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

Konsultationsfassung Version 00.01 – Juli 2009

© 2009 Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Impressum

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.

Titel

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

Redaktion

Dr. med. Christoph Röllig, Msc, ÄZQ
Dr. med. Monika Nothacker, MPH, ÄZQ

Gestaltung

Dipl.-Soz.Päd. Marga Cox, ÄZQ

Anschrift des Herausgebers

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
Uerdinger Str. 64
40474 Düsseldorf

Telefon: 0211/516096-0
Telefax: 0211/516096-60
E-Mail: info@urologenportal.de
Internet: http://www.urologenportal.de

© 2009 – Deutsche Gesellschaft für Urologie – Redaktion und Koordinierung ÄZQ

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 5
1.1 Autoren und Institutionen 5
1.1.1 Träger und Federführung 5
1.1.2 Beteiligte Organisationen 5
1.1.3 Steuergruppe 5
1.1.4 Verantwortliche Koordinatoren 5
1.1.5 Unabhängigkeit und Mandat 6
1.1.6 Evidenz-Recherche und –Bewertung, Koordination und Redaktion der Leitlinie 6
1.1.7 Moderation der Konsensuskonferenzen 6
1.1.8 Autoren und Mitglieder der Leitliniengruppe 6
1.1.9 Finanzierung 6
1.2 Ziele und Aufgaben der Leitlinie 7
1.3 Adressaten und Gültigkeitsdauer der Leitlinie 7
2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung 8
2.1 Epidemiologie 8
2.2 Risikofaktoren 8
2.2.1 Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms 9
2.2.2 Testosteronsubstitution 10
2.3 Prävention und Ernährung 13
3. Früherkennung und Biopsie 16
3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening 16
3.2 Stanzbiopsie der Prostata 23
4. Diagnostik und Stadieneinteilung 27
4.1 Primärdiagnose 27
4.2 Staging 27
4.3 Pathomorphologische Untersuchungen 32
4.3.1 Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom 33
4.3.2 Allgemeine Grundsätze 33
4.3.3 Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepräparate 37
4.3.4 Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben 42
5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms 43
5.1 Therapieplanung und Aufklärung 43
5.2 Active Surveillance 47
5.2.1 Allgemeines 48
5.2.2 Insignifikantes Prostatakarzinom 48
5.2.3 Active Surveillance 50
5.2.4 Welche Empfehlungen leiten sich aus der Studienlage ab? 52
5.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms 53
5.3.1 Radikale Prostatektomie 53
5.3.2 Perkutane Strahlentherapie 57
5.3.3 Brachytherapie 61
5.3.4 Lymphadenektomie 67
5.3.5 Andere interventionelle Verfahren 69
5.4 Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms 72
5.4.1 Radikale Prostatektomie 72
5.4.2 Primäre perkutane Strahlentherapie 74
5.4.3 HDR-Brachytherapie 82
5.4.4 Lymphadenektomie 83
5.4.5 Andere interventionelle Verfahren 84
5.4.6 Adjuvante perkutane Strahlentherapie 87
5.5 Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms 93
5.6 Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms 99
5.7 Primäre Hormontherapie und Watchful Waiting 103
6. Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms 108
6.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs 108

6.2 Therapie des PSA-Rezidivs ... 111
6.2.1 Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie ... 111
6.2.2 Therapie des PSA-Progresses nach Strahlentherapie ... 112
6.2.3 Hormontherapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progress ... 117
6.3 Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms ... 118
6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ... 123
6.4.1 Asymptomatische Patienten ... 123
6.4.2 Symptomatische Patienten ... 124
6.5 Therapie von Knochenmetastasen ... 131
6.6 Therapie der tumorbedingten Harnstauung ... 134
6.7 Supportiv- und Palliativtherapie ... 138
6.7.1 Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen ... 138
6.7.2 Palliativtherapie ... 146
7. Rehabilitation und Nachsorge ... 150
7.1 Rehabilitation nach kurativer Therapie ... 150
7.2 Nachsorge und Verlaufskontrollen ... 156
7.2.1 Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie ... 156
7.2.2 Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom ... 158
7.2.3 Follow-up unter Hormontherapie ... 159
8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität ... 162
8.1.1 Aufklärung und Beratung ... 162
8.1.2 Psychosoziale Unterstützung ... 163
8.1.3 Empfehlungen zur Aufklärung und Beratung ... 164
8.1.4 Psychosoziale Unterstützung ... 166
9. Leitlinienreport ... 169
9.1 Hintergrund und Rationale ... 169
9.2 Beteiligte Organisationen ... 169
9.2.1 Aufgabenverteilung innerhalb des Projektes , Liste der beteiligten Organisationen ... 169
9.2.2 Zusammensetzung der Steuergruppe und der Autorengruppen ... 170
9.2.3 Patientenbeteiligung ... 171
9.3 Urheberrechte und Umgang mit Interessenkonflikten ... 171
9.4 Methodik der Evidenzbasierung ... 172
9.4.1 Entwicklung der Schlüsselfragen ... 172
9.4.2 Systematische Literaturrecherche ... 172
9.4.3 Bewertung der Evidenz ... 175
9.4.4 Erstellung von Kapiteln für die keine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur erfolgte ... 176
9.5 Konsensuskonferenzen ... 176
9.6 Zeitlicher Ablauf des Projektes ... 178
9.6.1 Vorbereitungsphase ... 178
9.6.2 Termine und Themen der Konsensuskonferenzen ... 178
9.7 Verbreitung und Umsetzung (Implementierungsstrategie) ... 179

10. Abkürzungsverzeichnis ... 181
11. Abbildungsverzeichnis ... 187
12. Tabellenverzeichnis ... 187

13. Anhang ... 188
Anhang 1: Evidenztabellen ... 188
2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung ... 189
2.1 Epidemiologie ... 189
2.2 Risikofaktoren ... 189
2.3 Testosteronsubstitution ... 196
2.4 Prävention ... 209
3. Früherkennung und Biopsie ... 219
3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening ... 219
3.2 Stanzbiopsie der Prostata ... 237
4. Diagnostik und Stadieneinteilung ... 242
4.1 Pathomorphologische Diagnostik ... 249
5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms ... 250
5.1 Therapieplanung und Aufklärung ... 250

5.2 Active Surveillance 255
5.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms 266
5.3.1 Radikale Prostatektomie 266
5.3.2 Perkutane Strahlentherapie 272
5.3.3 Brachytherapie 300
5.3.4 Lymphadenektomie 315
5.3.5 Andere interventionelle Verfahren 324
5.4 Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms 331
5.4.1 Radikale Prostatektomie 331
5.4.2 Perkutane Strahlentherapie 340
5.4.3 Brachytherapie 363
5.4.4 Stellenwert der Lymphadenektomie beim lokal fortgeschrittenen PCa 366
5.4.5 Andere interventionelle Verfahren 377
5.4.6 Adjuvante perkutane Strahlentherapie 386
5.5 Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms 399
5.6 Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms 414
5.7 Primäre Hormontherapie und Watchful Waiting 427
6. Diagnostik und Therapie des metastasierten oder rezidivierten Prostatakarzinoms 436
6.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs 436
6.2 Therapie des PSA-Rezidivs / des PSA-Progresses sowie der PSA-Persistenz 437
6.3 Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms 459
6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten PCa 466
6.5 Therapie von Knochenmetastasen 470
6.5.1 Bestrahlung 472
6.5.2 Radionuklide 481
6.5.3 Bisphosphonate 494
6.6 Therapie der tumorbedingten Harnstauung 498
6.7 Supportiv- und Palliativtherapie 502
7. Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität 517
7.1 Rehabilitation nach kurativer Therapie 517
7.2 Nachsorge und Verlaufskontrollen 528
7.2.1 Testosteronsubstitution 530
8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität 530
Anhang 2: Autorengruppen 534
Anhang 3: Autoren und Mitglieder der Leitlinien-Gruppe 539
Anhang 4: Musterformular Interessenskonflikte 542
Anhang 5: Evidenzgraduierung nach SIGN 544

14. Literatur 546

1. Einleitung

1.1 Autoren und Institutionen

1.1.1 Träger und Federführung

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Deutsche Krebshilfe e. V.

1.1.2 Beteiligte Organisationen

1. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
2. Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)
3. Berufsverband deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
4. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
6. Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
7. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
8. Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
9. Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
10. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

1.1.3 Steuergruppe

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth, Dresden (DGU)
Stellvertreter: Prof. Dr. med. Lothar Weißbach, Fürth (DGU)
Sekretär: PD Dr. med. Michael Fröhner, Dresden (DGU)

Mitglieder

Prof. Dr. med. Rolf Ackermann, Düsseldorf (DGU)
Prof. Dr. med. Winfried Alberti, Hamburg (DEGRO)
Dr. med. Clemens Albrecht, Nürnberg (DEGRO/BVDST)
Dr. med. Bernt Göckel-Beining, Horn-Bad Meinberg (BDU)
Prof. Dr. med. Wolfgang Hinkelbein, Berlin (DEGRO)
Prof. Dr. med. Kurt Miller, Berlin (DGU)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herbert Rübben, Essen (DGU)
Prof. Dr. med. Thomas Wiegel, Ulm (DEGRO)
Prof. Dr. med. Johannes Wolff, Viersen (DGU)
Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, Braunschweig (DGHO)

1.1.4 Verantwortliche Koordinatoren

Dr. med. Monika Nothacker, MPH (ÄZQ) ab 4/09
Dr. med. Christoph Röllig, MSc (ÄZQ) von 10/07 bis 3/09
Dr. med. Monika Lelgemann, MSc (ehemals ÄZQ) von 5/06 bis 10/06

Dr. med. Christina Niederstadt, MPH (ehemals ÄZQ) von 10/06 bis 3/07
Dr. med. Achim Wöckel (ehemalis ÄZQ) von 3/07 bis 09/07
Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH (ÄZQ)
Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger (ÄZQ)

1.1.5 Unabhängigkeit und Mandat

Die individuelle Beteiligung an der Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben. Diese werden mit Publikation der finalen Version der Leitlinie online auf der Webseite der Deutschen Gesellschaft für Urologie einsehbar sein. 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.

1.1.6 Evidenz-Recherche und –Bewertung, Koordination und Redaktion der Leitlinie

Die Evidenz-Recherche 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: Dr. med. Christoph Röllig MSc, Dr. med. Monika Nothacker MPH, 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.

Die Genannten leisteten wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung bei der Leitlinienerstellung. Eine Verantwortung für Themenschwerpunkte und Empfehlungen der Leitlinie ist hieraus nicht abzuleiten (siehe auch Kapitel 9 „Leitlinienreport“).

1.1.7 Moderation der Konsensuskonferenzen

PD Dr. med. Ina Kopp (AWMF), Dr. med. Monika Nothacker, MPH (ÄZQ), Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger (ÄZQ), Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH (ÄZQ).

1.1.8 Autoren und Mitglieder der Leitliniengruppe

Siehe Anlage 2.

1.1.9 Finanzierung

Das Projekt *„Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“* wurde überwiegend durch die Deutsche Krebshilfe e.V. (Bearbeitungsnummer 107099),

unabhängig von Wirtschaft, Politik und Industrie finanziert. Die DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) finanzierte das im ursprünglichen Projektplan nicht vorgesehenen Kapitel zum lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom.

Die Mitglieder der Steuergruppe und die Autoren arbeiteten ehrenamtlich ohne Honorar.

1.2 Ziele und Aufgaben der Leitlinie

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.

Interessierte 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) dem Stand der Erkrankung 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.

1.3 Adressaten und Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die folgenden Empfehlungen richten sich an alle Berufsgruppen, die mit der Prävention und Früherkennung von Prostatakarzinom befasst sind und an 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).

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, mindestens bis September 2010, höchstens jedoch bis September 2012. Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem etwa jährlichen Abstand.

Kommentare und Änderungsvorschläge bitte an folgende Adresse:

ÄZQ – Redaktion
Wegelystr. 3/Herbert-Lewin-Platz, 10623 Berlin
Tel.: 030-4005-2504 - Fax: 030-4005-2555
E-Mail: info@azq.de

2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung

2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Jährlich erkranken etwa 58.000 Männer in Deutschland neu an diesem Tumor [1]. Bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen steht es mit 10,1 % an dritter Stelle, bei der Betrachtung aller Todesursachen an siebter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren [1]. In Deutschland sterben daran pro Jahr etwa 12.000 Patienten. 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; 2]. Im gleichen Umfang ist eine Zunahme der Prostatakrebserkrankungen zu erwarten. Dieser demographischen Entwicklung müssen Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms Rechnung tragen.

Insbesondere steigt der Anteil früher Stadien. Dieser Stadienshift wird auf die Bestimmung des Tumormarkers PSA (Prostataspezifisches 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 [3]. Die weitaus häufigste Todesursache sind die kardiovaskulären Erkrankungen [1]. Die Schere zwischen Inzidenz und 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 oder mit anderen Ursachen versterben. Der Einfluss anderer Erkrankungen (Komorbiditäten) auf das Überleben ist bei allen Altersgruppen anteilmäßig größer als der des PCa selbst [4].

2.2 Risikofaktoren

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
2.1	Männer sollen darauf hingewiesen werden, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostata-karzinoms ist. (Zu den Konsequenzen in Hinblick auf Früherkennung und Screening siehe Kapitel 3.1 „PSA und DRU in Früherkennung/ Screening“). *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**A**
2.2	Männer, deren Brüder und/oder Väter an einem Prostata-karzinom erkrankt sind/waren, sollen auf das über zweifach erhöhte Risiko, ein Prostatakarzinom im Laufe ihres Lebens zu entwickeln, aufmerksam gemacht werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 2++* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [5-7]	**A**

Hintergrundinformationen

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

2.2.1 Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms

Zu Empfehlung 2.1

Die Basis 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 1.733 erreicht wird [8]. 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 [9].

Zu Empfehlung 2.2

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

Weitere Faktoren, die das relative Prostatakrebs-Risiko 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 jedoch als so überzeugend oder klinisch relevant angesehen, dass daraus ein Statement oder eine Empfehlung entstand.

