Strahlentherapie

Version 1.03 (erstellt 2009)	Version 2.0 (aktualisiert 2011)-Änderungen unterstrichen	Bemerkungen
Therapie zugeführt werden. Optionen einer intensivierten Therapie sind Dosiserhöhung der perkutanen Strahlentherapie und/oder zusätzliche hormonablativ Therapie.	unklar, ob diese bei dosiseskalierter (>ca.74 Gy bis < 80 Gy) perkutaner Strahlentherapie von einer zusätzlichen (kurzzeitigen, 3-6 Monate) hormonablativen Therapie profitieren.	
Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-) adjuvante hormonablativ Therapie für mind. 2, besser 3 Jahre erhalten. Hierdurch wird das Gesamtüberleben verlängert. Eine Dosis von mehr als 70-72 Gy in Verbindung mit einer hormonablativen Therapie verlängert das PSA-rezidivfreie Überleben.	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-)und/oder adjuvante hormonablativ Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.  Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer 6-monatigen (neo-)und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie als auch bei einer 2-3 Jahre dauernden hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt.  Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell getroffen werden (in Abhängigkeit z.B. von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung)	Modifizierte Empfehlung, aufgrund neuer Daten (Denham et al. 2011).
	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils ist nicht geklärt.	Neue Empfehlung, bisher im Hintergrundtext aufgeführt
	Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutan und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist nicht belegt.	Neue Empfehlung,
<b>HIFU</b>		
Es liegen keine Studiendaten vor, die derzeit eine Bewertung der HIFU-Therapie in der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ermöglichen. Daher ist ein routinemäßiger Einsatz der HIFU für diese Indikation nicht gerechtfertigt.	Die HIFU Therapie ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein experimentelles Verfahren. Die HIFU Therapie soll nur im Rahmen von prospektiven Studien angewendet werden.	Modifizierte Empfehlung,
<b>Kapitel: Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms</b>		
<b>Radikale Prostatektomie</b>		
Patienten mit einem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie T3, die eine radikale Prostatektomie wünschen, sollen über das gegenüber dem lokal begrenzten Prostatakarzinom erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und	Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils, die eine radikale Prostatektomie wünschen, sollen über das erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig	Modifizierte Empfehlung

Version 1.03 (erstellt 2009)	Version 2.0 (aktualisiert 2011)-Änderungen unterstrichen	Bemerkungen
für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. hormonablative Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden.	resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. hormonablative Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden.	
<b>Perkutane Strahlentherapie</b>		
Die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Hormontherapie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.  Die perkutane Radiotherapie des Prostatakarzinoms soll auf der Basis einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung erfolgen.	Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung in Kombination mit einer hormonablativen Therapie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	Modifizierte Empfehlung, 3D-konformalen Bestrahlungsplanung ist mittlerweile Standard.
Bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Langzeithormontherapie einer alleinigen Langzeithormontherapie (Flutamid nach 3-monatiger maximaler Androgenblockade) überlegen.	In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie gegenüber einer alleinigen langfristigen hormonablativen Therapie (Flutamid nach 3-monatiger maximaler Androgenblockade) die prostatakarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität senkt.	Modifizierte Empfehlung, Formulierung geändert, Endpunkte spezifiziert.
Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa sollen mit einer Dosis von mindestens 70-72 Gy [nach ICRU 50] bestrahlt werden.	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) [nach ICRU 50] bestrahlt werden.	Modifizierte Empfehlung,
Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie eine Hormontherapie erhalten.  Diese soll als adjuvante Therapie oder als neoadjuvante und adjuvante Therapie erfolgen.  Eine neoadjuvante Hormontherapie soll für 2-3 Monate durchgeführt werden.  Eine adjuvante Hormontherapie soll für mindestens 2 Jahre durchgeführt werden. Die Gesamtdauer einer Hormontherapie soll mindestens 2, besser 3 Jahre betragen.	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablative Therapie erhalten.  Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens 2, besser 3 Jahre betragen. Hiervon können bis zu 6 Monate neoadjuvant erfolgen.	Modifizierte Empfehlung, geänderte Formulierung, neue Daten Bolla et al. 2010, Denham et al. 2011)
	Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutane und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt.	Neue Empfehlung

Version 1.03 (erstellt 2009)	Version 2.0 (aktualisiert 2011)-Änderungen unterstrichen	Bemerkungen
<b>Kapitel: Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms</b>		
HIFU		
	Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokalrezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden. Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden.	Neue Empfehlung
<b>Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms</b>		
Die Therapie des progredienten, androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Eine Änderung der antihormonellen Therapie oder eine zusätzliche Chemo- oder Steroidtherapie kann Symptome lindern; die Überlebenszeit wird dadurch nicht oder nur gering verlängert.	<p>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eine Heilung kann nicht erreicht werden.</li> <li>▪ Eine Änderung der konventionellen antihormonellen Therapie oder eine zusätzliche Chemo- oder Steroidtherapie kann Symptome lindern.</li> <li>▪ Die Überlebenszeit wird durch eine Chemotherapie oder eine Zweitlinientherapie mit Arbirateron im Mittel um einige Monate verlängert.</li> <li>▪ Die Therapien sind mit Nebenwirkungen verbunden.</li> <li>▪ Die Auswirkungen auf die Lebensqualität sind unzureichend untersucht.</li> </ul>	Modifizierte Empfehlung
<p>Folgende Faktoren sind für die Therapieentscheidung bei asymptomatischer Progression ausschlaggebend und sollen bedacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nebenwirkungen der Therapieoptionen;</li> <li>▪ Patientenpräferenz;</li> <li>▪ Lebenserwartung und Lebensqualität durch Alter oder Komorbidität;</li> <li>▪ Progressionsdynamik;</li> <li>▪ Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.</li> </ul>	<p>Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomatik</li> <li>▪ Nebenwirkungen der Therapieoptionen</li> <li>▪ Patientenpräferenz</li> <li>▪ Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität</li> <li>▪ Progressionsdynamik;</li> <li>▪ Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.</li> </ul>	Modifizierte Empfehlung
<p>Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann eine Chemotherapie angeboten werden bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ raschem PSA-Anstieg (PSAD &lt; 3 Monate);</li> <li>▪ Progression in der Bildgebung;</li> <li>▪ PSA-Anstieg und Therapiewunsch.</li> </ul> <p>Vor Entscheidung über eine Chemotherapie sollen Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation über</p>	<p>Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Chemotherapie angeboten werden bei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ raschem PSA-Anstieg (PSAD &lt; 3 Monate);</li> <li>▪ Progression in der Bildgebung;</li> <li>▪ PSA-Anstieg und Therapiewunsch.</li> </ul>	Modifizierte Empfehlung

Version 1.03 (erstellt 2009)	Version 2.0 (aktualisiert 2011)-Änderungen unterstrichen	Bemerkungen
folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>es handelt sich um eine palliative Therapiemaßnahme;</li> <li>die Chemotherapie ist mit Nebenwirkungen verbunden;</li> <li>eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen ist nicht erwiesen.</li> </ul>	Eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen ist nicht erwiesen.	
Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>systemische Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison);</li> <li>systemische Gabe von Bisphosphonaten;</li> <li>systemische zytostatische Chemotherapie;</li> <li>lokale perkutane Strahlentherapie;</li> <li>Radionuklidtherapie;</li> <li>symptombezogene Supportivtherapie.</li> </ul>	Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>Chemotherapie</li> <li>Hormonablative Therapie</li> <li>Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison);</li> <li>Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper</li> <li>lokale perkutane Strahlentherapie;</li> <li>Radionuklidtherapie;</li> <li>symptombezogene Supportivtherapie.</li> </ul>	Modifizierte Empfehlung,
Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden.	Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand <u>soll</u> als Erstlinientherapie die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden.	Modifizierte Empfehlung, Empfehlungsgrad von B auf A heraufgestuft
Hat sich der Patient gegen eine zytostatische Therapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden.	Hat sich der Patient gegen eine zytostatische, oder Zweitlinientherapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden.	Modifizierte Empfehlung
	Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden.	Neue Empfehlung
	Patienten mit progredienter Erkrankung nach/unter Chemotherapie und ECOG Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden.  Unter Therapie mit Cabazitaxel zusätzlich zu Prednison wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Mitoxantron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate im Median gezeigt.  Informiert werden soll auch über die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere über die erhöhte Rate v.a. an hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen.	Neue Empfehlung
Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher Dosierung oder	Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder	Modifizierte Empfehlung

Version 1.03 (erstellt 2009)	Version 2.0 (aktualisiert 2011)-Änderungen unterstrichen	Bemerkungen
Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert.	dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert.	
Hat sich der Patient gegen eine zytostatische Therapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden.	Hat sich der Patient gegen eine zytostatische, oder Zweitlinientherapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden.	Modifizierte Empfehlung
<b>Therapie von Knochenmetastasen</b>		
Zur palliativen Therapie von Knochenmetastasen stehen die lokale Bestrahlung, die Applikation von Radionukliden, Chemotherapie und die Gabe von Bisphosphonaten additiv zu einer Analgetikatherapie zur Verfügung.  Bisphosphonate können ergänzend zur Schmerztherapie bei Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium eingesetzt werden.	Zur palliativen Therapie von Knochenmetastasen stehen neben der analgetischen Behandlung die <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antihormonelle Therapie</li> <li>▪ Chemotherapie</li> <li>▪ lokale Bestrahlung (ggf. in Kombination mit chirurgischer Intervention bei spinaler Kompression),</li> <li>▪ Gabe von Bisphosphonat und von Denosumab sowie</li> <li>▪ die Applikation von Radionukliden zur Verfügung.</li> </ul>	Modifizierte Empfehlung
Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium sollte als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden.	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium soll als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden.	Modifizierte Empfehlung
	Die Therapie mit Denosumab ist der Therapie mit Zoledronsäure in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten skelettbezogenen Ereignisses <sup>16</sup> unter Therapie mindestens gleichwertig.	Neue Empfehlung
	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab eine zahnärztliche Untersuchung und die erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden.	Neue Empfehlung