- **Ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren**
  Die Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigt ein signifikantes Ost-West-Gefälle zugunsten des asiatischen Raumes und innerhalb Europas auch ein Nord-Süd-Gefälle zugunsten südeuropäischer Länder. Dieses wird mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten in den Ländern sowie sozioökonomischen Faktoren in Verbindung gebracht [10-12].

  Bezüglich der **Ernährung** liegen Metaanalysen über Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien zu einer möglichen protektiven Wirkung von Phytoöstrogenen (insbesondere Soja) [13] und einer lyconpenreichen Kost (in Tomaten enthalten) vor [14; 15].

- **Lokale entzündliche Prozesse**
  In der zurzeit gängigen Theorie der Pathogenese des Prostatakarzinoms wird eine nichtandrogen-sensitive von einer androgen-sensitiven Phase bei der Entstehung unterschieden. In der ersten, nichtandrogen-sensitiven Phase werden bestimmte Mutationen sowie O2-Radikale und Karzinogene für die

Entstehung einer proliferativen inflammatorischen Atrophie verantwortlich gemacht. Ein wesentlicher Faktor hierbei sind chronische Entzündungsreaktionen. Zusätzliche epigenetische Inaktivierungen von bestimmten Genen führen dann zu einer prostatischen intraepithelialen Neoplasie. Ab diesem Schritt wird die Entwicklung des Prostatakarzinoms als androgen-sensitiv bezeichnet [16]. Diese Theorie stützt die Hypothese, nach der sexuell übertragbare Erkrankungen und das Krankheitsbild einer Prostatitis mit dem erhöhten Risiko der Prostatakarzinomentstehung, ursächlich verknüpft sind. Die Odds-Ratio für jegliche Geschlechtskrankheit in Assoziation mit einem Prostatakarzinom beträgt 1,48 und die einer Prostatitis 1,6 [17; 18].

- **Vasektomie**
  Die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Korrelation zwischen Vasektomie und Prostatakarzinom sind inkohärent und nicht ausreichend, um eine hinreichend positive Korrelation festzustellen. Die Autoren weisen selbst auf einen möglichen Bias der sehr heterogenen Studien hin und können keine eindeutige kausale Korrelation zwischen Vasektomie und Prostatakarzinom feststellen [19].

- **Diabetes mellitus**
  Im Gegensatz zu anderen Tumorerkrankungen erhöht das Vorliegen eines Diabetes mellitus offensichtlich nicht das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken [20]. Metaanalysen zeigen im Gegenteil eher ein erniedrigtes Risiko für Prostatakarzinom bei Diabetikern [21; 22].

- **Adipositas**
  Zum Einfluss von **Adipositas** auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms existieren widersprüchliche Daten bei methodisch problematischer Studienlage [23; 24].

2.2.2 Testosteronsubstitution

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
2.3	Die Höhe der Testosteronkonzentration im Serum lässt keine Aussage zum Risiko auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zu. *LOE 2++, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [25]	**Statement**
2.4	Bei hypogonadalen Patienten ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden. Bisher wurde ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom nicht nachgewiesen. *Empfehlungsstärke C, LOE 1+, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [26-31]	**C**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
2.5	Bei Nachweis eines Hypogonadismus sollte vor einer Testosteronsubstitution digito-rektal untersucht und der PSA-Wert bestimmt werden. *Empfehlungsstärke B, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 97%*	**B**
2.6	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. *Empfehlungsstärke B, LOE 1+ für d), übrige Empfehlung Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 90 %* **Literatur:** [26]	**B**

Hintergrundinformation

Zu Empfehlung 2.3

Der Frage, ob die Serumtestosteronwerte im Laufe des Lebens eines Mannes in irgendeiner Beziehung zur späteren Entwicklung eines Prostata-Karzinoms stehen, wurde in verschiedenen Untersuchungen nachgegangen. Eine Übersicht von acht prospektiven Studien, die 644 Patienten mit Prostatakarzinom und 1.048 Kontrollen umfassten, kommt zu dem Schluss, dass die Testosteronserumwerte keinen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms haben [25]. Zwei der acht bereits von Eaton et al. 1999 analysierten Arbeiten wurden von Shaneyfelt et al. (2000) [32] 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 DHT oder Östradiol. Eindeutige Kriterien für die Selektion gerade dieser beiden Arbeiten fehlen allerdings. Die Auswertung von 794 langzeitbeobachteten Männern der Baltimore Longitudinal Study of Aging ergibt, dass zwar nicht das Gesamttestosteron, aber das höhere freie Testosteron mit einem erhöhten Risiko für ein Prostatakarzinom verbunden ist [33].

Zu Empfehlung 2.4

In einer Metaanalyse von 19 randomisierten placebokontrollierten Studien zur Behandlung von 651 Männern mit Testosteron und 433 mit Placebo kommen Calof et al. (2005) [26] zu dem Schluss, 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 PCa's bei behandelten und Placebopatienten gleich ist (9.2 vs. 8.3 pro 1.000 Patientenjahre)! Daraus kann geschlossen werden, dass die Testosteronsubstitution hypogonadaler Männer mit keinem höheren 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 den 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, nie zu pathologischen Befunden im Hinblick auf die Prostata geführt haben (Übersichten bei [34; 35]).

Seit Anfang der 1950er Jahre werden Testoteron und anabole Steroide zum (illegalen) Doping im Hochleistungssport eingesetzt. Obwohl naturgemäß keine exakten Zahlen vorliegen, muss die Anzahl der so behandelten Männer sehr groß sein. Ebenfalls ist bekannt, dass die Dosierungen z. T. extrem hoch und über längere Zeiträume verabreicht wurden. Dabei überrascht, dass bisher nicht über eine erhöhte Inzidenz von PCa bei dieser Gruppe berichtet wurde und höchstens Einzelfälle bekannt geworden sind, aus denen keinerlei Schlüsse gezogen werden können [36]. Die fehlenden Berichte sprechen eher gegen als für einen möglichen Zusammenhang.

Zur 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], wird umgekehrt geschlussfolgert, dass die Hormonsubstitution ein okkultes PCa stimulieren könnte. Deshalb soll mittels DRU und PSA das Vorliegen eines PCa ausgeschlossen werden.

Zur Empfehlung 2.6

Aufgrund der Befürchtung, dass manifeste unentdeckte Prostatakarzinome unter der Hormontherapie stimuliert werden könnten (siehe Hintergrundinformation zu Empfehlung 2.5), sind die Kontrolluntersuchungen DRU und PSA zur rechtzeitigen Identifizierung eines okkulten, unter Testosteron progredienten PCa durchzuführen. Diese Empfehlung ist im Expertenkonsens entstanden. Eine ähnliche Empfehlung findet sich auch im systematischen Review von Calof et al. [26].

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 diesem 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 Klinefelterpatienten hin. Dieser Schluss wird auch durch große epidemiologische Studien belegt, die zwar eine allgemein erhöhte Morbidität und Mortilität beim Klinefelter-Syndrom finden, wobei aber das PCa keine größere Rolle spielt 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. [26] erbrachte ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines Hämatokrit-Anstiegs 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

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
2.7	Männer sollen über eine gesunde Lebensweise beraten werden. Hierzu gehören Aspekte der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 86 %*	**A**
2.8	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 in der Prävention des Prostatakarzinoms nicht zugelassen. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 86 %* **Literatur:** [45-48]	**Statement**

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 2.7

Die Autoren dieser Leitlinie wissen um das Bedürfnis von Männern nach Informationen über mögliche Präventionsstrategien im Hinblick auf die Entwicklung eines 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 die Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken anführenden 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 die Studienlage dies wegen widersprüchlicher Ergebnisse nicht erlaubt [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 Nahrungsbestandteilen wie Vitamine, Mineralien oder Ballaststoffe. Beispiele solcher ungünstiger und zu vermeidender Nahrungsmittel sind (frittierte oder gebratene Gerichte, Kekse, Kuchen, Zuckerwerk, 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, Schreinern, Umgraben). Eine Erhöhung der Alltagsaktivität (Treppen steigen anstatt Fahrstuhl fahren, gehen oder Rad fahren anstatt Autofahren etc.) ist dabei dem Sport gleichwertig.

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

- Essen Sie mindestens fünf Portionen verschiedener Obst- und Gemüsesorten pro Tag.
- 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 Doppel-Blind-Studie 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 Korrektur 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 ($p=0.005$). Umfangreiche Nachuntersuchungen in den folgenden Jahren ergaben, dass die beobachtete Differenz mit größter Wahrscheinlichkeit auf das unter Finasterid verminderte Prostatavolumen zurückzuführen ist (u. a. Lucia et al. 2007 [51]).

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. 5-Alpha-Reduktasehemmer sind bislang nicht zur Prävention des Prostatakarzinoms zugelassen.

3. Früherkennung und Biopsie

3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3.1	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. *Statement, LoE 1++* *Gesamtabstimmung: 82 %* **Literatur:** [54-68]	**Statement**
3.2	Männern mit dem Wunsch nach einer Früherkennungs-untersuchung auf ein Prostatakarzinom soll die Bestimmung des PSA und eine digitale rektale Untersuchung empfohlen werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+ bis 2+* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [55; 69-73]	**A**
3.3	Vor der Entscheidung des Patienten zur Durchführung der Früherkennungsuntersuchung soll der Arzt über die Aussage-kraft von positiven und negativen Testergebnissen und gegebenenfalls notwendig werdende Maßnahmen wie Biopsie der Prostata, die Behandlungsoptionen und deren Risiken aufklären. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 86 %* **Literatur:** [74-76]	**A**
3.4	Die alleinige digitale-rektale Untersuchung der Prostata ohne PSA-Bestimmung ist als Früherkennungsuntersuchung für ein Prostatakarzinom nicht ausreichend. *Statement, LoE 2++* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [55; 69-73]	**Statement**
3.5	Derzeit verfügbare bildgebende Verfahren sind für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms nicht geeignet. *Statement, LoE: keine ausreichende Evidenz* *Gesamtabstimmung: 92 %*	**Statement**
3.6	Die PSA-Bestimmung zur Früherkennung sollte nur Männern im Alter ab 40 Jahren und mit einer mutmaßlichen Lebens-erwartung von mehr als 10 Jahren angeboten werden. *Empfehlungsgrad B; Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 89 %*	**B**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	Literatur: [74; 77-79]	
3.7	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. *Empfehlungsgrad A, GCP*[1] *Gesamtabstimmung: 100 %*	**A**
3.8	PSA-Teststreifen eignen sich nicht zur Früherkennungs-untersuchung und sollen nicht eingesetzt werden. *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**A**
3.9	Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Stör-faktoren kontrolliert werden. *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 92 %*	**A**
3.10	Bei einem PSA-Wert von < 2 ng/ml* sollte in einem Intervall von 2 Jahren oder individuell in einem längeren Intervall kontrolliert werden. Bei Werten darüber sollte ein Untersuchungsintervall von 1 Jahr eingehalten werden. *Empfehlungsgrad B, LoE: 2+, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 87 %* **Literatur:** [80; 81]	**B**
3.11	Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden: • kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml* bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation; • karzinomverdächtiges Ergebnis der digitalen rektalen Untersuchung; • auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens und unter Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität). *Empfehlungsgrad A, LoE: 2+, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 82 %* **Literatur:** [55; 74; 82]	**A**

[1] Entsprechend der Vorgehensweise des Scottish Intercollegiate Guidelines Network wurden Empfehlungen als „Gute Klinische Praxis“ (Good Clinical Practice) gekennzeichnet, wenn die Leitlinienentwickler bestimmte Punkte für essentiell hielten, aufgrund mangelnder Studien zum Thema aber keine literaturgestützte Empfehlungen vergeben werden konnte. Die GCP-Klassifikation wird im Folgenden gleichwertig zu Empfehlungen verwendet, die als Expertenkonsens gekennzeichnet sind.

Hintergrundinformationen

C. Börgermann, P. Fornara, H. Loertzer, H.-J. Luboldt, H. Rübben, W. A. Schulz, A. Semjonow

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur im organbegrenzten Stadium möglich. Durch eine Früherkennungsuntersuchung können auch Karzinome entdeckt werden, die zum Zeitpunkt der Diagnose nicht lebensbedrohlich sind. Ein Teil der Patienten verstirbt mit dem Prostatakarzinom an einer anderen Ursache. Für ein populationsgebundenes Screening fehlt die eindeutige Evidenz, jedoch sollte mit steigendem Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung dem Wunsch nach Aufklärung und Früherkennung in eigener Verantwortung entsprochen werden.

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.

Es sollen organbegrenzte, aggressive Tumoren bei asymptomatischen Männern mit einer Mindestlebenserwartung von 10-15 Jahren erkannt werden. Mutmaßlich nicht lebensbedrohende (latente) Karzinome sollen aktiv überwacht werden. Allerdings untersuchen Studien über Vor- und Nachteile des „Aktiven Beobachtens" zurzeit noch, welche Parameter geeignet sind, um den Zeitpunkt der Therapiebedürftigkeit rechtzeitig zu erkennen (siehe Kapitel 5.2 „Active Surveillance").

Zu Statement 3.1 und Empfehlung 3.2

a) Die PSA-Bestimmung soll nur Männern mit Wunsch nach Früherkennung empfohlen werden, weil die eindeutige Evidenz für den Nutzen eines populationsgebundenen Screening fehlt [64-68]. Der gesicherte Nachweis für eine Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens bei gescreenten bzw. nicht gescreenten Patienten steht aus [54-63]. Erste Ergebnisse der zwei großen randomisierten kontrollierten Studien ERSPC und PLCO wurden im Jahr 2009 veröffentlicht. In der ERSPC-Studie wurde eine Senkung der Prostatakarzinommortalität um 20 % für die PSA-Screeninggruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen [63]. Dies entspricht rechnerisch einer Senkung des individuellen Risikos für einen Mann am Prostatakarzinom zu versterben von etwa 3 % (ohne PSA-Screening) auf 2,4 % (mit PSA-Screening). In dem mit neun Jahren noch kurzen medianen Beobachtungszeitraum war die Behandlung von zusätzlich 48 Prostatakarzinompatienten erforderlich, um statistisch einen Prostatakarzinomtodesfall zu verhindern. Mutmaßlich aufgrund von methodischen Problemen (hohe Kontamination der Kontrollgruppe mit PSA-Messungen, noch kürzere Beobachtungszeit) konnte in der PLCO-Studie keine Mortalitätssenkung durch PSA nachgewiesen werden [62].

b) Die PSA-Bestimmung wird zusätzlich zur digitalen rektalen Untersuchung (DRU) empfohlen, weil die Sensitivität der PSA-Bestimmung höher ist als das anderen Verfahren [55; 69-73; 83]. Die Kombination aus PSA und DRU erhöht die Spezifität der PCa-Erkennung [55; 69; 74-76].

c) Männer mit positiver Familienanamnese bzw. afroamerikanischem Hintergrund wurden nicht gesondert berücksichtigt, da die Odds-Ratio für das Vorliegen eines PCa sehr viel stärker vom initialen (baseline) PSA abhängt als von den übrigen beiden Risikofaktoren [84].

Zu Empfehlung 3.3

Diese Empfehlung entspricht *Good-Clinical-Practice*[2] und der Informationspflicht. Sie findet sich ähnlich auch in allen entsprechenden Leitlinien. Derzeit besteht bei geäußertem Patientenwunsch eine Aufklärungspflicht über die Möglichkeit einer PSA-gesteuerten Früherkennung des Prostatakarzinoms. Die Aufklärung über eine PSA-gestützte Früherkennungsuntersuchung muss die Schwierigkeit erkennen lassen, dass anhand eines PSA-Testergebnisses nur das Risiko für das Vorliegen eines PCa vorher gesagt werden kann. Dem Patienten soll durch eine umfassende Aufklärung die Möglichkeit eröffnet werden, selbst entscheiden zu können, ob er eine PSA-Bestimmung wünscht und zu wissen, welche Konsequenzen ein positives, negatives oder eventuell falsch-negatives bzw. falsch-positives Testergebnis haben kann.

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) eingearbeitet werden. Die abschließende Aufklärung des Patienten obliegt dem behandelnden Arzt.

Der behandelnde Arzt befindet sich zum jetzigem Zeitpunkt, da die PSA-Bestimmung im Rahmen der Früherkennung keine erstattungsfähige Leistung der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV), sondern eine IGEL (Individuelle Gesundheitsleistungen; http://www.igel-liste.de) ist, in einem Spannungsfeld zwischen seiner Fürsorgepflicht und der Tatsache, dass diese Untersuchung derzeit nicht durch die Krankenkassen vergütet wird. Die Schwierigkeit mit dem Umgang der unterschiedlichen Beurteilung der ärztlichen Fürsorgepflicht und der Grenze der vergüteten Leistungspflicht der GKV liegt in der unterschiedlichen gesetzlichen Verankerung. Grundsätzlich muss die medizinisch erforderliche Versorgung den wirtschaftlichen Maßgaben vorgehen (Abs. 1 SGB V). Bedenklich ist, dass die Versorgungspflicht des Vertragsarztes keine Leistungen außerhalb des Leistungskataloges umfasst (§ 3 Abs. 1 BMV-Ärzte). Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Arzthaftungsrecht schärfere Anforderungen als das Sozialrecht stellt. Im Falle einer juristischen Auseinandersetzung wird der behandelnde Arzt grundsätzlich verantwortlich gemacht für das, was er getan oder unterlassen hat. Die etwaigen sozialrechtlichen Aspekte bleiben in diesem Fall ungeachtet. Für die Zukunft wird eine allgemeine Aufklärungspflicht als unabdingbar gesehen.

Entsprechend der Vorgehensweise des Scottish Intercollegiate Guidelines Network wurden Empfehlungen als „Gute Klinische Praxis“ gekennzeichnet, wenn die Leitlinienentwickler bestimmte Punkte für essentiell hielten, aufgrund mangelnder Studien zum Thema aber keine literaturgestützte Empfehlungen vergeben werden konnte. Die GCP-Klassifikation wird im Folgenden gleichwertig zu Empfehlungen verwendet, die als Expertenkonsens gekennzeichnet sind.

Zu Statements 3.4 und 3.5

Diese Statements begründen sich durch die zu geringe Sensitivität der Verfahren [55; 69-73]. Die Kombination aus PSA und DRU erhöht die Spezifität der PCa-Erkennung [55; 69; 74-76]. Bildgebende Verfahren haben eine deutlich geringere Sensitivität und Spezifität [55; 69-73].

Zu Empfehlung 3.6

Aus Autopsiestudien ist bekannt, dass die Prävalenz des Prostatakarzinoms etwa um den Faktor 10 höher liegt als die Mortalität. Die vorliegende Empfehlung soll einem Paradigmenwechsel in der Früherkennung dienen: Ziel sollte sein, therapiebedürftige Prostatakarzinome zu finden. Die Empfehlung deckt sich zumindest bei Patienten mit erhöhtem Risiko mit der „National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline on Prostate Cancer“. Andere Leitlinien empfehlen einen Beginn der Früherkennung ab 45 bzw. 50 Jahren (siehe [66; 75; 76; 82]).

Bisher wurde in der Altersgruppe von 40 bis 50 Jahren in Deutschland nur wenig Früherkennung betrieben. Jedoch besteht der zunehmende Wunsch der Männer nach Gesundheitsvorsorge und speziell der Früherkennung des Prostatakarzinoms [79].

Im Vergleich zu der bisher angebotenen Früherkennung ab 50 J (bei familiärer Belastung mit 45 Jahren) gewinnt man bei einem Beginn ab 40J einen Zeitraum von zehn Jahren, in denen der PSA-Verlauf beobachtet werden kann. Eine Absenkung des Alters für die erste Früherkennungsmaßnahme kann möglicherweise helfen, durch den PSA-Verlauf besser zwischen bestehender und fehlender Therapiebedürftigkeit zu unterscheiden. Das Konzept könnte so in vielen Fällen unnötige Biopsien vermeiden oder den Beginn der Behandlung auf einen späteren Zeitpunkt verlegen.

Hauptproblem der bisher angebotenen 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 würde mit großer Wahrscheinlichkeit dazu führen, dass bei der ersten Konsultation nur PSA-Werte kleiner als 3 ng/ml gefunden würden, d.h. es würde sich ein deutlich homogenerer PSA-Bereich aller Patienten ergeben. Verschiedene Arbeiten konnten den Zusammenhang zwischen Progression der Tumorerkrankung und Anstieg des PSA-Wertes nachweisen. Ein homogener PSA-Bereich zu Beginn der Früherkennung könnte 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.

Beim Prostatakarzinom spielt andererseits die Sorge vor Übertherapie eine große Rolle. In der Arbeit von Bill-Axelson (2005) [78], die Patienten mit tastbaren Tumoren und deutlich erhöhten PSA-Werten einschloss, überlebten mehr als 70 % der Patienten die ersten zehn Jahre ohne Anhalt für eine Fernmetastasierung. Durch die Absenkung des Eintrittsalters in die Früherkennung können Prostatakarzinome bei jüngeren Männern gefunden werden. Möglicherweise nimmt hierdurch auch die Zahl diagnostizierter, aber nicht therapiebedürftiger Prostatakarzinome zu.

Bei Zehnjahres-Überlebensraten zwischen 80 und 90 % ohne Therapie [78] und einer geschätzten Vorverlagerung der Diagnose (lead-time bias) durch die PSA-Früherkennung von etwa 5,7 bis 7,8 Jahren [85] ergibt sich ein Überlebensvorteil durch Therapie frühestens bei einer Lebenserwartung von zehn Jahren.

Zu Empfehlung 3.7

Diese Empfehlung entspricht *Good-Clinical-Practice* und stellt außerdem eine Maßnahme der Qualitätssicherung dar. Implikationen der Kriterien:

- Quantitativ = erforderlich ist die quantitative Bestimmung der PSA-Konzentration. Semiquantitative Streifen- oder Schwellentests erreichen in den für Früherkennungsuntersuchungen relevanten PSA-Bereichen keine ausreichende Präzision und Richtigkeit (siehe auch Kommentar zu Empfehlung 3.8).
- 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 [86]. 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. Der Laborbericht muss 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. Fehlen diese Angaben, wird empfohlen, Rücksprache mit dem Labor oder dem Hersteller des PSA-Messverfahrens zu halten [87].

Zu Empfehlung 3.8

Neben den herkömmlichen quantitativen Messverfahren für PSA werden auch semi-quantitative 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 durch Teststreifen bei seriellen Messungen keine PSA-Dynamik beurteilbar [88-92].

Zu Empfehlung 3.9

Jeder PSA-Wert, der unmittelbar 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 sind Störfaktoren bei Probenlagerung oder beim Probentransport auszuschließen.

Auch auf Seiten des Patienten können verschiedene Faktoren 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 nur

marginal, der freie PSA-Wert etwas stärker beeinflusst. Im Zweifelsfall kann eine Kontrollmessung nach einigen Tagen ohne die genannten Störfaktoren Klarheit schaffen.

Zu Empfehlung 3.10

Die Datenlage zeigt, dass eine generell jährliche Früherkennungsuntersuchung wahrscheinlich nicht sinnvoll ist. So liegt die Zahl der Patienten mit initialem PSA von < 2 ng/ml, die innerhalb von zwei Jahren auf Werte von > 4,1 ng/ml* ansteigen und damit die Indikation zur Biopsie bestünde, zwischen 0 und 4 % [80]. Eine Arbeit aus der ERSPC-Studie mit 5.771 Männern zeigte bei gerade 4 % der Patienten mit initialem PSA von < 2 ng/ml einen PSA-Anstieg auf > 3 ng/ml innerhalb von vier Jahren [81].

Diese Beobachtung könnte auch ein Untersuchungsintervall von vier Jahren rechtfertigen. Gestützt würde diese Theorie durch eine Arbeit von van der Cruijsen-Koeter[2] aus dem Jahr 2003. In einer Serie von 8.350 Männern wurden bei einem initialem 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 [93]. Eine Subgruppenanalyse aus dem Jahr 2005 von Roobol[1] an Männern mit einem initialen PSA von unter 1 ng/ml ergab innerhalb von acht Jahren nur acht Prostatakarzinome [94]. Problematisch bei allen Arbeiten bleibt jedoch die Aussage bezüglich der Senkung der Mortalität der frühdiagnostizierten Männer. Vor diesem Hintergrund sind die Carter-Daten aus dem Jahr 1997 eine sinnvolle Grundlage zur Bestimmung des Screeningintervalls.

Unberührt bleibt durch die Formulierung der Empfehlung die individuelle Entscheidung, zusammen mit dem Patienten ein längeres oder auch kürzeres Screeningintervall festzulegen.

Zu Empfehlung 3.11

a) ≥ 4 ng/ml:

Der Grenzwert von 4 ng/ml wurde in einer großen Untersuchung von Catalona et al. (1994) [95] an über 6.000 Probanden als sinnvoll beschrieben. Das in dieser Untersuchungen 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 [86]. 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 (siehe auch Hintergrundtext zu Empfehlung 3.7). Seit Veröffentlichung der Biopsie-Ergebnisse 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 häufiger wurde, 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 deutlich unter 4 ng/ml Biopsien zu erwägen [74; 75]. Allerdings bleibt bislang unbeantwortet, mit welcher Strategie die hieraus resultierenden unnötigen Biopsien reduziert und Übertherapien vermieden werden könnten.

b) **Auffälliger PSA-Anstieg:**
Von Carter et al. wurde im Jahr 1992 ein Grenzwert für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,75 ng/ml*/ Jahr vorgeschlagen [96]. 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 [97]. Bei der Empfehlung sehr niedriger Grenzwerte für die Berechnung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (z. B. 0,35 ng/ml* /Jahr, [74]) ist besonders bei nur kurzen Beobachtungsintervallen die Gefahr groß, dass bereits durch die biologische Variabilität des PSA-Wertes eine Überschreitung dieses Grenzwertes erreicht wird, ohne dass ein Prostatakarzinom vorliegt [98].

* 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 Hybritech-Kalibrierung. 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 [86]. 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.

3.2 Stanzbiopsie der Prostata

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
3.12	Vor der Entscheidung zur Biopsie soll der Patient in ausreichendem zeitlichem Abstand vor dem Eingriff über potentiellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen einer Prostatabiopsie ärztlich aufgeklärt werden. *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 97 %*	**A**
3.13	a. Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonographischer Kontrolle erfolgen. *Empfehlungsgrad A, LoE 2* *Gesamtabstimmung: 87 %* **Literatur:** [66; 74; 99-102] b. Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden. *Empfehlungsgrad 0, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 95 %*	**A** **0**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
3.14	Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel 10- bis 12 Gewebe-zylinder entnommen werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 1++* *Gesamtabstimmung: 89 %* **Literatur:** [74; 102-104]	**A**
3.15	Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaschutz erfolgen. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [105]	**A**
3.16	Die lokale infiltrative Anästhesie vermindert das Schmerzempfinden während der Stanzbiopsie der Prostata. *Statement, LoE 1++* *Gesamtabstimmung: 88 %* **Literatur:** [106-108]	**Statement**
3.17	Bei folgenden Befundkonstellationen soll eine erneute Biopsie innerhalb von 6 Monaten empfohlen werden: • High-Grade PIN; • Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP); • suspekter PSA-Wert bzw. -Verlauf. *Empfehlungsgrad A, LoE 2+* *Gesamtabstimmung: 97 %* **Literatur:** [109-111]	**A**
3.18	Vor jeder weiteren Biopsie soll zwischen Arzt und Patient eine erneute Abstimmung über deren potentiellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen vorgenommen werden. *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 97 %*	**A**

Hintergrundinformationen

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

Zu Empfehlung 3.12

Dies entspricht einer *Good-Clinical-Practice-Empfehlung*. Im eigentlichen Sinne ist die Biopsie der Prostata ein operativer Eingriff, der 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 ergebenen Therapieoptionen bei einem positiven Ergebnis. Ebenfalls sollte die Konsequenz eines falsch-negativen Biopsie-Ergebnisses besprochen werden.