<sup>16</sup> definiert als pathologische Fraktur, perkutane ossäre Strahlentherapie, chirurgische ossäre Intervention oder Rückenmarkskompression

### 11.3. Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
<b>Erektile Dysfunktion</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [147]	70 %, markedly reduced by nerve sparing operation (14 %-56,6 %)	50-70 %	10-70 %	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [92]	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) [251]	<5-86 %	77 %	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force, 2002 (syst. Review) [252]	20-70 %	20-45 %	45 %-57 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [254]	76-80 %	45-63,5 %	36 %?	Keine Angaben
Vargas 2005 [260], Grills 2004 [261] (Kohortenstudien)	--	--	--	45 %- 61,6 %
<b>Blasenstörungen (Harninkontinenz/ Entleerungsstörungen)</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [147]	5-10 % (persistent incontinence)	30-40 % ( acute form of incontinence) 1 %- 7,2 % late urinary symptoms	5-10 % (acute retention)	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [92]	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) [251]	5-62 %	2-23,9 %	2-32 %	Keine Angaben

	<b>Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren</b>	<b>EBRT</b>	<b>LDR</b>	<b>HDR</b>
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [252]	15 %-50 %	2 %-16 %	6 %-57 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [254]	10-20 %	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
Vargas 2005 [260] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 [261] (Kohortenstudien)	--	--	--	13,7 %-32 %
<b>Interstinale Problematik (ohne Blutung)</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [147]	keine	30 % (persistent events: 10 %)	3-21 % (Grade II/III proctitis)	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [92]	keine	12,4 % ( only persistent events)	--	--
Wilt 2008 (syst. Review) [251]	15 %	31,8 %	8-13 %	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [252]	0 %	6 %-25 %	18 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [254]	20,9-23,9 %	26,7-43 %	Keine Angaben	Keine Angaben
Vargas 2005 [260] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 [261] (Kohortenstudien)	--	--	--	3,9 %-6 %
<b>Andere Nebenwirkungen</b>				
<b>Rektale Blutung</b>				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [147]	-	< 30 %, 8 % required treatment	Keine Angaben	Keine Angaben
Wilt 2008 (syst. Review) [251]	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [252]	Keine Angaben	Keine Angaben	19 %	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [254]	0 %	8 %-25 %	Keine Angaben	Keine Angaben
Grills 2004 (Kohortenstudie) [261]	--	--	--	2 %
<b>Rektale Verletzung</b>				
EAU 2007 (Leitlinie) [92]	0-5,4 %	--	--	--
<b>Strahleninduziertes Karzinom</b>				

	<b>Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren</b>	<b>EBRT</b>	<b>LDR</b>	<b>HDR</b>
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [147]	--	RR 1-1,7	--	--
EAU 2007 (Leitlinie) [92]	--	RR 1,7-2,34 (Baxter, Liau, s.u.)	--	--

## 12. Literatur

1. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6th ed. Berlin: RKI; 2008.
2. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la RG. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15(1):3866-71.
3. Beske F, Becker E, Katalinic A, Krauss C, Pritzkeleit R. Gesundheitsversorgung 2050 - Prognose für Deutschland und Schleswig-Holstein. Kiel: IGSF; 2007.
4. Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J* 2003;79(936):575-80.
5. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095-101.
6. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97(8):1894-903.
7. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91(9):789-94.
8. Taylor ML, Mainous AG, III, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005;37(7):506-12.
9. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters. Jahresbericht. 2005 [cited: 2011 Jan 24]. Available from: [http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2001\\_02.pdf?start&ts=1270376416&file=jb2001\\_02.pdf](http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2001_02.pdf?start&ts=1270376416&file=jb2001_02.pdf)
10. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichmann M, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute. Section 23: Prostate Cancer. 2007 [cited: 2011 Jan 24]. Available from: [http://www.seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/results\\_merged/sect\\_23\\_prostate.pdf](http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_23_prostate.pdf)
11. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, Mettlin C, Pontes JE. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(4):687-92.
12. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(21):1637-47.
13. Morton RA, Jr. Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. *Urology* 1994;44(5):637-45.
14. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Wakai K, Tamakoshi A. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci* 2004;95(1):65-71.

15. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(3):340-5.
16. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004;430(1):127-34.
17. Nelson WG. Prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol* 2007;17(3):157-67.
18. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13(1):72-9.
19. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60(1):78-83.
20. Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(3):193-203.
21. Strickler HD, Wylie-Rosett J, Rohan T, Hoover DR, Smoller S, Burk RD, Yu H. The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol Ther* 2001;3(2):263-74.
22. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(11):2056-62.
23. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2004;47(6):1071-8.
24. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006;17(8):989-1003.
25. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(8):557-63.
26. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 1999;80(7):930-4.
27. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(11):1451-7.
28. Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl* 2002;23(6):922-6.
29. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3793-6.
30. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML, Nelson PS. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(19):2351-61.
31. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2348-51.
32. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Berman N, Hull L, Swerdloff RS. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2085-98.

33. Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18(4):847-53.
34. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2257-60.
35. Wenk M, Nieschlag E. Male contraception: a realistic option? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006;11(2):69-80.
36. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet* 2006;367(9520):1412-20.
37. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, Middleton R, Sharp SA, Smith TJ, Talcott J, Taplin M, Vogelzang NJ, Wade JL, III, Bennett CL, Scher HI. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(12):1596-605.
38. Gaylis FD, Lin DW, Ignatoff JM, Amling CL, Tutrone RF, Cosgrove DJ. Prostate cancer in men using testosterone supplementation. *J Urol* 2005;174(2):534-8.
39. Ebling DW, Ruffer J, Whittington R, Vanarsdalen K, Broderick GA, Malkowicz SB, Wein AJ. Development of prostate cancer after pituitary dysfunction: a report of 8 patients. *Urology* 1997;49(4):564-8.
40. Halland A, Jonler M, Pedersen KV. Prostate cancer after exogenous testosterone replacement therapy in a patient with pituitary insufficiency. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(1):87-8.
41. Hwang JJ, Dharmawardana PG, Uchio EM, Wynberg J, Phillips JL. Prostate cancer in Klinefelter syndrome during hormonal replacement therapy. *Urology* 2003;62(5):941.
42. Bydder SA, Joseph DJ, Weinstein S, Stuckey BG. Prostate cancer following testosterone replacement in Klinefelter syndrome. *ANZ J Surg* 2007;77(1-2):93-4.
43. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3830-4.
44. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1254-60.
45. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2003;349(3):215-24.
46. Thompson IM, Lucia MS, Redman MW, Darke A, La Rosa FG, Parnes HL, Lippman SM, Coltman CA. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2007;178(1):107-9.
47. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD007091.
48. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, Ballentine Carter H, Costantino JP, Epstein JI, Godley PA, Harris RP, Wilt TJ, Wittes J, Zon R, Schellhammer P. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of

- Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(9):1502-16.
49. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006;56(5):254-81.
  50. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD, III, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winkquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL, Jr., Baker LH, Coltman CA, Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301(1):39-51.
  51. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, Tangen CM, Parnes HL, Lippman SM, La Rosa FG, Kattan MW, Crawford ED, Ford LG, Coltman CA, Jr., Thompson IM. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(18):1375-83.
  52. Teillac P, Abrahamsson PA. The prostate cancer prevention trial and its implications for clinical practice: a European consensus. *Eur Urol Suppl* 2006;5(9):640-6.
  53. Andriole GL. Headline Results of the REDUCE Trial: The Effect of Dutasteride on Prostate Cancer Risk Reduction. 107th Annual Meeting, American Urological Association (AUA). Chicago: AUA; 2009.
  54. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11(8):725-32.
  55. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, 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.
  56. 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.
  57. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539.
  58. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrette E, Levesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004;59(3):311-8.
  59. 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.
  60. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnheim: EAU; 2011.

61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, la-Opas M, Juusela H, Martikainen P, Stenman UH, Auvinen A. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 2007;96(1):56-60.
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.
67. 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.
68. 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.
69. Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Stranne J, Hugosson J. The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur J Cancer* 2011;47(4):545-53.
70. 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.
71. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;364(18):1708-17.
72. Carroll P, Albertsen PC, Greene K, Babaian RJ, Ballentine Carter H, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor O, Stanford JL, Zietman A. Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. Washington: American Urological Association (AUA); 2009.
73. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52(1):59-64.
74. Lilja H, Semjonow A, Sibley P, Babaian R, Dowell B, Rittenhouse H, Sokoll L. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Prostate Cancer. Washington: American Association for Clinical Chemistry (AACC); 2006.
75. Semjonow A, Zechel C, Brandt B, Flammang F, Pepping B, Hertle L. Teststreifenuntersuchungen: prostataspezifisches Antigen (PSA). *Der Urologe Ausg A* 1995;34(Suppl 1):S91.
76. Lein M, Jung K, Schnorr D, Henke W, Brux B, Loening SA. Rapid screening of PSA: evaluation of an immunochemical membrane strip test. *Clin Chem* 1995;41(10):1545-7.