Zu Empfehlung 3.13

Zwei Aspekte zur Begründung:

a. Bei Patienten mit palpatorisch auffälliger Prostata erlaubt die TRUS-gesteuerte Biopsie eine höhere Sensitivität als die digital geleitete Biopsie ([99-101] – die Evidenz ist allerdings aus methodischen Gründen schwach). Die bessere Abgrenzung und Darstellung 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 3.14

Gemäß den Ergebnissen des aufwändigen systematischen Reviews von Eichler 2005 steigt die Zahl positiver Befunde mit der Menge entnommener Stanzzylinder, wobei eine Zahl von zehn- bis zwölf als zuverlässig angesehen wird. Dies führte zu einer gleichlautenden Empfehlung auch in anderen internationalen Leitlinien [74; 102]. Die gewonnenen Prostatastanzzylinder sollten nach einem festen Schema aus den Regionen (APEX, MITTE und BASIS) entnommen werden. Gleichfalls muss die Zone der Prostata (laterale periphere, mittlere periphere und transitional Zone) angegeben werden (z. B. Schemata nach [103]). Die einzelnen Stanzzylinder 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 3.15

Diese Empfehlung beruht auf den Ergebnissen des systematischen Reviews von Bootsma 2008 [105], obgleich das signifikante Outcome der Bakteriurie lediglich einen Surrogat-Parameter darstellt und für die relevanteren Outcomes Fieber und HWI 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 3.16

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 [106-108]. Hier wurde auf eine Empfehlung verzichtet, da eine infiltrative Anästhesie mit deutlich erhöhtem Aufwand einhergeht. So ist bei einer infiltrativen Anästhesie mindestens die Anlage eines peripheren venösen Zugangs sowie die Vorhaltung einer Notfallausrüstung zu fordern.

Zur Sedoanalgesie fehlen entsprechende Arbeiten. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich auch hier ein Vorteil durch Reduktion des Schmerzempfindens zeigt. Hier ist jedoch zur Patientensicherheit vieles 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. Nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob bei der Biopsie ein zweiter Arzt zur Sedoanalgesie im Raum sein muss und welche Qualifikation dieser haben muss (z. B. Fachkunde Rettungsdienst, Intensivmedizinische Erfahrung).

Zu Empfehlung 3.17

Diese Empfehlung stützt sich auf die Beobachtung, dass Patienten mit ASAP oder High-Grade PIN (HGPIN) ein hohes Risiko für ein invasives PCa in der Wiederholungsbiopsie haben. Die Studien mit den größten Patientenzahlen sind in der Evidenztabelle aufgeführt. Demzufolge haben 42-48 % der Patienten mit ASAP in der initialen Biopsie ein invasives PCa in der Kontrollbiopsie [109; 110]. Bei Patienten mit High Grade PIN liegt die Rate an invasiven PCa's in der Kontrolle bei 35-47 % [109; 111]. Bei Patienten mit Zeichen beider Atypien liegt das Risiko bei 57 % [109]. Das in der Literatur angegebene Intervall zur Kontrollbiopsie liegt zwischen sechs und zwölf Monaten.

Zu Empfehlung 3.18

Siehe Empfehlung 3.12. Neben den vor der ersten Biopsie vermittelten Inhalten kommt vor der ersten oder weiteren Rebiopsie die niedrigere Erfolgsrate und veränderte Aussagekraft des Ergebnisses und in gewissem Umfang auch die veränderten Therapieoptionen hinzu. Zusätzlich sollten die Optionen bei erneuter negativer Biopsie erörtert werden.

4. Diagnostik und Stadieneinteilung

4.1 Primärdiagnose

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.1	Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll eine digitale rektale Untersuchung durchgeführt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 2++* *Gesamtabstimmung: 93 %* **Literatur:** [112; 113]	**A**
4.2	Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden. *Empfehlungsgrad 0, LoE 2+* *Gesamtabstimmung: 93 %* **Literatur:** [114; 115]	**0**

4.2 Staging

Zur Stadieneinteilung soll die UICC-Klassifikation herangezogen werden [116]. Diese Stadieneinteilung liegt allen klinischen Studien zugrunde und wird analog von allen anderen verfügbaren Prostataleitlinien genutzt [66; 67; 102; 117].

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.

In der Zuordnung des Risikos für die Entwicklung eines Rezidivs [118] werden in der Gruppe mit hohem Risiko Tumoren der Tumorkategorie cT2c, Gleason ≥ 8 und PSA > 20 ng/mL zusammengefasst, möglicherweise ist aber die Hinzunahme der Tumorkategorie cT3 sinnvoll.

- Niedriges Risiko: PSA ≤ 10 ng/mL und Gleason-Score ≤ 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 ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c [117; 118].

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

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.3	Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie soll der DRU-Befund herangezogen werden. Befunde von durchgeführten bildgebenden Verfahren sollen berücksichtigt werden. *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 97 %*	**A**
4.4	Patienten mit einem Gleason-Score von ≥ 8 oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme eine computertomographische oder kernspintomographische Untersuchung der Beckenorgane erhalten. *Empfehlungsgrad B, LoE 2++* *Gesamtabstimmung: 84 %* **Literatur:** [119]	**B**
4.5	Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von > 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥ 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen sollen eine Skelettszintigraphie erhalten. *Empfehlungsgrad A, LoE 2++* *Gesamtabstimmung: 96 %* **Literatur:** [119-121]	**A**
4.6	Im Falle von unklaren szintigraphischen Befunden oder bei Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen soll eine weitere radiologische und ggf. neurologische Diagnostik veranlasst werden. *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 77 %*	**A**
4.7	a. Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom sowie bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden. *Empfehlungsgrad 0, GCP* *Gesamtabstimmung: 91 %* b. Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden. *Empfehlungsgrad A,GCP* *Gesamtabstimmung: 91 %* **Literatur:** [122-124]	**0** **A**
4.8	Bei bestehendem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes PCa und geplanter Strahlentherapie kann zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie ein MRT durchgeführt werden, wenn dies zur exakten Definition des Zielvolumens notwendig ist. *Empfehlungsgrad B, LoE 2++* *Gesamtabstimmung: 93 %* **Literatur:** [125-129]	**0**

Hintergrundinformationen

D.Beyersdorff, M.Graefen, K.Miller, U.G.Müller-Lisse, H.Palmedo, M.Schrader

Trotz geringer Sensitivität weist die digital rektale Untersuchung (DRU) eine relativ hohe Spezifität und negativen prädiktiven Wert (NPW) auf. Eine Metaanalyse von 14 Studien [112] ergab eine Sensitivität von 59 % (51-67 %), Spezifität 94 % (91-96 %), positiven prädiktiven Wert (PPW) 28 % (20-36 %) und NPW von 99 % (98-99 %). Einschränkend ist festzuhalten, dass nicht alle Studien expliziert definierten, was als „positive DRU" bezeichnet wurde. Außerdem wurden die DRU-Befunde nur teilweise mit den histologischen Befunden von Prostatektomiepräparaten verglichen, in anderen Fällen lediglich mit nachfolgend durchgeführten Stanzbiopsien.

Die DRU ist einfach ohne Apparatur von jedem Urologen ausführbar und mit geringer Belästigung für den Patienten und niedrigen Kosten verbunden. Eine weitere Diagnostik (Biopsie) ist allein auf Grund einer suspekten digital rektalen Untersuchung unabhängig vom PSA-Wert angezeigt (vgl. Kapitel 3 „Früherkennung").

In der klinischen Praxis wird die DRU meist nicht bei V. a. Prostatakarzinom durchgeführt sondern durch sie wird der Verdacht z. B. im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung begründet. Allerdings wird heute nicht selten zuerst das PSA bestimmt, woraus sich wiederum der Verdacht bzw. ein erhöhtes Risiko 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 Testgüte-Parameter des TRUS sind mit denen der DRU vergleichbar und damit limitiert. So zeigte eine prospektive Studie von Lavoipierre 1998 [114] an einer Kohorte vorselektionierter Patienten einen auffälligen DRU-Befund bei 17 %, einen erhöhten PSA-Wert bei 46 % und eine Auffälligkeit beider Parameter bei 35 %, diagnostizierten PCa`s (39 %) eine geringe Aussagekraft.

Für Graustufentechnik fanden sich eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 40 %, ein PPW von 45 % und ein NPW von 72 %. Die Ergebnisse der Dopplersonographie unterschieden sich hiervon nur geringfügig. Die Kombination beider Techniken führte nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse: Sensitivität 60 %, Spezifität 56 %, PPW 47 %, NPW 69 %).

Die Ergebnisse von Halpern 2000 [115] bestätigen diese Untersuchung und verweisen darüber hinaus auf die ausgeprägte Abhängigkeit vom Untersucher.

Unabhängig von dieser limitierten Testgüte kann dieses Verfahren zur Volumetrie eingesetzt werden, und damit hilfreich bei der Bewertung des PSA-Wertes sein; dies gilt insbesondere für adipöse Patienten.

Das endorektale MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik in der Primärdiagnose und nach erfolgloser Biopsie eingesetzt werden. Eine generelle Empfehlung ist derzeit nicht möglich, neue Erkenntnisse werden jedoch bei der zukünftigen Einschätzung und Bewertung berücksichtigt werden.

Die MRT stellt derzeit zum Tumornachweis das beste bildgebende Verfahren dar. Mit dieser Untersuchung werden die Prostata, ihre nähere Umgebung und die lokalen Lymphabflusswege abgebildet. Die MRT ist in der Lage, die zonale Anatomie darzustellen. Dabei gilt folgender Standard: Untersuchung am

Hochfeldgerät, mindestens 1,5 Tesla. kombinierte Endorektal-Körper-Phased-Array-Spule. Entscheidend ist dabei der Einsatz der Endorektalspule für ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Bereich der Prostata.

Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, sollte bei Bedarf eine Reduktion der Darmperistaltik durch Applikation von Butylscopolamin oder Glucagon unterstützt werden.

Es sollen standardmäßig höchstens 3 mm dicke Schichten angefertigt werden. Dabei kommen T2-gewichtete Turbo-Spin-Echosequenzen axial und coronar zum Einsatz sowie zusätzliche T1-gewichtete Turbo-Spin-Echosequenzen. Zusätzlich werden Protonendichte-gewichtete Turbo-Spin-Echosequenzen mit Schichtdicken bis 6 mm im Bereich der Lymphabflusswege bis zur Aortenbifurkation eingesetzt. Zum Tumornachweis sollten weiterführende Techniken, wie z. B. die dynamische Kontrastmittel unterstütze Bildgebung oder die MR-Spektroskopie vorgehalten werden und zumindest bei unklaren Befunden im T2-gewichteten Bild routinemäßig eingesetzt werden.

Die Erfahrung des Untersuchers gilt dabei als besonderer Vorteil [130].

Die in der Literatur angegebenen Trefferquoten variieren je nach eingesetzter Technik jedoch stark, und zwar mit einer Sensitivität von 76 % bis 87 % und einer Spezifität von 60- bis 98 % [113; 131]. Die Gründe liegen auch in einem unterschiedlichen Patientenkollektiv und unterschiedlichen Studiengrößen. Die in der Literatur angegebenen Ergebnisse für das lokale Staging liegen bei 71- bis 74 % Spezifität und Sensitivität [125; 132]. Einzelne Studien zeigen bessere Ergebnisse mit einer Sensitivität und Spezifität von 83 % [133].

Die MRT erreicht bessere Werte für das lokale Staging als der transrektale Ultraschall [130; 133], jedoch blieben neuere Entwicklungen bei der transrektalen Sonographie mit weiterentwickelten Geräten hierbei unberücksichtigt.

Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom kann die MRT tumorverdächtige Areale lokalisieren. Die Testgüteparameter hierfür sind etwas besser als die des TRUS (s. o.). Aufgrund einer Sensitivität unter 90 % kann die MRT die Biopsie nicht ersetzen. Sie kann jedoch nützliche Informationen zum Prostatavolumen oder Lokalisation vor Biopsie geben.

Kleinere Studien mit Patientenzahlen zwischen 21 und 42 haben den Wert der MRT in der Bildgebung nach erfolgloser Biopsie untersucht und negative prädiktive Werte von 83- bis 100 % ermittelt [134-137] (Mueller-Lisse 2007).

Somit kann ein negatives MRT nach mehrfacher negativer Biopsie dem Patienten eine erneute Biopsie ersparen.

Zu Empfehlung 4.3

Um die lokale Tumorausdehnung zu bestimmen, sind die Ergebnisse der bereits durchgeführten Primärdiagnostik zu berücksichtigen, das sind die pathomorphologischen Biopsiebefunde, DRU und eventuell TRUS oder MRT. Eine zusätzliche Bildgebung ist zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie nicht notwendig.

Weitere Befunde sind maßgeblich für die Therapieplanung, die Abschätzung des Risikos einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (Nomogramme s. u.) und die Abschätzung des Rezidivrisikos (D'Amiko-Klassifikation mit PSA-Wert

und Gleason-Score) [118]. Darüber hinaus werden die Tumorausdehnung im Stanzpräparat und die Zahl der positiven Stanzen benötigt, um die Möglichkeit einer Active-Surveillance-Strategie prüfen zu können. Siehe hierzu auch Kapitel 4.3 „Pathomorphologische Untersuchungen“.

Studien zeigen a) dass Testgüteparameter von DRU und TRUS bezüglich Kapseldurchbruch/Samenblaseninfiltration etwa gleich sind [133; 138], b), dass die Kombination von TRUS und DRU nicht besser ist als eines Verfahrens, (PPW ca. 50 %, [139]). Laut Böni 1996 [133] sind die Testgüteparameter fürs MRT (Endorektalspule) besser als DRU oder TRUS [125; 132]. In der klinischen Praxis ergeben sich aus der besseren Unterscheidung zwischen T2 und T3/4 keine therapeutischen Konsequenzen.

Eine differentialtherapeutische Entscheidung zwischen Strahlentherapie und Operation ist bei organüberschreitenden Tumoren anhand der Datenlage derzeit nicht möglich. Weiterhin reichen die Testgüteparameter nicht aus, um die Operationstechnik auf Basis der MRT Untersuchung zu modifizieren (Nerverhalt). Dies wird intraoperativ anhand von Schnellschnittuntersuchungen entschieden. Ein MRT ist zum T-Staging daher nicht notwendig.

Die in der Literatur gebräuchliche Stadieneinteilung „lokal begrenztes“ bzw. „lokal fortgeschrittenes“ Prostatakarzinom beruht auf der DRU, ohne dass genaue Bewertungskriterien spezifiziert werden können.

Zu Empfehlung 4.4

Laut der Metaanalyse von Abuzallouf et al. (2004) [119] steigt die Prävalenz einer histologisch bestätigten N+-Kategorie bei Gleason > 7 auf 22,8 % und bei T3/4 auf 25,7 % an. Obgleich das CT eine sehr niedrige Sensitivität aufweist, ist die Spezifität praktisch 100 %.

Patienten mit positivem 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 Hormontherapie und Watchful Waiting“).

Zu Empfehlung 4.5

Zur Evaluation der Skelett-Ganzkörperszintigraphie mit Technetium-markierten Phosphonaten wurde im Wesentlichen die Metaanalyse von Abuzallouf 2004 [119] zugrunde gelegt. Ingesamt wurden 23 Studien zur Knochenszintigraphie bei Patienten mit neu diagnostiziertem, unbehandeltem Prostatakarzinom analysiert. Hierbei wurde im Besonderen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Knotenmetastasen in Abhängigkeit vom PSA-Wert, der T-Kategorie und dem Gleason-Score ermittelt.

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.

Das Staging sollte risikoadaptiert durchgeführt werden. Hierzu zählen

- PSA-Wert > 20 ng/ml (Prävalenz von Knochenmetastasen ca. 16 %);
- lokal fortgeschrittener Tumor (T3/4 mit einer Prävalenz von 47 %);
- Gleason-Score von > 7 (Prävalenz 28 %);

- Knochenschmerzen oder ein unklarer Anstieg bzw. Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

Bei Vorliegen eines Risikofaktors wird eine Skelettszintigraphie im Rahmen des Primärstagings empfohlen.

Es gibt keine Evidenz dafür, dass MRT oder Cholin-PET-CT beim Prostatakarzinom eine höhere Treffsicherheit für Knochenmetastasen besitzen. Allerdings ist für die "Knochen-PET" bzw. „Knochen-PET/CT" mit Fluorid die höchste Sensitivität bzw. Spezifität belegt [140].

Wird zusätzlich zur Ganzkörperknochenszintigraphie eine SPECT bzw. SPECT-CT (Schichtaufnahmen) durchgeführt, können die Sensitivität und die Spezifität erhöht werden [140].

Zu Empfehlung 4.6

Trotz fehlender wissenschaftlicher Evidenz sollten unklare skelettszintigraphische Befunde durch MRT (in erster Linie) oder CT (ersatzweise) abgeklärt werden Für kleine Knochen und die langen Röhrenknochen ist hingegen die konventionelle Röntgenaufnahme zu bevorzugen. Besteht nach der Skelettszintigraphie eine Frakturgefahr, so wird der Befund durch CT abgeklärt. Dieses Vorgehen entspricht Good-Clinical-Practice.

Zu Empfehlung 4.7

Zur Prädiktion werden folgende Nomogramme empfohlen:

- Karzinomnachweis in der Biopsie bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom: Nomogramm von Chun et al. [124];
- organbegrenztes Tumorwachstum: Nomogramm von Steuber et al [123];
- lymphogene Metastasierung: Nomogramm von Briganti et al. [122];
- Prognoseeinschätzung: Nomogramme von der Arbeitsgruppe um Kattan et al. [141-143].

Zu Empfehlung 4.8

Bei der Bestrahlung steht das Ektomiepräparat als histologischer Gold-Standard nicht als Therapiehilfe zur Verfügung. Daher soll auf nichtinvasive Verfahren mit den besten Testgüteparametern zurückgegriffen werden, wenn vom Stagingergebnis das Therapieausmaß abhängt. Von den in Frage kommenden diagnostischen Verfahren DRU, TRUS und MRT hat die MRT die besten Testgüteparameter [125-129].

4.3 Pathomorphologische Untersuchungen

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

Das folgende Kapitel orientiert sich an den Empfehlungen des College of American Pathologists [144], der WHO/UICC [145], des Royal College of Pathologists (RCPath, UK) [146] sowie des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie [147].

Es gliedert sich in drei Teile:

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

4.3.1 Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.9	Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollen folgende drei Parameter berücksichtigt werden: • Gleason-Grading (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung 4.23); • pTNM-Stadium (entsprechend dem TNM-Atlas der aktuellen Auflage); • chirurgische Resektionsränder (R-Status) des Karzinoms. *Gesamtabstimmung: 98 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [148; 149]	**A**

Hintergrundinformationen

Für die Prognose des Prostatakarzinoms haben sich der Gleason-Score [150; 151], das pTNM-Stadium sowie der R-Status des Karzinoms als relevant erwiesen [144; 152-156].

4.3.2 Allgemeine Grundsätze

4.3.2.1 Erforderliche klinische Angaben und Entnahme von Gewebeproben

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.10	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 des transrektalen Ultraschalls, vorausgegangene konservative Behandlung). b Das Prostatektomiepräparat soll ohne vorherige Gewebsentnahme an den Pathologen übersandt werden, um Artdiagnose des Tumors, TNM-Klassifikation und Festlegung des R-Status nicht zu beeinträchtigen.	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	c Für Gewebsentnahmen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen siehe Empfehlung 4.23. d Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen gepufferten 4 %-igen Formalins erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1). *Gesamtabstimmung: 100 %, Expertenkonsens*	

Hintergrundinformation

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

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.11	Zur Diagnose der gewöhnlichen Prostatakarzinoms sind 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. *Gesamtabstimmung: 98 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [157-163]	**B**
4.12	Das gewöhnliche Prostatakarzinom und seine Varianten sollen gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation unterteilt werden. *Gesamtabstimmung: 98 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [164]	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.13	Bei Vorliegen einer prostatischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) soll im histopathologischen Befund nur die „High-Grade-PIN“ erwähnt werden mit einem zusätzlichen Hinweis auf ein uni- oder multifokales Auftreten. *Gesamtabstimmung: 100 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [109; 111; 159; 165-167]	**A**

Hintergrundinformationen

Zu den Empfehlungen 4.11-4.13

Geeignete immunhistochemische Marker zur Diagnose des gewöhnlichen Karzinoms sind:

- p63, Basalzelkeratine: Nachweis des Fehlens von Basalzellen um Karzinomdrüsen [160-163].
- PSA, PSMA (SPP, Androgenrezeptor): Nachweis der Herkunft aus der Prostata [168-170].
  - 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 (prostatische 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, [171]) ist umstritten.
  - Bei Patienten mit der Diagnose „ASAP“ wird die Rate an invasiven Karzinomen bei bioptischer Kontrolle mit 42-48 % angegeben [109; 110].

Die so genannten PIN-Läsion (prostatische intraepitheliale Neoplasie) wird in eine Low-Grade“ und eine „High-Grade“-PIN-Läsion unterteilt [172; 173]. Nur die „High-Grade“-PIN-Läsion (HGPIN) gilt als fakultative Vorläuferläsion und (insbesondere bei multifokalem Auftreten in Stanzbiopsien) als Indikatorläsion des Karzinoms der peripheren Zone [159; 165-167]. Bei Patienten mit High-Grade-PIN liegt die Rate an invasiven PCa’s in der bioptischen Kontrolle bei 35-47 % [109; 111].

Deshalb soll bei diesen beiden Befunden eine Kontrollbiopsie erfolgen (siehe Kapitel 3.2 „Stanzbiopsie der Prostata“).

4.3.2.3 Grading

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.14	Bei allen gewöhnlichen Prostatakarzinomen soll ein Gleason-Score entsprechend der überarbeiteten Version von 2005 erstellt werden. *Gesamtabstimmung: 100 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [148]	**A**
4.15	Zusätzlich zum Gleason-Score kann ein Grading nach Mostofi/WHO oder Helpap durchgeführt werden. *Gesamtabstimmung: 94 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [174-176]	**0**

Hintergrundinformation

Zu den Empfehlungen 4.14-4.15

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 [148]. Daneben sind das Grading nach Mostofi/WHO [174] und in Deutschland das Grading des pathologisch-urologischen Arbeitskreises nach Helpap [175; 176] 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 [154; 177-179].

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 Gewebepräparate

4.3.3.1 Stanzbiopsie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.16	a Prostatastanzbiopsien sollten in Histologiekapseln auf Schaumstoffplättchen gelegt und in 4 % gepuffertem Formalin fixiert werden.	**B**
	b Jede Gewebeprobe soll eindeutig einer Lokalisation zuzuordnen sein.	**A**
	c Vom Pathologen sollen Anzahl und Länge der Gewebeproben bestimmt werden. Die Stanzzylinder sollen flach und in der gesamten Länge eingebettet und in Stufenschnitten aufgearbeitet werden (mindestens 5 Schnittstufen pro Paraffinblock).	**A**
	Gesamtabstimmung: 87 % (a+c), 94 % (b), Expertenkonsens **Literatur:** [180; 181]	

Hintergrundinformation

Die Stanzbiopsien soll 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 [182], (siehe Kapitel 3.2 „Stanzbiopsie der Prostata“). Die Nadelgröße sollte, wenn möglich, 20 Gauge betragen.

Die Histologiekapseln sollen dem Urologen vom Pathologen zur Verfügung gestellt werden.

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

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.17	a. Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden: • Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben. • Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamt-Karzinomfläche/Gesamt-Stanzzylinderfläche. • Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads,	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	jeweils in „%“. Angabe des Gesamt-Gleason-Scores. • Lymphgefäß- (L) und Venen- (V) Invasion (L0 oder L1, V0 oder V1). • Perineurale Infiltration (Pn0 oder Pn1). • wenn beurteilbar, sollen eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum (cT3a) und eine Samenblaseninfiltration (cT3b) angegeben werden. *Gesamtabstimmung 94 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [182-186]	
	b. Bei fehlendem Karzinomnachweis sollen Angaben zur Repräsentativität der Proben sowie zu PSA-relevanten Befunden (z. B. unspezifische oder sog. granulomatöse Prostatitis, noduläre Hyperplasie, Infarkt) gemacht werden. *Gesamtabstimmung: 96 %, Expertenkonsens*	**A**
	c. Nach Hormontherapie (LHRH-Analoga, Antiandrogene) oder Bestrahlung kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden [187]. *Gesamtabstimmung: 96 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [187]	**0**

Hintergrundinformation

Zeichen der Regression des Prostatakarzinoms nach Hormontherapie oder Bestrahlung umfassen Zytoplasmavakuolisierung und Kernpyknosen [188-190]. Zur Identifizierung regressiv veränderter Tumorzellen eignet sich die immunhistochemische PSA-Färbung. Einen Vorschlag zur Quantifizierung der Tumorregression in „gering, mäßig und stark“ haben Dhom und Degro [187] erarbeitet. Es existiert aber kein internationaler Standard für ein Regressionsgrading des Prostatakarzinoms.

4.3.3.2 Radikales Prostatektomiepräparat

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.18	Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden: • Prostatektomiepräparate sollen in 3 Dimensionen (cm) ausgemessen werden. • Zur Bestimmung des R-Status soll das Präparat ventral und dorsal verschiedenfarbig mit Tusche markiert werden. • Vesikale und apikale Absetzungsflächen sollen ebenfalls mit Tusche markiert werden. Beide Flächen sollen in Form 3-5 mm dicker Scheiben im rechten	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	Winkel zur Urethra abgetrennt werden. • Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und komplett eingebettet werden. • Die Absetzungsränder beider Samenleiter und beide Samenblasen sollen seitengetrennt eingebettet werden. • Das Prostatektomiepräparat soll in der transversalen Ebene in 3-5 mm dicke Scheiben lamelliert und komplett eingebettet werden (Großflächenschnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln). *Gesamtabstimmung: 96 %, Expertenkonsens*	
4.19	Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden • Angabe der Karzinomlokalisation und der semiquantitativ geschätzten Tumorausdehnung (% des befallenen Parenchyms). • Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie). • Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung des Stadiums pT3a (Kapselüberschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. [152] in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (= höheres Ausmaß der Penetration). • Angabe des R-Status. Für den Status R0 soll der minimale Randabstand in mm angegeben werden. • Für den Status R1 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. *Gesamtabstimmung: 77 %, Expertenkonsens*	**A**

Hintergrundinformationen

Zu den Empfehlungen 4.18-4.19

Anatomische Grundlage für Beschreibungen und Beurteilungen der Prostata ist das anatomische Prostatamodell nach McNeal [191; 192] 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 (70-75 % der Prostatakarzinome, manifeste Karzinome).

Anatomische Besonderheiten der Prostata:

- die so genannte „Kapsel“ ist lediglich unscharf begrenztes fibromuskuläres Stroma. Diagnose pT3a nur bei eindeutiger Kapselüberschreitung (Tumor im Fettgewebe);
- im Bereich von Apex, neuromuskulärem Bündel, Blasenausgang und anterior fehlt eine „Kapsel“. Im Apexbereich und anterior Vorkommen quergestreifter Muskulatur. Die Diagnose einer extraprostatischen Ausbreitung ist in diesen Lokalisationen erschwert bis unmöglich. Diagnose einer Blasenhalsinfiltration (pT4) nur, wenn typische Harnblasendetrusormuskulatur (Muscularis propria) infiltriert ist;
- wegen der prognostischen Relevanz des R-Status [144; 152] und dem häufigen Vorkommen multifokaler Prostatakarzinome [193-195] sollen radikale Prostatektomiepräparate komplett eingebettet werden [196]; Ob der minimale Randabstand in mm anzugeben ist, wurde von der Autorengruppe kontrovers diskutiert, da diese nicht regelhaft eine therapeutische Konsequenz nach sich zieht. Eine standardisierte Aufarbeitung wurde jedoch begrüßt; die Angabe wurde deshalb beibehalten.
- die prognostische Relevanz des Tumorvolumens ist nicht gesichert [197] und eine exakte Bestimmung in der Routinediagnostik nur sehr schwer zu realisieren. Die Bestimmung des Tumorvolumens wird daher nicht empfohlen;
- ev. intraoperativer Schnellschnitt bei geplanter nervenschonender radikaler Prostatektomie [198; 199].