77. Berg W, Linder C, Eschholz G, Link S, Schubert J. Possibility of improving the acceptance rate of early detection testing for prostate cancer with a one-step test for prostate-specific antigen in whole blood. *Urol Int* 1999;63(2):102-6.
78. Oberpenning F, Hetzel S, Weining C, Brandt B, De AG, Heinecke A, Lein M, Fornara P, Schmid HP, Hertle L, Semjonow A. Semi-quantitative immunochromatographic test for prostate specific antigen in whole blood: tossing the coin to predict prostate cancer? *Eur Urol* 2003;43(5):478-84.
79. van der Crujisen-Koeter IW, van der Kwast TH, Schroder FH. Interval carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)-Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(19):1462-6.
80. Roobol MJ, Roobol DW, Schroder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005;65(2):343-6.
81. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, Bjartell A, Scardino PT, Ulmert D, Lilja H. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521.
82. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, . Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *Journal of Urology* 1994;151(5):1283-90.
83. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal* 1990;4(2):135-7.
84. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):817-21.
85. Semjonow A, Hamm M, Rathert P, Hertle L. Prostate-specific antigen corrected for prostate volume improves differentiation of benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostatic cancer. *Br J Urol* 1994;73(5):538-43.
86. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996;48(6A Suppl):55-61.
87. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-7.
88. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159(1):5-12.
89. 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.
90. 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.
91. Soletormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid HP, Van Poppel H. Biological variation of total prostate-specific antigen: a

- survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005;51(8):1342-51.
92. 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.
  93. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2007. Fort Washington: NCCN; 2007.
  94. Turkeri L, Tarcan T, Biren T, Kullu S, Akdas A. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Br J Urol* 1995;76(2):184-6.
  95. Renfer LG, Schow D, Thompson IM, Optenberg S. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *Journal of Urology* 1995;154(4):1390-1.
  96. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *Journal of Urology* 1989;142(1):71-4.
  97. 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>
  98. 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.
  99. NHS Cancer Screening Programmes. Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. PCRMP Guide No 1. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2006.
  100. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(6):1270-86.
  101. 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.
  102. 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.
  103. 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.
  104. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *Journal of Urology* 2001;166(3):866-70.
  105. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, Bassler IC, Kunnel BS, Orozco RE, Bostwick DG. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998;51(5):749-57.
  106. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *Journal of Urology* 1995;154(4):1295-9.
  107. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *Journal of Urology* 2006;175(3 Pt 1):820-34.

108. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(9):1184-8.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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 gray-scale biopsy. *BJU Int* 2007;100(6):1264-7.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. Cochlin DL, Ganatra RH, Griffiths DF. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol* 2002;57(11):1014-20.
123. 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.
124. 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.
  125. 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.
  126. 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.
  127. 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.
  128. 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.
  129. 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.
  130. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, Bleiberg H, Egevad L, Emberton M. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(3):293-8.
  131. Braeckman J, Autier P, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Bleiberg H, Govindaraju S, Emberton M. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int* 2008;102(11):1560-5.
  132. 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.
  133. 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.
  134. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nutzler R, Kuhn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(1):65-70.
  135. 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.
  136. 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.
  137. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urol Oncol* 2011.

138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. Mueller-Lisse UG, Scherr MK. Proton MR spectroscopy of the prostate. *Eur J Radiol* 2007;63(3):351-60.
144. 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.
145. 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.
146. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, (eds.). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009.
147. Dutch Urological Association. *Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0*. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.
148. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *Journal of Urology* 2007;177(6):2106-31.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.

153. Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, Wheeler TM, Cormack JB, Sotito CK, Cho H, Kawashima A, Tempny-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.
154. 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.
155. 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.
156. Ishizuka O, Tanabe T, Nakayama T, Kawakami M, Kinebuchi Y, Nishizawa O. Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan. *Int J Urol* 2005;12(8):728-32.
157. 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.
158. 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.
159. Chun FK, Briganti A, Graefen M, Montorsi F, Porter C, Scattoni V, Gallina A, Walz J, Haese A, Steuber T, Erbersdobler A, Schlomm T, Ahyai SA, Currlin E, Valiquette L, Heinzer H, Rigatti P, Huland H, Karakiewicz PI. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007;52(2):436-44.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. Park BK, Kim B, Kim CK, Lee HM, Kwon GY. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31(4):534-8.
165. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, Montorsi F, Reske SN, Thalmann GN. The Role of Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Management of Patients with Prostate-Specific Antigen Progression After Radical Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2010.
166. 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. *Rofu* 1996;165(2):152-8.

167. Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *Journal of Urology* 1997;157(3):902-6.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. Souvatzoglou M, Weirich G, Schwarzenboeck S, Maurer T, Schuster T, Bundschuh RA, Eiber M, Herrmann K, Kuebler H, Wester HJ, Hoefler H, Gschwend J, Schwaiger M, Treiber U, Krause BJ. The sensitivity of [11C]choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. *Clin Cancer Res* 2011;17(11):3751-9.
179. 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.
180. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766-71.
181. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18(19):3352-9.

182. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, Leibel S, Scardino PT. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58(3):393-9.
183. Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, Stollfuss J, Schuster T, Weirich G, Wester HJ, Schwaiger M, Krause BJ. [(11)C]Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nucl Med Biol* 2008;35(6):689-95.
184. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, Cozzarini C, Di Muzio N, Rigatti P, Fazio F, Messa C. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(2):301-9.
185. Casamassima F, Masi L, Menichelli C, Bonucci I, Casamassima E, Lazzeri M, Gulisano M, Aterini S. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011;97(1):49-55.
186. Suardi N, Briganti A, Salonia A, Rigatti P. Salvage lymphadenectomy in postprostatectomy patients with prostate-specific antigen recurrence. *Curr Opin Urol* 2011;21(3):237-40.
187. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, Franceschelli A, Martorana G, Manferrari F, Fanti S. 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;50(9):1394-400.
188. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R, Santi I, Nanni C, Allegri V, Montini GC, Ambrosini V, Boschi S, Martorana G, Marzola MC, Fanti S. Is there a role for (11)C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(1):55-63.
189. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbrow JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):995-1000.
190. Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, Hutter RV, Montironi R, Mostofi FK. Prostate tissue factors. In: Murphy G, Denis L, Khoury S, Partin A, Denis L, editors. *Prostate cancer. Second international consultation on prostate cancer*. Plymouth: Plymbridge; 2000. p. 162-201
191. Bennett V, Varma M, Bailey D. Guidelines for the Macroscopic Processing of Radical Prostatectomy and Pelvic Lymphadenectomy Specimens. *J Clin Pathol* 2008;61:713-21.
192. Helpap B, Wittekind C. Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatatumoren des Bundesverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Berlin: Bundesverbandes Deutscher Pathologen; 2006.
193. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-42.
194. Wittekind C, Klimpfing M, Sobin LH. TNM-Atlas. 5th ed. Berlin: Springer; 2011.
195. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *Journal of Urology* 2004;172(3):910-4.
196. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzucchelli R, Montironi R. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch* 2006;448(2):111-8.

197. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996;20(3):286-92.
198. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843-8.
199. Svanholm H, Mygind H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1985;93(2):67-71.
200. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095-101.
201. Kattan MW, Eastham J. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;1(4):221-6.
202. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1201-7.
203. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *Journal of Urology* 2005;173(1):70-2.
204. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, Bostwick DG. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Res* 1985;45(8):3663-7.
205. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31(1):11-24.
206. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1161-8.
207. Wernert N, Seitz G, Achtstatter T. Immunohistochemical investigation of different cytokeratins and vimentin in the prostate from the fetal period up to adulthood and in prostate carcinoma. *Pathol Res Pract* 1987;182(5):617-26.
208. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, (eds.). *World Health Organisation Classification for Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: IARC Pr.; 2004.
209. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1997;28(2):143-8.
210. Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *Journal of Urology* 1995;154(2 Pt 1):347-51.
211. Epstein JI. PSA and PAP as immunohistochemical markers in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):757-70.
212. Magi-Galluzzi C, Xu X, Hlatky L, Hahnfeldt P, Kaplan I, Hsiao P, Chang C, Loda M. Heterogeneity of androgen receptor content in advanced prostate cancer. *Mod Pathol* 1997;10(8):839-45.

213. Murphy GP, Elgamal AA, Su SL, Bostwick DG, Holmes EH. Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate specific membrane antigen. *Cancer* 1998;83(11):2259-69.
214. Beach R, Gown AM, De Peralta-Venturina MN, Folpe AL, Yaziji H, Salles PG, Grignon DJ, Fanger GR, Amin MB. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1588-96.
215. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993;24(3):298-310.
216. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2004;17(3):360-79.
217. Helpap B, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Muller HA. Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. *Der Urologe Ausg A* 1985;24(3):156-9.
218. Helpap B. Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. *Pathologe* 1998;19(1):42-52.
219. Mostofi FK. Hystological typing of prostate tumours. In: Mostofi FK, editor. WHO international histological classification of tumours. 2nd ed. Berlin: Springer; 2002. p. 15-6
220. Burchardt M, Engers R, Muller M, Burchardt T, Willers R, Epstein JI, Ackermann R, Gabbert HE, de la TA, Rubin MA. Interobserver reproducibility of Gleason grading: evaluation using prostate cancer tissue microarrays. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134(10):1071-8.
221. Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG, Sundelin B, Nilsson B, Egevad L. Interobserver reproducibility of percent Gleason grade 4/5 in total prostatectomy specimens. *Journal of Urology* 2002;168(5):2006-10.
222. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004;17(3):292-306.
223. Helpap B, Egevad L. Modified Gleason grading. An updated review. *Histol Histopathol* 2009;24(5):661-6.
224. Renshaw AA. Adequate tissue sampling of prostate core needle biopsies. *Am J Clin Pathol* 1997;107(1):26-9.
225. Brat DJ, Wills ML, Lecksell KL, Epstein JI. How often are diagnostic features missed with less extensive histologic sampling of prostate needle biopsy specimens? *Am J Surg Pathol* 1999;23(3):257-62.
226. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;(216):20-33.
227. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *Journal of Urology* 2002;167(2 Pt 1):516-20.
228. 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.
229. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):394-8.

230. Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):563-9.
231. Dhom G, Degro S. Therapy of prostatic cancer and histopathologic follow-up. *Prostate* 1982;3(6):531-42.
232. Bostwick DG, Egbert BM, Fajardo LF. Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. *Am J Surg Pathol* 1982;6(6):541-51.
233. Helpap B, Kollermann J. Therapieinduzierte Tumorregression des Prostatakarzinoms. *Pathologe* 2004;25(6):461-8.
234. Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, Dupont A, Gomez J, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Candas B, Labrie F. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. *Am J Surg Pathol* 1996;20(1):86-93.
235. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12(8):619-33.
236. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2(1):35-49.
237. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002;60(2):264-9.
238. Arora R, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Li L, Cheng L. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 2004;100(11):2362-6.
239. Mehra R, Han B, Tomlins SA, Wang L, Menon A, Wasco MJ, Shen R, Montie JE, Chinnaiyan AM, Shah RB. Heterogeneity of TMPRSS2 gene rearrangements in multifocal prostate adenocarcinoma: molecular evidence for an independent group of diseases. *Cancer Res* 2007;67(17):7991-5.
240. Desai A, Wu H, Sun L, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod D, Amling C, Kusuda L, Lance R, Herring J, Foley J, Baldwin D, Bishoff JT, Soderdahl D, Moul JW. Complete embedding and close step-sectioning of radical prostatectomy specimens both increase detection of extra-prostatic extension, and correlate with increased disease-free survival by stage of prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(3):212-8.
241. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *Journal of Urology* 1993;149(6):1478-81.
242. Fromont G, Cathelineau X, Rozet F, Prapotnich D, Validire P, Vallancien G. Impact of margin size on the incidence of local residual tumor after laparoscopic radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2004;172(5 Pt 1):1845-7.
243. Fromont G, Baumert H, Cathelineau X, Rozet F, Validire P, Vallancien G. Intraoperative frozen section analysis during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study. *Journal of Urology* 2003;170(5):1843-6.
244. Newman AJ, Jr., Graham MA, Carlton CE, Jr., Lieman S. Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: importance of evaluating every chip. *J Urol* 1982;128(5):948-50.
245. Murphy WM, Dean PJ, Brasfield JA, Tatum L. Incidental carcinoma of the prostate. How much sampling is adequate? *Am J Surg Pathol* 1986;10(3):170-4.
246. Martino P, Palazzo S, Battaglia M, Lucarelli G, Selvaggi FP. Incidental prostatic cancer: repeat TURP or biopsy? *Urol Int* 2004;73(3):193-7.

247. van Andel G, Vleeming R, Kurth K, de Reijke TM. Incidental carcinoma of the prostate. *Semin Surg Oncol* 1995;11(1):36-45.
248. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;(216):34-63.
249. Höfler H. Empfehlungen zur Organ-/Gewebeentnahme und Gewebeasservierung für Forschung und Lehre. *Pathologe* 2004;25(4):259-61.
250. Nationaler Ethikrat. Biobanken für die Forschung. Stellungnahme. Berlin: Nationaler Ethikrat; 2004.
251. 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.
252. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. *Annals of Internal Medicine* 2002;137(11):915-6.
253. Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, Stephenson RA, Potosky AL. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Cancer* 2003;97(7):1653-62.
254. 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.
255. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht N04-02. Köln: IQWiG; 2007.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. 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.
262. 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.

263. 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.
264. Ojha RP, Fischbach LA, Zhou Y, Felini MJ, Singh KP, Thertulien R. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2010;34(3):274-8.
265. 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.
266. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer--a seer analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):58-68.
267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. Shapley 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. Parker C. The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: the case for conservative management. *BJU Int* 2005;96(7):952-3.
276. 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.
277. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997;349(9056):906-10.

278. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* 1998;82(2):342-8.
279. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150(2 Pt 1):379-85.
280. Graefen M, Ahyai S, Heuer R, Salomon G, Schlomm T, Isbarn H, Budaus L, Heinzer H, Huland H. Aktive Überwachung des Prostatakarzinoms. *Der Urologe Ausg A* 2008;47(3):261-9.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. Irwin MB, Trapasso JG. Identification of insignificant prostate cancers: analysis of preoperative parameters. *Urology* 1994;44(6):862-7.
288. 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.
289. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167(6):2435-9.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. 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.

294. Ochiai A, Troncoso P, Chen ME, Lloreta J, Babaian RJ. The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended biopsy: implication for expectant management. *J Urol* 2005;174(6):2164-8, discussion.
295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. 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.
300. 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.
301. 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.
302. Spitz MR, Strom SS, Yamamura Y, Troncoso P, Babaian RJ, Scardino PT, Wheeler T, Amos CI, von Eschenbach A, Kagan J. Epidemiologic determinants of clinically relevant prostate cancer. *Int J Cancer* 2000;89(3):259-64.
303. 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.
304. 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.
305. 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.
306. 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.
307. 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.
308. Koppie TM, Grossfeld GD, Miller D, Yu J, Stier D, Broering JM, Lubeck D, Henning JM, Flanders SC, Carroll PR. Patterns of treatment of patients with prostate cancer initially

- managed with surveillance: results from The CaPSURE database. *Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor. Journal of Urology* 2000;164(1):81-8.
309. 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. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8.
310. Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Stranne J, Hugosson J. The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer. The Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur J Cancer* 2011;47(4):545-53.
311. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5(2):101-6.
312. Carter CA, Donahue T, Sun L, Wu H, McLeod DG, Amling C, Lance R, Foley J, Sexton W, Kusuda L, Chung A, Soderdahl D, Jackmaan S, Moul JW. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21(21):4001-8.
313. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *Journal of Urology* 2007;178(3 Pt 2):S14-S19.
314. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555-65.
315. Klotz L. Active surveillance versus radical treatment for favorable-risk localized prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(5):355-62.
316. 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.
317. Louie-Johnsun M, Neill M, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Eden C. Final outcomes of patients with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance but treated surgically. *BJU Int* 2009;104(10):1501-4.
318. Choo R, Danjoux C, Morton G, Szumacher E, Sugar L, Gardner S, Kim M, Choo CM, Klotz L. How much does Gleason grade of follow-up biopsy differ from that of initial biopsy in untreated, Gleason score 4-7, clinically localized prostate cancer? *Prostate* 2007;67(15):1614-20.
319. Griffin CR, Yu X, Loeb S, Desireddi VN, Han M, Graif T, Catalona WJ. Pathological features after radical prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *Journal of Urology* 2007;178(3 Pt 1):860-3.
320. Suardi N, Capitanio U, Chun FK, Graefen M, Perrotte P, Schlomm T, Haese A, Huland H, Erbersdobler A, Montorsi F, Karakiewicz PI. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer: an analysis of pathologic features. *Cancer* 2008;113(8):2068-72.
321. Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *Journal of Urology* 2009;181(4):1628-33.

322. Thaxton CS, Loeb S, Roehl KA, Kan D, Catalona WJ. Treatment outcomes of radical prostatectomy in potential candidates for 3 published active surveillance protocols. *Urology* 2010;75(2):414-8.
323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *Journal of Urology* 2002;167(4):1664-9.
327. Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *Journal of Urology* 2007;177(2):505-9.
328. Loeb S, Sutherland DE, D'Amico AV, Roehl KA, Catalona WJ. PSA velocity is associated with gleason score in radical prostatectomy specimen: marker for prostate cancer aggressiveness. *Urology* 2008;72(5):1116-20.
329. Isharwal S, Makarov DV, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, Partin AW, Carter HB, Veltri RW. ProPSA and Diagnostic Biopsy Tissue DNA Content Combination Improves Accuracy to Predict Need for Prostate Cancer Treatment Among Men Enrolled in an Active Surveillance Program. *Urology* 2011.
330. 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.
331. 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.
332. 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.
333. 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.
334. 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, Guillionneau B. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *Journal of Urology* 2009;181(4):1635-41.
335. 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.

336. Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, Ogawa O, Suzukamo Y, Fukuhara S, Saito Y, Tobisu K, Kakizoe T, Shibata T, Fukuda H, Akakura K, Suzuki H, Shinohara N, Egawa S, Irie A, Sato T, Maeda O, Meguro N, Sumiyoshi Y, Suzuki T, Shimizu N, Arai Y, Terai A, Kato T, Habuchi T, Fujimoto H, Niwakawa M. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(2):122-8.
337. 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.
338. Stephenson AJ, Aprikian AG, Souhami L, Behloul H, Jacobson AI, Begin LR, Tanguay S. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology* 2002;59(5):652-6.
339. Wu H, Sun L, Moul JW, Wu HY, McLeod DG, Amling C, Lance R, Kusuda L, Donahue T, Foley J, Chung A, Sexton W, Soderdahl D. Watchful waiting and factors predictive of secondary treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2004;171(3):1111-6.
340. 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.
341. San Francisco I, Werner L, Regan MM, Garnick MB, Buble G, Dewolf WC. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *Journal of Urology* 2011;185(2):471-6.
342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. Gorin MA, Soloway CT, Eldefrawy A, Soloway MS. Factors That Influence Patient Enrollment in Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer. *Urology* 2011.
346. 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.
347. 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.
348. 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.
349. 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.

350. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, Kattan MW, Monfardini S, Moul JW, Naeim A, Van PH, Saad F, Sternberg CN. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *BJU Int* 2010;106(4):462-9.
351. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2005;352(19):1977-84.
352. Swindle P, Eastham JA, Otori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903-7.
353. 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.
354. 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.
355. Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006;175(6):2011-7.
356. 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)
357. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, Holmberg L. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347(11):790-6.
358. Schmeller N, Lubos W. Early endocrine therapy versus radical prostatectomy combined with early endocrine therapy for stage D1 prostate cancer. *Br J Urol* 1997;79(2):226-34.
359. Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2011;8(5):1503-12.
360. 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.
361. 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.
362. 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.
363. 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.

364. 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.
365. 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.
366. Michl U, Graefen M, Noldus J, Eggert T, Huland H. Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie. *Der Urologe Ausg A* 2003;42(9):1196-202.
367. Loeb S, Roehl KA, Helfand BT, Catalona WJ. Complications of open radical retropubic prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *Urology* 2008;72(4):887-91.
368. 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.
369. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316-81.
370. Dearnaley DP, Hall E, Jackson C, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Gadd J, Warrington A, Bidmead M, Horwich A. Phase III Trial of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: side effects and PSA control. [Abstract]. *Br J Cancer* 2001;85(Suppl 1):15.
371. 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.
372. 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.
373. 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.
374. 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.
375. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(7):1106-11.
376. 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.

377. 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.
378. 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.
379. 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.
380. 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.
381. 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.
382. 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.
383. 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.
384. 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.
385. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, Duchesne G, Kovacec O, D'Este C. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(11):841-50.
386. 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.
387. 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.
388. 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.