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

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
4.20	Das Material sollte gewogen werden. Es sollten mindestens 10 Kapseln eingebettet werden. Vom Restmaterial sollte pro 3 g eine weitere Kapsel eingebettet werden. *Gesamtabstimmung: 98 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [200; 201]	**B**
4.21	Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms, einer tumorverdächtigen oder einer potentiell präkanzerösen Veränderung (z. B. atypische adenomatöse Hyperplasie, „High-Grade-PIN“) soll das Restmaterial komplett eingebettet werden. • Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms sollen ein Gleason-Grading durchgeführt, die pT-Kategorie (pT1a, pT1b) festgelegt sowie weitere Parameter zum Prostatakarzinom angegeben werden (wie für Gewebeproben aus der Stanzbiopsie). *Gesamtabstimmung: 98 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [202]	**A**

Hintergrundinformation

Zu den Empfehlungen 4.20-4.21

Im transurthralen Resektionsmaterial oder der enukleierten nodulären Hyperplasie wird ein inzidentes Prostatakarzinom in 8,6 % bis15 % gefunden [200; 202; 203]. Dabei hängt die Häufigkeit inzidenter Karzinome von der Vollständigkeit der Aufarbeitung des Materials ab [200; 201]. Eine einheitliche Empfehlung zur Vollständigkeit der Aufarbeitung existiert aber noch nicht.

Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms ist eine komplette Aufarbeitung des Materials im Hinblick auf ein korrektes pT-Staging erforderlich, welches für die Therapie wichtig ist [202].

4.3.3.4 Regionale Lymphadenektomie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.22	Für die Aufarbeitung von Lymphknoten soll folgendes Vorgehen eingehalten werden: • die Lymphknoten sollen getrennt nach Regionen beurteilt werden; • es soll die makroskopisch erkennbare Anzahl der Lymphknoten bestimmt werden; • alle erkennbaren Lymphknoten sollen vollständig eingebettet und histologisch untersucht werden; • 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. *Gesamtabstimmung: 98 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [204]	**A**

Hintergrundinformationen

Der (extendierten) Lymphadenektomie kommt ein wesentlicher Stellenwert als Staging-Prozedur zu (siehe Kapitel 5.4.4 „Lymphadenektomie“). Dementsprechend sind alle Lymphknoten vollständig einzubetten und zu untersuchen [204]. 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 nicht Standard.

4.3.4 Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4.23	• Eine Gewebsentnahme für wissenschaftliche oder andere Untersuchungen soll nur nach Einverständnis des aufgeklärten Patienten und Vorliegen eines positiven Ethikvotums durchgeführt werden. • Gewebeproben sollen vom Urologen oder vom Pathologen in gegenseitiger Absprache entnommen werden. Entnahme und Lokalisation der Gewebeproben sollen auf dem Einsendeschein dokumentiert werden. • Von allen asservierten Proben soll ein konventionell gefärbter (HE) Schnitt als Kontrolle diagnostisch ausgewertet werden. *Gesamtabstimmung: 94 %, Expertenkonsens* **Literatur:** [205; 206]	**A**

Hintergrundinformation

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

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.1	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. *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 94 %*	**A**
5.2	Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung für eine nichtkurativ intendierte Therapiestrategie ausschlaggebend und sind vom behandelnden Arzt zu beachten: • Patientenpräferenz; • Eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten; • Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko. *Statement, GCP*	**Statement**
5.3	Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die für eine lokale kurative Behandlung in Frage kommen, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie, Strahlen-therapie und Brachytherapie, sondern auch über Active-Surveillance (AS) informiert werden. *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**A**
5.4	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. *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 83 %*	**A**
5.5	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. *Empfehlungsgrad B, GCP* *Gesamtabstimmung: 85 %* **Anmerkung: Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene PCa.**	**B**

Hintergrundinformationen

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

Ausgangssituation und Basis für die weitere therapeutische Planung sind die diagnostische Sicherung und das Staging ggf. mittels TRUS, 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 potentiell kurativen Therapieoption stellt sich nicht.

Ist der Tumor nichtmetastasiert, muss von Arzt und Patient gemeinsam eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob eine lokale potentiell kurative Therapie erfolgen soll oder nicht. Der beschriebene Gedankengang und Handlungsalgorithmus wird in Abbildung 1 verdeutlicht.

Die oben genannten Empfehlungen gelten für Patienten, die eine lokale kurative Therapiestrategie erhalten sollen, während im Abschnitt „Watchful Waiting und alleinige Hormontherapie“ Bezug auf Patienten genommen wird, die keine lokale Therapie erhalten.

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 lokaler Manipulation besteht.

Ein hohes Progressionsrisiko kann je nach Patienten- und Arztsicht eine zeitnahe kurative Therapieentscheidung aufgrund eines unbedingten Heilungswunsches aber auch ein palliatives Vorgehen unter Inkaufnahme eines hohen Rezidivrisikos bedeuten. Das Progressionsrisiko soll daher in jedem Falle thematisiert und diskutiert werden. Neben der Risikostratifizierung von D’Amico et al. 1998 [118] stehen außerdem validierte Nomogramme zur Verfügung, die zur Abschätzung des Progressionsrisikos herangezogen werden können (siehe Kapitel 4. „Diagnostik und Stadieneinteilung“).

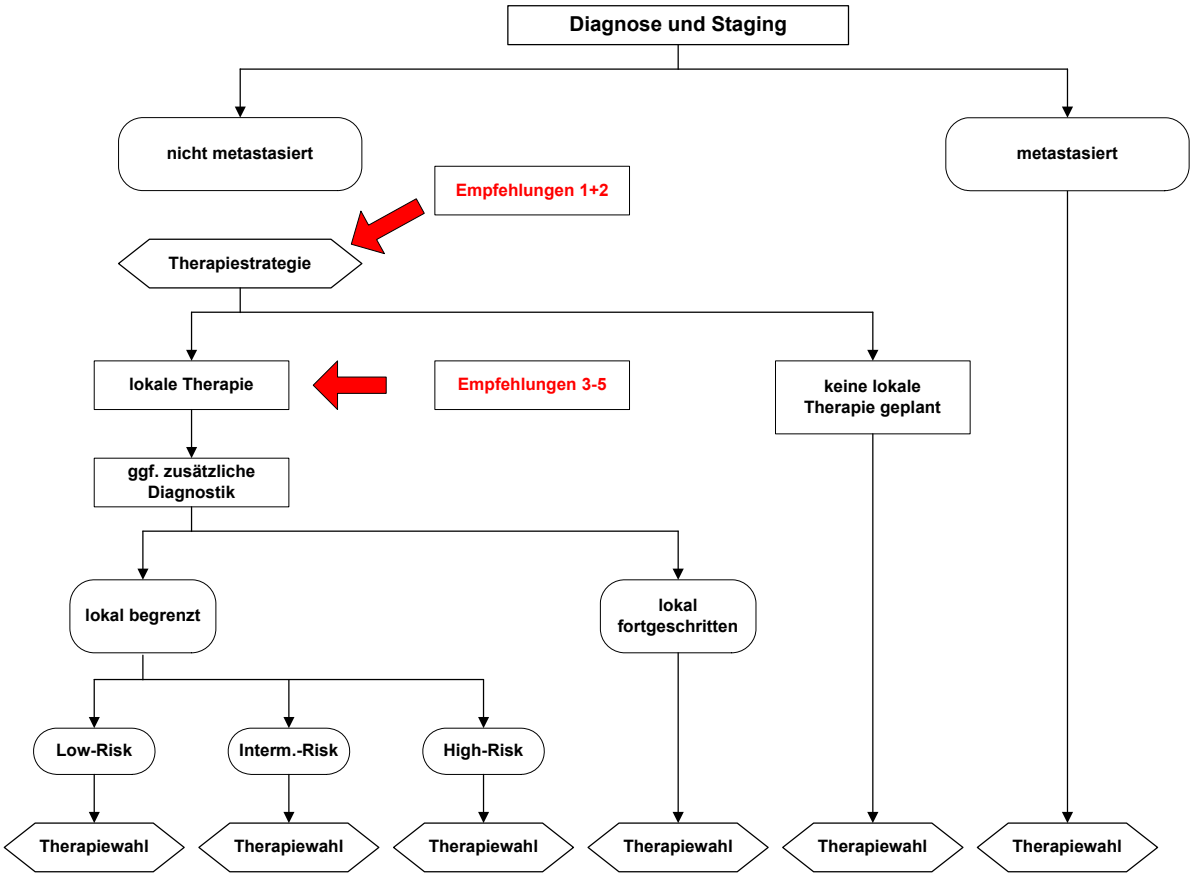

Abbildung 1: Algorithmus I: Diagnose und Staging

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 Niedrigrisiko-konstellation 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 [207]. Toxizitätszahlen aus Fallserien wiederum sind aufgrund der verschiedenen Patientenkollektive nicht vergleichbar. Schließlich unterscheiden sich die Zahlenwerte in Abhängigkeit davon, ob befragte Patienten oder Behandler die Daten erhoben haben.

Die Leitlinienautoren haben sich gegen eine konkrete Nennung von Nebenwirkungen in der Empfehlung entschieden, da sowohl die Angabe von Inzidenzen 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 [66; 67; 208-210]. Ein Vergleich zwischen LDR-Brachy- 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 [211].

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 [212] 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 im naturgemäß 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 in der Gruppe der radikal prostatektomierten Patienten etwas höher ist als in der Gruppe der perkutan bestrahlten [67; 207; 209; 210].

Die nerverhaltende Prostatektomie führt zu geringeren Raten an erektiler Dysfunktion. Jedoch liegen z. Zt. keine umfangreichen Daten und vergleichende Betrachtungen zu anderen Therapieverfahren vor. Die Raten bei den LDR-brachytherapierten Patienten schwanken, sind aber bis auf den Report der US Preventive Services Task Force nicht höher als die der EBRT. In vergleichenden Beobachtungsstudien ist die Häufigkeit von Sexualstörungen in LDR-brachytherapierten Patienten niedriger als nach RPE oder perkutaner Strahlentherapie [211-215].

Eine Beurteilung der Toxizität für die HDR-Brachytherapie ist anhand von Fallserien möglich – ein direkter Vergleich des Verfahrens mit RPE, perkutaner Strahlentherapie oder LDR-Brachytherapie im Rahmen von Studien existiert jedoch nicht. Es kann diesbezüglich nur auf die Absolutzahlen der Studien verwiesen werden [216; 217]. 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 [218; 219] und die LDR-Brachytherapie [220] signifikant erhöht. Die Inzidenzen der Zweitmalignome liegen dabei jedoch deutlich unter denen der anderen erwähnten unerwünschten Wirkungen. Für die HDR-Brachytherapie existieren hierfür (noch) keine Langzeitdaten.

Die unverwünschten Wirkungen der Hormontherapie finden sich im entsprechenden Kapitel.

Zu Empfehlung 5.5

Diese Empfehlung entspricht der Tatsache, dass aufgrund der eingeschränkten Evidenzlage ohne randomisiert 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 [66; 67; 117].

Das einzige Verfahren, das in einem randomisierten Studiendesign als wirksam gegenüber einer abwartenden 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-Axelson et al. [78] zum Stellenwert der Chirurgie ist zu berücksichtigen, dass der Überlebensvorteil hauptsächlich 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 [102]. 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

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
5.6	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.“ *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**A**
5.7	Vorrausetzung für die Wahl einer Active-Surveillance-S-Strategie sollen folgende Parameter sein: • PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; • Gleason-Score ≤ 6; • T1c und T2a; • Tumor in ≤ 2 Stanzen; • ≤ 50 % Tumor in einer Stanze.	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	Empfehlungsgrad A, LoE2++ *Gesamtabstimmung: 87 %.* **Literatur:** [221]	
5.8	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. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 88 %*	**A**
5.9	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. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 91 %*	**A**
5.10	Watchful Waiting statt kurativer Behandlung sollte bei Patienten erörtert werden, die eine Lebenserwartung unter 10 Jahren haben. *Empfehlungsgrad B, LoE3* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**B**

Hintergrundinformationen

P.Fornara, A.Heidenreich, H.Rübben, S.Wagner, L.Weißbach, N.Wernert, T.Wiegel

5.2.1 Allgemeines

Zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms siehe Kapitel 2.1 „Epidemiologie“.

5.2.2 Insignifikantes Prostatakarzinom

Nicht alle Männer, die im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom (PCa) entwickeln, müssen mit einer turmorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder Lebensqualität rechnen. Dies ist ein seit langem 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 [222].

In den letzen Jahren hat sich die PCa-Diagnostik entscheidend verändert, so dass wir das Karzinom früher erkennen. Das birgt aber auch die Gefahr der Überdiagnostik und Übertherapie. 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 Biopsie-Schemata eingesetzt. Hinzu kommen zukünftig bessere Bildgebung und Tumormarker. Dadurch erhöhen sich zwar die Raten an kurativen Therapien, aber eine verbesserte und frühere Diagnostik birgt auch das Risiko, Karzinome zu entdecken, welche den Patienten in seiner Lebenserwartung nicht bedrohen, so genannte insignifikante Karzinome. Es ist zu erwarten, dass der Anteil früher Karzinome in den nächsten Jahren zunehmen und die Problematik einer Übertherapie verstärkt diskutiert wird [223].

Um das klinisch signifikante, PCa von einem insignifikanten unterscheiden zu können, sind entsprechende Kriterien zu definieren. Zur histologischen Charakterisierung sind mehrere Definitionen entwickelt und publiziert worden. Je nachdem, wie strikt man die einzelnen Definitionen anwendet, zählt man 4-19 verschiedene histologische Definitionen des insignifikanten Prostatakarzinoms. Vier Hauptgruppen sind zu unterscheiden:

a) < 0,5 cc + GS < 7 (≤ 6) + organbegrenzter Tumor [80; 184; 224-233];

b) < 0,5 cc + GS < 7 (≤ 6) ohne Angabe der Organbegrenzung [234-239];

c) < 0,5 cc oder weniger ohne Angabe von Differenzierung oder Organbegrenzung [240-248];

d) Kombination aus Tumorvolumen, Tumorverdopplungszeit, Lebenserwartung und Gleason („Mayo-Kriterien“, [249]).

Bis auf d) basieren alle Definitionen auf der Arbeit von Stamey et al. von 1993 [247], die allein das Volumen als Kriterium für Signifikanz 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 mal als insignifikant, mal als minimal etc.).

Separat zu den verschiedenen histologischen Definitionen von insignifikant gibt es „Vorhersageinstrumente“ für den histologischen Befund und die Prognose. Diese Instrumente enthalten variierende Parameter, mit Hilfe derer das Vorliegen eines insignifikanten PCa vorhergesagt werden soll. Die Zuverlässigkeit der einzelnen „Instrumente“ ist unterschiedlich – keines aber detektiert ein klinisch oder anatomisch insignifikantes PCa mit ausreichender Sicherheit. Dies ist auch das Fazit des aktuellen und aufwändigen systematischen Reviews von Harnden et al. (2008) [250], in dem alle verfügbaren Volumendefinitionen für einen insignifikanten Tumor mit klinischen Outcomes korreliert wurden (extrakapsuläres Wachstum, R1/2-Status nach RPE, PSA-Rezidiv nach RPE, PSA-Rezidiv nach RT). Die Autoren weisen nach, dass keine der gängigen Definitionen klinisch insignifikante Fälle sicher auszusortieren vermag.

Aufgrund der zahlreichen Definitionen und fehlenden großen Validierungsstudien kann eine evidenzbasierte Antwort auf die Frage „Wann ist ein PCa insignifikant?“ nicht gegeben werden. Zur Lösung des Problems der Übertherapie und geeigneten Zuordnung von Patienten zur richtigen Therapiestrategie richten sich die Hoffnungen u. a. auf molekularbiologische Techniken zur Risikoabschätzung. Vielversprechende diagnostische Marker sind EZH2, MTA1, Muc1 und das TMPRSS2-ERG-Fusionsprodukt. Weitere Ansätze beinhalten Microarray-Techniken zur Erstellung genetischer Risikoprofile. Derzeit ist die Methodik jedoch nicht

ausgereift und erlaubt noch keine ausreichend genaue Diskriminierung zwischen potentiell progredienten und insignifikanten Tumoren [251]. In einem anderen Ansatz werden verschiedene Tumorparameter registriert und der Krankheitsverlauf beobachtet. Ändert der Tumor sein Profil, wird die kurative Therapie eingeleitet.

5.2.3 Active Surveillance

Eine große retrospektive Untersuchung von SEER hat die exzellente Prognose gut differenzierter Tumoren (Gleason < 5) belegt – gleichgültig, ob sie behandelt werden oder nicht [252]. Die von der Tumorbiologie abhängige Prognose wird durch die CaPSURE-Daten bestätigt [253].

Um die Folgen einer Übertherapie dauerhaft zu vermeiden oder aufzuschieben, 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 ([254], *LoE 1-*) hat AS bei ansonsten gesunden und für eine radikale Therapie geeigneten Patienten mit nicht oder wenig aggressiven Tumoren 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 dann die RP gewählt (48 %) [255].

Berücksichtigt man den „Trend zum Tumor mit niedrigem Risikoprofil“ – die Hälfte der Betroffenen tragen einen solchen Tumor [256] – und stützt man sich auf die drastische Zunahme der T1c-Kategorie nach RPE [257], so wird man den von allen Seiten vorgetragenen Wunsch nach Vermeidung einer Übertherapie gerecht werden können, wenn auch ein systematisches Review zum lokal begrenzten PCa unter Einbeziehung aller RCT’s von 1966 bis 2003 eine Überlegenheit der RPE ergab ([258], *LoE 1-*). Hier waren aber die Tumoren nicht durch Screening, sondern klinisch durch Palpation diagnostiziert worden. Es handelte sich also nicht um „frühe Tumoren“. Die mit dieser Strategie erzielten Ergebnisse enthält Tabelle 1.

Demgegenüber werden WW-Patienten, die eine Lebenserwartung < 15 Jahre und beliebige Tumorcharakteristika haben, erst bei symptomatischer Progression palliativ therapiert ([254], *LoE 1-*). Die Daten einer nicht gescreenten Population aus dem schwedischen Prostatakrebs-Register liefern wichtige Erkenntnisse zum tumorspezifischen Überleben 15 Jahre nach radikaler Prostatektomie mit 79 %, nach Strahlentherapie 54 % und ohne kurative Therapie mit 61 % ([259], *LoE 2+*). 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. (2005) ([78], *LoE 2+*), die tastbare Tumoren und deutlich erhöhte PSA-Werte einschließt, war der tumorspezifische Tod in der Gruppe ohne Primärbehandlung nur wenig häufiger gegenüber der Gruppe mit RPE, wenn die Patienten > 65 Jahre alt waren.

Aus allen Daten geht zumindest hervor, dass sich zeitlich stimulierte Handlungszwänge nicht ergeben, weil eine um drei Monate verzögerte Intervention das Behandlungsergebnis nicht verschlechtert ([260], *LoE 2++*).

Tabelle 1: Tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben bei Prostatakarzinom unter Watchful Waiting

Autor, Jahr	Zeit-raum	T-Kategorie	Tumorspezifisches Überleben	Gesamt-über-leben
Zietman, 2001 [261]	7J	cT1-cT2	98,6 %	63,0 %
Roemeling, 2006 [262]	8J	cT1c-cT2	99,2 %	85,4 %
Mc Laren, 1998 [263]	5 J	cT1-cT2	100 %	68,0 %
Klotz, 2006 [264]	8 J	cT1c-cT2a	99,3 %	---
Chodak, 1994 [265]	10 J	cT1 und cT2	87,0 % für low and moderate grade (Gleason 2-7)	---
Lu-Yao, 1997 [252]	10 J	cT1 und cT2	92,0 % Gleason 2-4 76 % Gleason 5-7	---
Aus, 2005 [259]	15 J	cT1-cT3	80,0 % mit good risk Faktoren	---

Überdiagnostik (PSA-Bestimmung) führt zur Erkennung von Tumoren, die bei Nichtbehandlung das gleiche tumorspezifische Überleben haben könnten wie nach RPE und nach RT [252]. Weitere Daten aus dem Nationalen Schwedischen Krebsregister ([259], *LoE 2+*) und von Bill-Axelson ([78], *LoE 1+*) stützen die These, dass nicht jedes durch Biopsie diagnostizierte PCa behandlungspflichtig ist.

Das gilt insbesondere für ältere Patienten (> 65 Jahre), die einen Tumor des niedrigen Risikoprofils aufweisen (T1 und T2a, Gleason ≤ 6) und deren PSA-Wert ≤ 10 ng/ml beträgt ([221], *LoE 2+*). Das tumorspezifische Überleben der Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils ist sehr hoch (Tabelle 1). Innerhalb von vier Jahren brauchten 74 % der Patienten eine sekundäre Behandlung, wenn PSA-Werte bis 20 ng/ml als Eingangskriterium zugelassen wurden [255]. Bei günstigeren Eingangskriterien sind es nach sieben Jahren nur 34 % ([264], *LoE 2++*). Um progrediente Tumoren rechtzeitig zu entdecken, sind dreimonatliche Kontrollen durch PSA und DRE über zwei Jahre und dann sechsmonatlich sowie eine Kontrollbiopsie mit zehn- bis zwölf Proben nach einem Jahr und dann dreijährlich zu entnehmen ([221], *LoE 2+*). Bei der Verlaufsbeurteilung erlangt die PSA-DT zunehmende Bedeutung. Nimmt sie auf < 3 Jahre ab, so spricht das für eine Tumorprogression ([266], *LoE 2+*; [264], *LoE 2++*); es muss eine sekundäre Therapie eingeleitet werden.

Abzugrenzen von AS ist WW, das Patienten mit einer Lebenserwartung < 10-15 Jahren mit einem Tumor T1-T4, Gleason =/< 7 mit beliebigen PSA-Werten

angeboten werden kann [267]. Sie werden erst bei einem symptomatischen Progress behandlungspflichtig.

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.

5.2.4 Welche Empfehlungen leiten sich aus der Studienlage ab?

Bei einem lokal begrenzten PCa sollen die für eine kurative Behandlung in Frage kommenden Patienten nicht nur über etablierte Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie (RPE) und Strahlentherapie (RT) sowie die Brachytherapie (BRT), sondern auch über Active Surveillance (AS) informiert werden. Diese Patienten sind < 70 Jahre alt, haben keine oder eine geringe Morbidität und eine Lebenserwartung von > 10-15 Jahren.

Bevor mit einem Patienten über AS gesprochen wird, ist zu prüfen, ob bei ihm die geeignete Tumorkategorie vorliegt. Empfohlen werden die von Klotz geprüften Kriterien: PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason ≤ 6, T1c und T2a, Tumor in ≤ 3 Stanzen, ≤ 50 % Tumor in einer Stanze ([221], *LoE 2*++).

Daneben gibt es weitere Arbeitsgruppen, die ähnliche oder andere Kriterien unterschiedlich kombiniert haben:

- PSA < 15 ng/ml, PSA-Density < 0,2 ng/ml/ccm, T1c und T2, Gleason ≤ 3+3 max. zwei Stanzen vom Tumor befallen ([262], LoE 2+);
- PSA < 10 ng/ml, T1 und T2a, Gleason < 7 ([268], LoE 2++);
- PSA ≤ 20 ng/ml, T1 und T2, Gleason ≤ 7 ([269], LoE 2++);
- PSA ≤15 ng/ml, T1 und T2, Gleason ≤ 7 ([270], LoE 2++);
- PSA bis 5,2 ng/ml, PSA-Density 0,15 ng/ml/ccm, 2,9 mm Tumorausdehnung in der Biopsie ([271], LoE 2+).

Ein dreimonatlicher Patientenkontakt und eine kontinuierliche sorgfältige Tumorkontrolle sind notwendig, weil unter AS eine Tumorprogression eintreten kann oder Patienten eine individuelle kurative Behandlung wünschen. Voneinander abweichende Auswahlkriterien für AS-Patienten führen in verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Anteilen von Patienten, die im Verlauf kurativ therapiert werden. Dieser Anteil hängt auch von der Zeit der Nachbeobachtung ab und beträgt zwischen 34 und 80% ([272], *LoE 2-*,[264], *LoE 2*++, [271] *LoE* 2- , [268] [269], *LoE 2*++).

Um den Tumor zu kontrollieren, ist in den beiden ersten Jahren dreimonatlich PSA zu messen und eine DRU vorzunehmen. Bleibt der PSA-Wert stabil, so reichen dann 6-monatliche Kontrollen aus. Nach einem Jahr und dann dreijährlich bis zum 80. Lebensjahr sind zehn- bis zwölf Biopsien zu entnehmen ([221], *LoE 2*++).

Eine therapeutische Intervention mit kurativer Zielsetzung ist notwendig, wenn sich die PSA-DT auf < 3 Jahre verkürzt oder sich das Grading verschlechtert Gleason > 7 (4+3) ([221], *LoE 2*++). Die verkürzte PSA-DT von zwölf Jahre (Ausgangswert) auf 3,7 Jahre [271] bzw. drei Jahre (Panagiotou et al. 2004, *LoE 2*+) im Verlauf induziert eine Behandlung. Eine PSA-DT von < 120 Monaten signalisiert eine Progression

[273]; ist sie < 18 Monate wird die Hälfte der Patienten innerhalb von sechs Monaten progredient [263].

Als signifikanter Prädiktor für eine sekundäre Therapie wird eine Hochrisikogruppe angegeben, die durch ein jüngeres Alter, eine höhere Tumorkategorie und einen höheren PSA-Wert charakterisiert ist [274].

Watchful Waiting wird mit älteren Patienten erörtert, die nicht für eine kurative Behandlung in Frage kommen, weil sie > 70 Jahre alt sind oder eine höhere Komorbidität bzw. eine Lebenserwartung < 10 Jahren haben (nur in einer Studie < 15 Jahre). Die T-Kategorie ist wie der PSA-Wert beliebig, der Gleason-Score ≤ 7. Für den Zeitpunkt der verzögerten palliativen Intervention spielen nur die Tumorsymptome eine Rolle ([254], *LoE 1-*).

5.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

5.3.1 Radikale Prostatektomie

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
5.11	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen. *Statement, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 90 %* **Literatur:** [66; 78; 102; 117]	**Statement**
5.12	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 Gesamtmortalität gegenüber „Watchful Waiting“ senkt. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+,* *Gesamtabstimmung: 90 %* **Literatur:** [78; 117]	**A**
5.13	Die radikale Prostatektomie sollte vor allem bei Prostata-karzinomen eingesetzt werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann. *Empfehlungsgrad B, LoE 2+* *Gesamtabstimmung: 92 %* **Literatur:** [275]	**B**
5.14	Die komplette Exstirpation der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand (R0) ist das Ziel der operativen Therapie für das lokal begrenzte Prostatakarzinom. *Statement, LoE 2+*	**Statement**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	Gesamtabstimmung: 90 % **Literatur:** [275]	
5.15	Zu den Zielen der radikalen Prostatektomie gehört der Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der Potenz. *Statement, GCP* *Gesamtabstimmung: 92 %*	**Statement**
5.16	Patienten sollten über die Möglichkeit einer potenz-erhaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden. *Empfehlungsgrad B, GCP* *Gesamtabstimmung: 81 %* **Literatur:** [66]	**B**
5.17	a. Die radikale Prostatektomie soll nur unter Leitung eines erfahrenen Operateurs durchgeführt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 2++, GCP* *Gesamtabstimmung: 98 %* 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. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 77 %* **Literatur a):** [276; 277]	**A**

Hintergrundinformationen

M.Fröhner, M.-O.Grimm, C.Thomas, J.W.Thüroff, M.P.Wirth

Zur Durchführung einer radikalen Prostatektomie kommen folgende Operations-verfahren bzw. operativen Zugänge in Betracht:

- retropubisch;
- perineal;
- laparoskopisch (intra- oder extraperitoneal);
- roboter-assistiert (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 [278]).