389. 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.
390. 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.
391. 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.
392. 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.
393. 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.
394. Morikawa LK, Roach M, III. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):6-16.
395. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (3. Update-Recherche). 2008 [cited: 2011 Jul 05]. Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19\\_Abschluss\\_Protonen-Prostatakarzinom.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf)
396. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Pearson SD, Kuba M, Tramontano A. Brachytherapy & Proton Beam Therapy for treatment of clinically-localized, low-risk prostate cancer. Institute for Clinical and Economic Review. Final Appraisal Document. 2008 Available from: <http://www.icer-review.org/index.php/Download-document/43-Executive-Summary-Brachytherapy-and-Proton-Beam-Therapy-for-Treatment-of-Clinically-Localized-Low-Risk-Prostate-Cancer.html>
397. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, Hishikawa Y. Multi-Institutional Phase II Study of Proton Beam Therapy for Organ-Confining Prostate Cancer Focusing on the Incidence of Late Rectal Toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010.
398. Terasawa T, Dvorak T, Ip S, Raman G, Lau J, Trikalinos TA. Systematic review: charged-particle radiation therapy for cancer. *Ann Intern Med* 2009;151(8):556-65.
399. Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, Marcus RB, Jr., Mendenhall WM, Nichols RC, Morris CG, Williams CR, Costa J, Henderson R. Early Outcomes from Three Prospective Trials of Image-guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010.
400. Brada M, Pijls-Johannesma M, De RD. Current clinical evidence for proton therapy. *Cancer J* 2009;15(4):319-24.
401. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9149):267-72.

402. 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.
403. 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.
404. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Prostate Carcinoma: Final Results of Phase III Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010.
405. 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.
406. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, Marzi S, Landoni V, Fowler J, Strigari L. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):11-8.
407. Norkus D, Miller A, Kurtinaitis J, Haverkamp U, Popov S, Prott FJ, Valuckas KP. A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractionated three-dimensional external-beam radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma : a report on acute toxicity. *Strahlenther Onkol* 2009;185(11):715-21.
408. Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Konski AA, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma CM, McNeeley SW, Buyyounouski MK, Price RA, Jr. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):518-26.
409. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, Leibenhaut MH, Husain SM, Rotman M, Souhami L, Sandler HM, Shipley WU. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;365(2):107-18.
410. 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.
411. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Interval to testosterone recovery after hormonal therapy for prostate cancer and risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):10-5.
412. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ, Suh WW, Renshaw AA, Loffredo M, McMahon E, Kantoff PW, D'Amico AV. Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1046-52.
413. 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.
414. 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.

415. 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.
416. 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.
417. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009;327945.
418. 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.
419. 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.
420. 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.
421. 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.
422. Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;57(3):273-8.
423. 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.
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. 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.
428. 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.

429. D'Souza WD, Thames HD, Kuban DA. Dose-volume conundrum for response of prostate cancer to brachytherapy: summary dosimetric measures and their relationship to tumor control probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1540-8.
430. Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *CMAJ* 2001;164(7):975-81.
431. 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.
432. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Update. Rapid Report. Auftrag N10-01. Version 1.0. 2010 [cited: 2011 Jun 23]. Available from: [http://www.iqwig.de/download/N10-01\\_Rapid\\_Report\\_Brachytherapie\\_beim\\_Prostatakarzinom.pdf](http://www.iqwig.de/download/N10-01_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf)
433. Wirth MP, Herrmann T, Alken P, Kovacs G, Muller H, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhauser K. Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Der Urologe Ausg A* 2002;41(4):369-73.
434. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(4):944-52.
435. 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.
436. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, Buyyounouski MK, D'Ambrosio DJ, Feigenberg SJ, Chen DY, Pollack A. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):338-45.
437. Niehaus A, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Galbreath RW, Adamovich E. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):136-43.
438. Quan AL, Ciezki JP, Reddy CA, Angermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, Chehade N, Altman A, De OG, Klein EA. Improved biochemical relapse-free survival for patients with large/wide glands treated with prostate seed implantation for localized adenocarcinoma of prostate. *Urology* 2006;68(6):1237-41.
439. Potters L, Torre T, Ashley R, Leibel S. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1187-92.
440. Lee HK, Adams MT, Shi Q, Basillote J, Lamonica J, Miranda L, Motta J. Seed implant retention score predicts the risk of prolonged urinary retention after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1445-9.
441. Pal RP, Bhatt JR, Khan MA, Duggleby S, Camilleri P, Bell CR, Elwell C, Kunkler RB. Prostatic length predicts functional outcomes after iodine-125 prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2011;10(2):107-16.
442. Roeloffzen EM, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JG, Moerland MA, Van VM. Acute urinary retention after I-125 prostate brachytherapy in relation to dose in different regions of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):76-84.

443. Kollmeier MA, Stock RG, Cesaretti J, Stone NN. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. *Journal of Urology* 2005;173(3):808-12.
444. 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.
445. 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.
446. 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.
447. 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.
448. 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.
449. 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.
450. 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.
451. 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.
452. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio 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.
453. 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.
454. 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.
455. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Does hormonal manipulation in conjunction with permanent interstitial brachytherapy, with or without supplemental external beam irradiation, improve the biochemical outcome for men with intermediate or high-risk prostate cancer? *BJU Int* 2003;91(1):23-9.
456. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316-81.
457. 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.
458. 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.
459. 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.
460. 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.
461. 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.
462. 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.
463. 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.
464. 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.
465. 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.
466. 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.
467. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1097-105.
468. 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.
469. 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.
470. Wirth MP, Hermann T, Alken P, Kovacs G, Muller RP, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhauser K. Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2002;178(2):115-9.

471. Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, Bertermann H. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74(2):137-48.
472. Corner C, Rojas AM, Bryant L, Ostler P, Hoskin P. A Phase II study of high-dose-rate afterloading brachytherapy as monotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):441-6.
473. Martin T, Baltas D, Kurek R, Roddiger S, Kontova M, Anagnostopoulos G, Dannenberg T, Buhleier T, Skazikis G, Tunn U, Zamboglou N. 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. *Strahlenther Onkol* 2004;180(4):225-32.
474. Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, Sebastian E, Brabbins D, Gustafson G. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(1):61-9.
475. 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.
476. 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.
477. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68(1):121-5.
478. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, Guillonneau B. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol* 2007;178(1):120-4.
479. 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.
480. 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.
481. 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.
482. 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.
483. Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, Klein EA. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology* 2004;63(3):528-31.
484. 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.
485. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. *Eur Urol* 2006;50(5):927-34.

486. Warmuth M, Johansson T. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Systematic Review. Decision Support Document Nr. 037. 2010 [cited: 2011 Mae 14]. Available from: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/887/1/DSD\\_37.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/887/1/DSD_37.pdf)
487. Lukka H, Waldron T, Chin J, Mayhew L, Warde P, Winkquist E, Rodrigues G, Shayegan B. High-intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: a Systematic Review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010.
488. 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.
489. 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.
490. 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.
491. 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.
492. 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.
493. Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, Marciari N, Pioli F, Giri MG, Benecchi PL, Comunale L, Porcaro AB. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. Int J Hyperthermia 2007;23(5):451-6.
494. Sherar MD, Trachtenberg J, Davidson SR, Gertner MR. Interstitial microwave thermal therapy and its application to the treatment of recurrent prostate cancer. Int J Hyperthermia 2004;20(7):757-68.
495. 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.
496. Tsakiris P, Thuroff S, de la RJ, Chaussy C. Transrectal high-intensity focused ultrasound devices: a critical appraisal of the available evidence. J Endourol 2008;22(2):221-9.
497. 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.
498. 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.
499. 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.
500. Chaussy C, Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: results after 3 years. Mol Urol 2000;4(3):179-82.
501. 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.

502. 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.
503. 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.
504. 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.
505. 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.
506. 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.
507. 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.
508. 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.
509. 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.
510. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-Intensity Focussed Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2010.
511. Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002;60(2 Suppl 1):3-11.
512. 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.
513. 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.
514. 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.
515. 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.
516. 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.

517. 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.
518. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006;106(12):2603-9.
519. 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.
520. 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.
521. 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.
522. 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.
523. 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.
524. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109(7):1273-8.
525. 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.
526. 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.
527. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121-8.
528. 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.
529. 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.
530. Mearini L, Zucchi A, Costantini E, Bini V, Nunzi E, Porena M. Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced NOM0 prostate cancer. *Urol Int* 2010;85(2):166-72.
531. 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.
532. 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.

533. 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.
534. 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.
535. 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.
536. 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.
537. 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.
538. 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.
539. Casey JT, Meeks JJ, Greco KA, Wu SD, Nadler RB. Outcomes of locally advanced (T3 or greater) prostate cancer in men undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Endourol* 2009;23(9):1519-22.
540. 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.
541. Verhagen PC, Schroder FH, Collette L, Bangma CH. Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol* 2010;58(2):261-9.
542. Vickers AJ, Bianco FJ, Gonen M, Cronin AM, Eastham JA, Schrag D, Klein EA, Reuther AM, Kattan MW, Pontes JE, Scardino PT. Effects of pathologic stage on the learning curve for radical prostatectomy: evidence that recurrence in organ-confined cancer is largely related to inadequate surgical technique. *Eur Urol* 2008;53(5):960-6.
543. 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>
544. Menon M, Bhandari M, Gupta N, Lane Z, Peabody JO, Rogers CG, Sammon J, Siddiqui SA, Diaz M. Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. *Eur Urol* 2010;58(6):838-46.
545. 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.
546. 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.

547. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, Zaramella S, Sogni F, Kocjancic E, Mondaini N, Bonvini D, Tizzani A, Frea B. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol* 2007;51(4):922-9.
548. 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.
549. 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.
550. 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.
551. 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.
552. 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.
553. 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.
554. 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.
555. 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.
556. 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.
557. 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.
558. 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.
559. 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.
560. Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, Vaccaro V, Milella M, Nistico C, Ruggeri EM, Sperduti I, Bracarda S, Pinnaro P, Lanzetta G, Muti P, Cognetti F, Carlini P. Impact of hormonal

- treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer* 2010;10:675.
561. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, Pinnaro P, Terzoli E, Cognetti F, Carlini P. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115(15):3446-56.
562. 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.
563. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, Incrocci L, Lebesque JV. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):980-8.
564. 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.
565. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, Gomella L, Grignon D, Gillin M, Morton G, Pisansky T, Sandler H. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiation therapy oncology group 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):39-47.
566. 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.
567. 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.
568. 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.
569. 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.
570. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):330-7.
571. Hummel S, Simpson EL, Hemingway P, Stevenson MD, Rees A. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(47):1-iv.
572. 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.
573. 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.
574. 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.
575. 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.
576. 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.
577. 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.
578. 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.
579. 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.
580. 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.
581. 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.
582. 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.
583. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7.
584. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *Journal of Urology* 2003;169(3):849-54.
585. Catalona WJ, Miller DR, Kavoussi LR. Intermediate-term survival results in clinically understaged prostate cancer patients following radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1988;140(3):540-3.
586. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(7):336-42.
587. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, Armitage JN, Scott R, Calleary J, Illing R, Kirkham A, Freeman A, Ogden C, Allen C, Emberton M. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer* 2009;101(1):19-26.

588. Mearini L, D'Urso L, Collura D, Zucchi A, Costantini E, Formiconi A, Bini V, Muto G, Porena M. Visually directed transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a preliminary report on the Italian experience. *Journal of Urology* 2009;181(1):105-11.
589. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, Nagata Y. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009;16(11):881-6.
590. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005010.
591. 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.
592. 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.
593. 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.
594. 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.
595. 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.
596. 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.
597. 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.
598. 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.
599. 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.
600. 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.

601. Collette L, Van Poppel H, Bolla M, van Cangh P, Vekemans K, Da PL, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, Pierart M. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). *Eur J Cancer* 2005;41(17):2662-72.
602. 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.
603. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2008;88(1):1-9.
604. 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.
605. 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.
606. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. *Cancer* 2006;106(12):2531-9.
607. 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.
608. 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.
609. 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.
610. 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.
611. 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.
612. 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.
613. 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.
614. 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.
615. Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, de Pijck L, Collette L. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol* 2009;55(1):14-22.
616. 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.
617. Kleeberg UR. Endokrine Therapie versus Beobachtung nach R0-Resektion nodal positiver Prostatakarzinome. *Strahlenther Onkol* 2000;176(6):293-4.
618. 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.
619. 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.
620. 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.
621. Schmidt JD, Gibbons RP, Murphy GP, Bartolucci A. Evaluation of adjuvant estramustine phosphate, cyclophosphamide, and observation only for node-positive patients following radical prostatectomy and definitive irradiation. Investigators of the National Prostate Cancer Project. *Prostate* 1996;28(1):51-7.
622. deVere WR, Babaian RK, Feldman M, Krane RJ, Olsson CA. Adjunctive therapy with interstitial irradiation for prostate cancer. *Urology* 1982;19(4):395-8.
623. Robnett TJ, Whittington R, Malkowicz SB, Brereton HD, van Arsdalen K, Drach G, Wein AJ. Long-term use of combined radiation therapy and hormonal therapy in the management of stage D1 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1146-51.
624. 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.
625. 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.
626. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, Gallina A, Bianchi M, Fantini GV, Bolognesi A, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* 2009;55(5):1003-11.
627. 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.
628. 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.
629. 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.

630. 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.
631. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006018.
632. 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.
633. 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.
634. 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.
635. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo B, Kantoff PW. Risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation alone or in conjunction with combined or less than combined androgen suppression therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(18):2979-83.
636. Noldus J. Die Nerverhaltende radikale retropubische Prostatektomie. *Forum DKI* 2002;Sonderheft 1:49.
637. 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.
638. 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.
639. 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.
640. 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.
641. Bolla M, Artignan X, Fournier P, Brochon D, Ringeisen F, Descotes JL. L'association hormonothérapie néoadjuvante et irradiation externe dans les cancers de la prostate. *Bull Cancer* 2006;93(11):1101-5.
642. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Kylmala T, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Armstrong J. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(6):441-52.
643. 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.
644. 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.
645. 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.
646. 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.
647. 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.
648. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003506.
649. 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.
650. 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.
651. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491-8.
652. Messing EM. Re: Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003;170(5):1955-6.
653. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988;(7):165-70.
654. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *Journal of Urology* 2001;165(4):1146-51.
655. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3973-8.
656. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003;61(2):365-9.
657. Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-74.
658. Foster LS, Jajodia P, Fournier G, Jr., Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1993;149(5):1024-8.

659. Fowler JE, Jr., Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Journal of Urology* 1995;153(3 Pt 2):1011-4.
660. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid HP, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2009.
661. 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.
662. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *Journal of Urology* 2005;173(3):797-802.
663. Fitch DL, McGrath S, Martinez AA, Vicini FA, Kestin LL. Unification of a common biochemical failure definition for prostate cancer treated with brachytherapy or external beam radiotherapy with or without androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(5):1430-9.
664. Buyyounouski MK, Hanlon AL, Eisenberg DF, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Uzzo RG, Pollack A. Defining biochemical failure after radiotherapy with and without androgen deprivation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1455-62.
665. Denham JW, Kumar M, Gleeson PS, Lamb DS, Joseph D, Atkinson C, Matthews J, Tai KH, Spry NA, Christie D, Turner S, Greer PB, D'Este C, Steigler A. Recognizing false biochemical failure calls after radiation with or without neo-adjuvant androgen deprivation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(2):404-11.
666. Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdoell M. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(2):355-67.
667. Scardino PT. The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Semin Urol* 1983;1(4):243-52.
668. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, Da PL, Bocciardi A, Rigatti P, Fazio F. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007;52(2):423-9.
669. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004;94(3):299-302.
670. 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.
671. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;84(2):197-215.
672. 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.

673. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2035-41.
674. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Hocht S, Miller K, Siegmann A, Schostak M, Neumann K, Hinkelbein W. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1009-16.
675. Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, Panzarella T, Catton P, McLean M, Milosevic M. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2001;59(1):51-60.
676. Coetzee LJ, Hars V, Paulson DF. Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology* 1996;47(2):232-5.
677. Garg MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S, Velasco J, Pontes E, Wood DP, Jr., Porter AT, Forman JD. Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. *Urology* 1998;51(6):998-1002.
678. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, Park J, Althausen A, Heney NM, Shipley WU. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):731-6.
679. Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S, Leibel SA. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):327-33.
680. 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.
681. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(3):640-7.
682. Berge V, Baco E, Karlsen SJ. A prospective study of salvage high-intensity focused ultrasound for locally radiorecurrent prostate cancer: early results. *Scand J Urol Nephrol* 2010;44(4):223-7.
683. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, Scott R, Illing R, Freeman A, Allen C, Emberton M. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int* 2008;102(7):786-92.
684. 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.
685. Jerezek-Fossa BA, Zerini D, Vavassori A, Fodor C, Santoro L, Minissale A, Cambria R, Cattani F, Garibaldi C, Serafini F, Matei VD, de CO, Orecchia R. Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(1):115-25.
686. 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.

687. Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):448-53.
688. Heidenreich A, Semrau R, Thuer D, Pfister D. Die radikale Salvageprostatektomie: Therapie der lokalen Prostatarezidivs nach Strahlentherapie. *Der Urologe Ausg A* 2008;47(11):1441-6.
689. 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.
690. 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.
691. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4(4):196-203.
692. Miller K, Borgermann C, Thuroff J, Albers P, Wirth M. Therapeutic options for hormone-refractory prostate cancer. *Der Urologe Ausg A* 2006;45(5):580, 582-5.
693. 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.
694. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, Nesrallah L, Srougi M. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol* 2000;26:276-82.
695. 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.
696. 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.
697. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004;93(9):1177-82.
698. 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.
699. de Leval J., Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, Bouffieux C, Coppens L, Bonnet P, Andrianne R, Wlatregny D. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):163-71.
700. European Association of Urology (EAU). Clinical study hoe 766U/3008 (TULP). Intermittent androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Arnhem: EAU; 2002.
701. Winquist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from

- the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer* 2006;6:112.
702. 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.
703. 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.
704. 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.
705. 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.
706. 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.
707. 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.
708. 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.
709. 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.
710. 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)
711. Tannock IF, de WR, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Tureson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
712. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *Journal of Urology* 1995;153(6):1946-7.
713. 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.
714. Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *Journal of Urology* 1981;126(3):372-5.
715. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994;12(9):1868-75.
716. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *Journal of Urology* 1993;149(3):607-9.
717. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Beldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Journal of Urology* 2006;175(1):27-34.
718. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hershey D, Gordon R, . Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1456-66.
719. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1566-72.
720. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994;43(3):408-10.
721. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15(1):382-8.
722. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167-72.
723. Smith DC. Secondary hormonal therapy. *Semin Urol Oncol* 1997;15(1):3-12.
724. Miller K, Becker K, Finke F, Geiges G, Gockel-Beining B, Hossfeld DK, Miller K, Osieka R, Russel C, Tesch H, Weissbach L, Wirth M, Wolff JM. Interdisziplinäre Therapieempfehlungen zur Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. *Aktuelle Urol* 2006;37(3):201-4.
725. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20.
726. Lucas A, Petrylak DP. The case for early chemotherapy for the treatment of metastatic disease. *Journal of Urology* 2006;176(6 Pt 2):S72-S75.
727. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de WR, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(1):203-11.
728. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3089-94.
729. Schellhammer PF, Higano C, Berger ER, Shore N, Small E, Penson D, Ferrari A, Sims R, Yuh L, Frohlich M, Kantoff P. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, phase III trial of sipuleucel-T in men with metastatic, androgen independent prostatic adenocarcinoma (AIPC). *AUA Annual Meeting 25-30 april 2009, Abstract. 2009.*

730. 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.
731. Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP, Parker CC. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008;101(4):440-3.
732. 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.
733. 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.
734. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006250.
735. 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.
736. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005;4(1):31-7.
737. 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.
738. 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.
739. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, Sanders K, Sydes MR. 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;10(9):872-6.
740. 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.
741. 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.
742. 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* 2010;(1):CD006716.
743. 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.
744. 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.
745. Morgan G, Lipton A. Antitumor effects and anticancer applications of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2010;37 Suppl 2:S30-S40.
746. Witjes W, Tammela T, Wirth M. Effectiveness of zoledronic acid for the prevention of bone metastases in high risk prostate cancer patients: A randomised, open label, multicenter study of the European Association of Urology (EAU) in cooperation with the Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG) and the Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO). An initial report of the "ZEUS" study. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2006;24(18S):14644.
747. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000;31(5):578-83.
748. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2989-94.
749. Eaton CL, Coleman RE. Pathophysiology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in treatment. *Cancer Treat Rev* 2003;29(3):189-98.
750. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-82.
751. 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.
752. 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.
753. Koswig S, Budach V. Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie (10 mal 3 Gy vs. 1 mal 8 Gy). Eine prospektive Studie. *Strahlenther Onkol* 1999;175(10):500-8.
754. 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.
755. 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.
756. 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.
757. 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.
758. 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.

759. 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.
760. Michigan S, Catalona WJ. Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: response to endocrine and radiation therapy. *J Urol* 1977;118(5):733-8.
761. Feng MI, Bellman GC, Shapiro CE. Management of ureteral obstruction secondary to pelvic malignancies. *J Endourol* 1999;13(7):521-4.
762. 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.
763. Ganatra AM, Loughlin KR. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents. *Journal of Urology* 2005;174(6):2125-8.
764. 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.
765. 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.
766. Dowling RA, Carrasco CH, Babaian RJ. Percutaneous urinary diversion in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1991;37(2):89-91.
767. de Reijke T., Derobert E. Prognostic factor analysis in patients with advanced prostate cancer treated by castration plus anandron or placebo: a final update. *Eur Urol* 2002;42(2):139-46.
768. Oefelein MG. Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63(6):1117-21.
769. 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.
770. 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.
771. Anast JW, Andriole GL, Grubb RL. Managing the local complications of locally advanced prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2007;8(3):211-6.
772. 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.
773. Vernia P, Fracasso PL, Casale V, Villotti G, Marcheggiano A, Stigliano V, Pinnaro P, Bagnardi V, Caprilli R. Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial. *Lancet* 2000;356(9237):1232-5.
774. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Foppiano F, Vitale V. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study. *Strahlenther Onkol* 2003;179(7):464-70.
775. 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.

776. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(5):1006-13.
777. Beyer J, Wessela S, Hakenberg OW, Kuhlisch E, Halbritter K, Froehner M, Wirth MP, Schellong SM. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. *J Thromb Haemost* 2009;7(4):597-604.
778. Sherman DM, Mangini L, Poirier P, Kadish SP. Double-blind comparison of loperamide and placebo in the treatment of radiation-induced diarrhea. *Adv Ther* 1989;6:103-111.
779. Yavuz MN, Yavuz AA, Aydin F, Can G, Kavgaci H. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):195-202.
780. Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003455.
781. McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90(12):2278-87.
782. Spetz AC, Zetterlund EL, Varenhorst E, Hammar M. Incidence and management of hot flashes in prostate cancer. *J Support Oncol* 2003;1(4):263-70, 272.
783. Cervenakov I, Kopečný M, Jancar M, Chovan D, Mal'a M. 'Hot flush', an unpleasant symptom accompanying antiandrogen therapy of prostatic cancer and its treatment by cyproterone acetate. *Int Urol Nephrol* 2000;32(1):77-9.
784. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, Catalan R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1290-5.
785. Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, Andersen JT, Walter S, Brixen K. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. *BJU Int* 2007;100(4):749-54.
786. Malcolm JB, Derweesh IH, Kincade MC, Diblasio CJ, Lamar KD, Wake RW, Patterson AL. Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. *Can J Urol* 2007;14(3):3551-9.
787. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE, Jr., Cross JT, Jr., Owens DK, Dallas P, Dolan NC, Forciea MA, Halasyamani L, Hopkins RH, Jr., Shekelle P. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148(2):141-6.
788. Weissbach L. Diagnostik von Knochenmetastasen urologischer Tumoren und deren Behandlung mit Bisphosphonaten. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Frankfurt 2006 PL - Germany. *Der Urologe Ausg A* 2006;45(12):1527-31.
789. Hakimian P, Blute M, Jr., Kashanian J, Chan S, Silver D, Shabsigh R. Metabolic and cardiovascular effects of androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2008;102(11):1509-14.
790. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181(5):1998-2006.
791. Beer TM, Myrthue A. Calcitriol in the treatment of prostate cancer. *Anticancer Res* 2006;26(4A):2647-51.

792. Johansson JE, Wersall P, Brandberg Y, Andersson SO, Nordstrom L. Efficacy of epoetin beta on hemoglobin, quality of life, and transfusion needs in patients with anemia due to hormone-refractory prostate cancer--a randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35(4):288-94.
793. Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis K, Repousis P, Chloraki-Bobota A, Majed H, Pagalou-Thoua E, Tsintavis A, Koutsilieris M. Epoetin beta (NeoRecormon) corrects anaemia in patients with hormone-refractory prostate cancer and bone metastases. *Anticancer Res* 2004;24(3b):1957-61.
794. Winquist E, Julian JA, Moore MJ, Nabid A, Sathya J, Wood L, Venner P, Levine M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of epoetin alfa in men with castration-resistant prostate cancer and anemia. *J Clin Oncol* 2009;27(4):644-6.
795. Iversen P, Tammela TL, Vaage S, Lukkarinen O, Lodding P, Bull-Njaa T, Viitanen J, Hoisaeter P, Lundmo P, Rasmussen F, Johansson JE, Persson BE, Carroll K. A randomised comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer. First report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6. *Eur Urol* 2002;42(3):204-11.
796. Widmark A. New principles in the treatment of prostate cancer--the oncologist's view. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2003;(212):23-7.
797. Tyrrell C. Immediate Treatment with Bicalutamide, 150 mg/d, Following Radiotherapy in Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. *Rev Urol* 2004;6 Suppl 2:S29-S36.
798. Perdoni S, Autorino R, De PS, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, Pingitore D, Gallo L, De SM, Bianco AR, Di Lorenzo G. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):295-300.
799. Dachverband Osteologie (DVO). Evidenz-basierte Konsensus-Leitlinien zur Osteoporose. 2006 [cited: 2011 Mae 24].
800. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Palliative Care. V.1.2009. 2009 [cited: 2011 Mae 28]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
801. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17(1):20-8.
802. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(18):2932-47.
803. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007;12(9):1143-50.
804. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187-205.
805. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO Clinical Recommendations. Viganello-Lugano: ESMO; 2009.

806. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Goldstein M, Hume H, McCullough JJ, McIntyre RE, Powell BL, Rainey JM, Rowley SD, Rebullia P, Troner MB, Wagnon AH. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1519-38.
807. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Piper M, Rades D, Steensma DP, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373(9674):1532-42.
808. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, Cella DF, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Rarick MU, Regan DH, Lichtin AE. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008;26(1):132-49.
809. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii122-ii125.
810. Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15(3):143-55.
811. Scotte F, Banu E, Medioni J, Levy E, Ebenezer C, Marsan S, Banu A, Tourani JM, Andrieu JM, Oudard S. Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot. *Cancer* 2008;112(7):1625-31.
812. Scotte F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, Magherini E, Fabre-Guillevin E, Andrieu JM, Oudard S. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4424-9.
813. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Tumorschmerzen. 2007 [cited: 2011 Mae 24]. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/Tumorschmerzen.pdf>
814. Leitliniengruppe Hessen. Palliativversorgung. Hausärztliche Leitlinie. Leitliniengruppe Hessen; 2009.
815. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung. München: Zuckschwerdt; 2008.
816. 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.
817. Manassero F, Traversi C, Ales V, Pistolesi D, Panicucci E, Valent F, Selli C. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial. *Neurourol Urodyn* 2007;26(7):985-9.
818. 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.
819. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(4):924-31.

820. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, Stubinger JH, Portillo FJ, Junemann KP. Erektionsstatus nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie. Nächtliche Früherektion als Parameter der postoperativen organisch-erektilen Integrität. *Der Urologe Ausg A* 2005;44(5):521-6.
821. 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.
822. Otto U, Dombo O. Studie zur Identifikation von Prädiktoren für die individuelle Rehabilitationsdauer und den langfristigen Rehabilitationserfolg. Patienten mit Prostatacarcinom. In: Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung der Träger der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung im Lande Nordrhein-Westfalen, editor. *Stationäre Rehabilitation bei Mamma-, Magen- und Prostatacarcinom*. Regensburg: Roderer; 2002. p. 85-138
823. Vahlensieck W, Gack M, Gleissner J, Hoffmann W, Liedke S, Otto U, Sauerwein D, Schindler E, Schultheis H, Sommer F, Templin R, Zellner M. Struktur- und Prozessqualität der stationären urologischen Rehabilitation. *Der Urologe Ausg A* 2005;44(1):51-6.
824. Dombo O, Otto U. Rehabilitation. Allgemeine Grundlagen. In: Rübben H, editor. *Uroonkologie*. Berlin: Springer; 2007. p. 203-18
825. Dombo O, Otto U. Stress-Inkontinenz beim Mann: Anatomische und funktionelle Besonderheiten. *J Urol Gynaecol* 2004;(1):7-12.
826. Dorschner W, Stolzenburg JU, Neuhaus J. Anatomische Grundlagen der Harninkontinenz. *Der Urologe Ausg A* 2001;40(3):223-33.
827. Otto U, Grosemans P, Hoffmann W, Dombo O. Rehabilitation in der urologischen Onkologie. *Urologe B* 1998;38(Suppl 1):35-40.
828. Dombo O. Rehabilitation der postoperativen Stressinkontinenz beim Mann nach radikaler Prostatovesikulektomie und Zystoprostataektomie. Dissertation. Hamburg: Univ. Hamburg; 1998.
829. Hoffmann W, Liedtke S, Otto U. Das videoendoskopische Biofeedback-Sphinktertraining zur Therapie der postoperativen Harninkontinenz nach radikalchirurgischen Operationen. *Extracta Urol* 2002;3:32-3.
830. Hoffmann W, Liedtke S, Dombo O, Otto U. Die Elektrostimulation in der Therapie der postoperativen Harninkontinenz. Therapeutischer Nutzen unter Berücksichtigung der Lebensqualität. *Der Urologe Ausg A* 2005;44(1):33-40.
831. 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.
832. Herkommer K, Niespodziany S, Zorn C, Gschwend JE, Volkmer BG. Versorgung der erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie in Deutschland. Einschätzung durch den Urologen vs. Patientenbefragung. *Der Urologe Ausg A* 2006;45(3):336, 338-6, 342.
833. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1831-6.
834. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000;55(1):58-61.
835. Walsh PC. Preservation of sexual function in the surgical treatment of prostatic cancer--an anatomic surgical approach. *Important Adv Oncol* 1988;161-70.
836. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF. Contemporary results of anatomic radical prostatectomy. *CA Cancer J Clin* 1999;49(5):282-96.

837. Michel MS, Trojan L, Knoll T, Bross S, Alken P. Bewährte und neue urologische Therapien des Prostatakarzinoms. *Radiologe* 2003;43(6):441-7.
838. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, Seif C, Braun PM, Junemann KP. Nocturnal tumescence: a parameter for postoperative erectile integrity after nerve sparing radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2006;175(6):2214-7.
839. Sommer F, Klotz T, Schmitz-Drager BJ. Lifestyle issues and genitourinary tumours. *World J Urol* 2004;21(6):402-13.
840. Zellner M, Riedel R. Rehabilitation der Erektionsfunktion nach radikaler Prostatektomie. *Uro news* 2008;(10):28-34.
841. Schwarz R. Psychosoziale Onkologie: Position, Prinzipien und Perspektiven. *Forum DKG* 2000;15:22-4.
842. Weis J. Leitlinien und Qualitätssicherung in der Psychoonkologie. In: Schumacher A, Broeckmann S, editors. *Diagnostik und Behandlungsziele in der Psychoonkologie*. Lengerich: Pabst; 2004. p. 84-92
843. Cella D. Quality of life. In: Holland JC, editor. *Psycho-Oncology*. Oxford: Oxford University Pr.; 1998. p. 1135-46
844. Faller H. Krebs. In: Jerusalem M, Weber H, editors. *Psychologische Gesundheitsförderung, Diagnostik und Prävention*. Göttingen: Hogrefe; 2003. p. 655-75
845. Koch U, Weis J. *Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung*. Stuttgart: Schattauer; 1998.
846. Mehnert A, Lehmanns C, Koch U. Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie. *Onkologie* 2006;12(1):18-26.
847. Zettl S. Psychoonkologische Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom: Was kann der Urologe leisten? *J Urol Urogyn* 2003;10:12-5.
848. Herschbach P. Das "Zufriedenheitsparadox" in der Lebensqualitätsforschung - wovon hängt unser Wohlbefinden ab? *Psychother Psychosom Med Psychol* 2002;52(3-4):141-50.
849. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet* 2000;356(9238):1326-7.
850. Herschbach P, Heussner P, Sellschopp A, eds. *Psycho-Onkologie. Perspektiven heute*. München: Dustri; 2006.
851. Stetinga SK, Dunn J, Gardiner R, Heathcote P, Yaxley J. The supportive care needs of men with prostate cancer. *Psychooncology* 2002;10:66-75.
852. Zettl S, Hartlapp J. *Sexualstörungen durch Krankheit und Therapie*. Berlin: Springer; 1997.
853. Kuchler T, Bestmann B, Rappat S, Henne-Bruns D, Wood-Dauphinee S. Impact of psychotherapeutic support for patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery: 10-year survival results of a randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(19):2702-8.
854. Watzke B. Psychotherapeutische Versorgung in der Onkologie. *PsychotherapeutenJ* 2008;4:328-36.
855. Warren KS, McFarlane JP. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer? *J Urol* 2007;178(1):115-9.

856. Haider MA, Chung P, Sweet J, Toi A, Jhaveri K, Menard C, Warde P, Trachtenberg J, Lockwood G, Milosevic M. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):425-30.
857. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007;109(3):536-41.
858. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *Journal of Urology* 2005;173(2):533-6.
859. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *Journal of Urology* 2004;172(3):920-2.
860. Lopez AM, Pena MA, Hernandez R, Val F, Martin B, Riancho JA. Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Osteoporos Int* 2005;16(6):707-11.
861. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(27):4448-56.
862. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, Joseph D, Tai KH, Malone S, Ludgate C, Steigler A, Kantoff PW. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(17):2420-5.
863. Pinthus JH, Trachtenberg J, Klotz L. Cardiovascular effects of androgen depletion and replacement therapy. *Urology* 2006;67(6):1126-32.
864. Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. *J Gen Intern Med* 1997;12(5):318-31.
865. Echlin KN, Rees CE. Information needs and information-seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2002;25(1):35-41.
866. Carlson LE, Ottenbreit N, St PM, Bultz BD. Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. *Cancer Nurs* 2001;24(3):231-9.
867. Lavery JF, Clarke VA. Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment. *Health Med* 1999;4:289-302.
868. Kornblith AB, Herr HW, Ofman US, Scher HI, Holland JC. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. The value of a data base in clinical care. *Cancer* 1994;73(11):2791-802.
869. Steginga SK, Occhipinti S, Dunn J, Gardiner RA, Heathcote P, Yaxley J. The supportive care needs of men with prostate cancer (2000). *Psychooncology* 2001;10(1):66-75.
870. Feldman-Stewart D, Brundage MD, Hayter C, Groome P, Nickel JC, Downes H, Mackillop WJ. What questions do patients with curable prostate cancer want answered? *Med Decis Making* 2000;20(1):7-19.
871. Crawford ED, Bennett CL, Stone NN, Knight SJ, DeAntoni E, Sharp L, Garnick MB, Porterfield HA. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology* 1997;50(3):366-72.
872. da Silva FC, Fossa SD, Aaronson NK, Serbouti S, Denis L, Casselman J, Whelan P, Hetherington J, Fava C, Richards B, Robinson MR. The quality of life of patients with newly

- diagnosed M1 prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer* 1996;32A(1):72-7.
873. Davison BJ, Goldenberg SL, Gleave ME, Degner LF. Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(1):107-14.
874. Voerman B, Visser A, Fischer M, Garssen B, van Andel G, Bensing J. Determinants of participation in social support groups for prostate cancer patients. *Psychooncology* 2007;16(12):1092-9.
875. Roesch SC, Adams L, Hines A, Palmores A, Vyas P, Tran C, Pekin S, Vaughn AA. Coping with prostate cancer: a meta-analytic review. *J Behav Med* 2005;28(3):281-93.
876. Gray RE, Fitch M, Phillips C, Labrecque M, Fergus K. To tell or not to tell: patterns of disclosure among men with prostate cancer. *Psychooncology* 2000;9(4):273-82.
877. Gray RE, Fitch M, Davis C, Phillips C. Interviews with men with prostate cancer about their self-help group experience. *J Palliat Care* 1997;13(1):15-21.
878. Fischer M, Visser A, Voerman B, Garssen B, van Andel G, Bensing J. Treatment decision making in prostate cancer: patients' participation in complex decisions. *Patient Educ Couns* 2006;63(3):308-13.
879. Koller M, Neugebauer EA, Augustin M, Bussing A, Farin E, Klinkhammer-Schalke M, Lorenz W, Munch K, Petersen-Ewert C, Steinbuchel N, Wieseler B. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung - konzeptionelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen (Memorandum III: Methoden der Versorgungsforschung). *Gesundheitswesen* 2009;71(12):864-72.
880. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 2002;95(10):481-8.
881. Efficace F, Bottomley A, Osoba D, Gotay C, Flechtner H, D'haese S, Zurlo A. Beyond the development of health-related quality-of-life (HRQOL) measures: a checklist for evaluating HRQOL outcomes in cancer clinical trials--does HRQOL evaluation in prostate cancer research inform clinical decision making? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21(18):3502-11.
882. Aaronson NK. Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer* 1991;67(3 Suppl):844-50.
883. van Andel G, Bottomley A, Fossa SD, Efficace F, Coens C, Guerif S, Kynaston H, Gontero P, Thalmann G, Akdas A, D'haese S, Aaronson NK. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2008;44(16):2418-24.
884. Bestmann B, Rohde V, Siebmann JU, Galalae R, Weidner W, Kuchler T. Validation of the German prostate-specific module. *World J Urol* 2006;24(1):94-100.
885. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe; 1998.
886. Siegrist J, Broer M, Junge A. PLC - Profil der Lebensqualität chronisch Kranker. Göttingen: Beltz; 1996.
887. Koller M, Aaronson NK, Blazeby J, Bottomley A, Dewolf L, Fayers P, Johnson C, Ramage J, Scott N, West K. Translation procedures for standardised quality of life questionnaires: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) approach. *Eur J Cancer* 2007;43(12):1810-20.

888. Dewolf L, Koller M, Velikova G, Johnson C, Scott N, Bottomley A. EORTC Quality of Life Group translation procedure. 3rd ed. Brüssel: EORTC; 2009.
889. Klinkhammer-Schalke M, Koller M, Wyatt JC, Steinger B, Ehret C, Ernst B, Hofstadter F, Lorenz W. Quality of life diagnosis and therapy as complex intervention for improvement of health in breast cancer patients: delineating the conceptual, methodological, and logistic requirements (modeling). *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(1):1-12.