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 [276; 278].

Potentielle Vorteile des perinealen Zugangs sind geringere Invasivität und geringerer Blutverlust als beim retropubischen Vorgehen. Mögliche Nachteile sind: a.) die Notwendigkeit eines separaten (laparoskopischen) Zugangs, falls eine pelvine Lymphknotendissektion erfolgen soll b.) große Prostatae müssen gelegentlich intrakorporal geteilt werden, um sie entfernen zu können [3] c.) eine erhöhte Rate an Stuhlinkontinenz (Übersicht bei [279]).

Der intraoperative Blutverlust und die Transfusionsrate sind beim laparoskopischen (einschließlich Roboter-assistiert) Vorgehen geringer. Weitere potentielle Vorteile gegenüber der retropubischen Prostatektomie sind: a.) Geringerer perioperativer Schmerzmittelbedarf, b.) kürzere Krankenhausverweildauer, c.) kürzere Katheter-verweildauer. Mögliche Nachteile sind: a.) längere Operationszeit b.) längere Lernkurve [278].

Aktuelle vergleichende Studien liefern Hinweise darauf, dass Potenz- und Kontinenzergebnisse beim rein laparoskopischen Vorgehen möglicherweise schlechter als bei der retropubischen bzw. perinealen Prostatektomie sind [280; 281].

Morbidität und Mortalität sind nach der EAU-Leitlinie 2007 zusammengefasst [66].

Komplikation	Inzidenz (%)
Peri-operativer Tod	0.0-2.1
Therapierelevante Blutung (= major bleeding)	1.0-11.5
Rektale Verletzung	0,0-5,4
Tiele Beinvenenthrombose	0,0-8,3
Lungenembolie	0,8-7,7
Lymphozele	1,0-3,0
Urin-Leckage, Fistel	0,3-15,4
Geringradige Belastungsinkontinenz	4,0-50,0
Hochgradige Belastungsinkontinenz	0,0-15,4
Erektile Dysfunktion	29,0-100,0
Blasenhalsobstruktion	0,5-14,6
Uretherobstruktion	0,0-0,7
Urethrastriktur	2,0-9,0

Abbildung 2: Morbidität und Mortalität nach radikaler Prostatektomie

Zu Statement 5.11 und Empfehlung 5.12

In einer prospektiven randomisierten Studie [78] konnte gezeigt werden, dass die radikale Prostatektomie die Häufigkeit einer lokalen Tumorprogression und von Fernmetastasen, die erkrankungsspezifische Mortalität sowie die Gesamtmortalität 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) senkt. Damit ist die

radikale Prostatektomie das einzige therapeutische Verfahren beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, dessen Effektivität im randomisiert kontrollierten Vergleich mit einer abwartenden Strategie bewiesen wurde.

Das Patientenkollektiv der Bill-Axelson-Studie weist sowohl Tumoren des niedrigen, mittleren als auch hohen Risikos für ein Therapieversagen bzw. eine Progression auf. Da gemäß dieser Studie eine operative Strategie als wirksam gilt, bezieht sich eine Wirksamkeit auf alle drei Risikogruppen (Definition nach [118]). Zu einer ähnlichen Einschätzung kommen auch die Leitlinien der AUA (2007), der EAU (2009) und des NICE (2008) [102; 117; 282].

Zu Empfehlungen 5.13 und Statement 5.14

Das Ziel der radikalen Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist a.) Heilung (Tumorfreiheit bis zum Lebensende) unter b.) Erhalt der Harnkontinenz und Potenz. 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 [275]. Damit ist die vollständige Exstirpation der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern (R0) 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 R0-Resektion (stadienabhängig) als Qualitätsindikator (Kriterienkatalog für Prostatakarzinomzentren der Deutschen Krebsgesellschaft).

Zu Statement 5.15

Zu den Zielen der radikalen Prostatektomie gehört der Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der Potenz. 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 [280]. Die in dieser Studie erreichten funktionellen Ergebnisse entsprechen allerdings nicht mehr dem Standard in aktuell publizierten Kohortenstudien [283].

Zu Empfehlung 5.16

Vor Durchführung einer radikalen Prostatektomie muss anhand der Tumorparameter abgewogen werden, ob ein ein- oder beidseitiges nerverhaltendes operatives Vorgehen das Risiko einer R1-Resektion erhöht. Patienten sollten über die Möglichkeit einer potenzerhaltenden (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 einer R1-Resektion er für ein Potenzerhaltendes Vorgehen in Kauf nimmt.

Im Gegensatz dazu legen die EAU Guidelines folgende „klare Kontraindikationen“ für ein nerverhaltendes Vorgehen fest: hohes Risiko für extrakapsuläres Wachstums, d. h. cT3, cT2c, Gleason-Score größer als sieben oder mehr als eine positive Biopsie Gleason-Score ≥ 7 auf der ipsilateralen Seite [66].

Zu Empfehlung 5.17

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 erfahrener Operateur und Krankenhaus-Volumen 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 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

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.18	Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Statement, LoE 2+* *Gesamtabstimmung: 93 %* **Literatur:** [284; 285]	**Statement**
5.19	Die perkutane Radiotherapie des Prostatakarzinoms soll auf der Basis der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung erfolgen. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [286-290]	**A**
5.20	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. *Statement, LoE 1+*	**Statement**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	Gesamtabstimmung: 98 % **Literatur:** [286-290]	
5.21	Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils sollen mit einer Dosis von mindestens 70-72 Gy nach ICRU 50 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. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 93 %* **Literatur:** [284; 287; 288; 291; 292]	**A**
5.22	Patienten mit Tumoren des mittleren Risikoprofils sollten einer intensivierten Therapie zugeführt werden. Optionen einer intensivierten Therapie sind Dosiserhöhung der perkutanen Strahlentherapie und/oder zusätzliche hormon-ablative Therapie. *Empfehlungsgrad B, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 88 %* **Literatur:** [284; 291; 293]	**B**
5.23	Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-) adjuvante hormon-ablative 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 Hormontherapie verlängert das PSA-rezidivfreie Überleben. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 95 %* **Literatur:** [294-296]	**A**

Hintergrundinformationen

D.H.G. Böhmer, T.Hölscher, S.Machtens, F.Wenz, T.Wiegel

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom kann sehr günstig verlaufen und während der Lebenszeit des Patienten nicht zu Symptomen führen (so genanntes indolentes Prostatakarzinom), aber auch einen sehr aggressiven Weg gehen.

Ob ein lokal begrenztes Prostatakarzinom behandelt werden soll oder nicht, ist von Faktoren abhängig, welche die Prognose beeinflussen. 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 [117; 118]):

1. niedriges Risiko = PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6 und cT-Kategorie ≤ T2a;
2. Intermediäres (mittleres) Risiko = PSA-Wert > 10 bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie T2b;
3. 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 5.18

In der retrospektiven Kohortenstudie von Kupelian et al. zeigten sich hinsichtlich des „biochemisch-rezidivfreien" Überleben 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 + perkutaner Strahlentherapie [284]. 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 5 Jahren 49 % versus 19 % bei Gesamtdosen ≥ 72Gy).

Randomisierte Studien mit dem Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben oder Gesamtüberleben liegen zum Vergleich der Primärtherapien nicht vor [285].

Zu Empfehlung 5.19 und Statement 5.20

Die randomisierte prospektive Studie einer „3D-konformalen Strahlentherapie" versus der konventionellen perkutanen Strahlentherapie von Dearneley et al. 1999 [290] zeigte einen signifikante Verringerung der strahlentherapiebedingten 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 [286]. Bisher liegen keine Studienergebnisse vor, die einen Vorteil der 3D-konformalen Strahlentherapie hinsichtlich der klinischen Kontrolle, des biochemischen rezidivfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens zeigen.

In randomisierten Phase-III-Studien zum Effekt einer Eskalation der Gesamtdosis einer 3D-konformalen Strahlentherapie konnte ein signifikanter Vorteil der Dosiseskalation hinsichtlich des biochemischen und klinischen progressionsfreien Überlebens gefunden werden [287; 288; 291]. Allerdings wurde in allen Studien ein Unterschied der gastrointestinalen und urogenitalen Akut- und Spättoxizität zuungunsten der höheren Strahlendosis gefunden [297; 298]. In der niederländischen Studie war der Effekt bezogen auf die Spätfolgen nur für die gastrointestinale Spättoxizität statistisch signifikant [298].

Perkutane Bestrahlung bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils

Zu Empfehlung 5.21

Aktuelle randomisiert kontrollierte Studien [287; 288; 291] bestätigen eine prospektive [292] und eine große retrospektive [284] Kohortenstudie und zeigen ein signifikant besseres „biochemisch-rezidivfreies Überleben" für Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils, die eine dosiseskalierte Strahlentherapie erhalten. Die eingesetzten Dosen betragen mindestens 72 Gy gegenüber einer Standarddosierung von 64 bis < 72Gy. Da aufgrund der Daten eine exakte

erforderliche Dosis für das Erreichen eines besseren biochemisch-rezidivfreien Überlebens nicht genannt werden kann, wurde für die Empfehlung eine untere Dosisgrenze formuliert. Bezüglich anderer Endpunkte, wie dem Auftreten von Fernmetastasen, dem krankheitsspezifischen Überleben oder dem Gesamtüberleben, liegen bisher keine gesicherten (einheitlichen) Daten für einen Vorteil der Dosiseskalation vor.

Perkutane Bestrahlung bei Patienten mit Tumoren des mittleren Risikoprofils

Zu Empfehlung 5.22

Bezüglich des Prostatakarzinoms mit mittlerem Risikoprofil zeigt sich die Studienlage heterogen hinsichtlich des Vorteils einer Dosiseskalation. Während zwei randomisierte Studien eine signifikante Verbesserung des biochemischen-rezidivfreien Überlebens fanden [291; 293], konnte dieses Ergebnis in den übrigen Studien nicht verifiziert werden.

Perkutane Bestrahlung bei Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils

Zu Empfehlung 5.23

Für Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils wird eine alleinige Dosiseskalation als nicht ausreichend erachtet. Eine Hormontherapie zeigte in prospektiven randomisierten Studien (EORTC 22863 und RTOG 85-31, RTOG 86-10) eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (nur bei Langzeithormontherapie), der krankheitsspezifischen Mortalität, des krankheitsspezifischen Überlebens, der Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen und des biochemisch-rezidivfreien Überlebens [294-296; 299]. Die Subgruppenanalyse von Patienten mit positiven Lymphknoten der RTOG-85-31-Studie zeigte einen signifikanten Vorteil für eine Langzeithormontherapie plus perkutaner Strahlentherapie bezüglich des Gesamtüberlebens, des kranheitsspezifischen Überlebens, des Auftretens von Metastasen und des biochemisch-rezidivfreien Überlebens [294]. Eine weitere Phase-III-Studie konnte nach einem mittleren Follow-up von 9,7 Jahren eine Verbesserung der karzinomspezifischen Mortalität von 36 % mit alleiniger Bestrahlung auf 57 % mit einer kombinierten Hormontherapie (Orchiektomie) zeigen [300].

Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie

Bezüglich der Häufigkeit von akuten und späten Nebenwirkungen nach perkutaner Strahlentherapie konnte in einer randomisierten Studie [290] eine signifikante Reduktion durch den Einsatz der 3D-konformalen Strahlentherapie gezeigt werden (siehe auch oben angegebene Empfehlung). Hinsichtlich gastrointestinaler und urogenitaler Akutnebenwirkungen stellt sich das Bild in aktuellen randomisierten Dosiseskalationsstudien nicht einheitlich dar. In der größten Studie (MRC-RT01) mit 843 Patienten wurde kein Unterschied der frühen Toxizität für beide Dosisstufen gefunden [301]. Nach median 63 Monaten zeigte sich jedoch eine signifikante Zunahme der Strahlentherapie – bedingten gastrointestinalen Spätfolgen. Hinsichtlich der erektilen Dysfunktion wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gefunden [287]. Die Ergebnisse zur Erhöhung der gastrointestinalen Spättoxizität werden in anderen prospektiven Studien bestätigt [288]. In der holländischen randomisierten Dosiseskalationsstudie zeigte eine

detaillierte Analyse, dass bei höherer Strahlendosis nur die Häufigkeit an behandlungsbedürftigen rektalen Blutungen statistisch signifikant erhöht war, nicht jedoch die Rate an abdominalen Krämpfen, Stuhlfrequenz, Symptome einer Proktitis mit Steroidgebrauch oder Inkontinenz [302].

Einfluss der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege

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 pelvine Bestrahlung der 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 im Median 42 Monaten Follow-up zeigte sich für keine der Risikogruppen ein Vorteil durch die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege [303]. Die vierarmige RTOG-Studie vergleicht bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen okkulten Lymphknotenbefall eine neoadjuvante oder adjuvante Hormontherapie jeweils mit pelviner Bestrahlung plus Prostatabestrahlung oder einer alleinigen Prostatabestrahlung bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom. Die Studie zeigte inkonsistente Ergebnisse, die auf unerwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der Hormontherapie und der Art der Bestrahlung zurückgeführt werden [304].

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

5.3.3 Brachytherapie

5.3.3.1 LDR-Brachytherapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.24	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil. *Statement, LoE 2+* *Gesamtabstimmung: 97 %* **Literatur:** [118; 284; 305-308]	**Statement**
5.25	Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten. *Empfehlungsgrad A, LoE 2+* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [118; 284; 305-308]	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.26	Die Kombination der LDR-Brachytherapie mit der perkutanen Radiotherapie und/oder der hormonablativen Therapie für Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos soll kontrollierten Studien vorbehalten sein. *Empfehlungsgrad A, LoE 2+* *Gesamtabstimmung: 95 %* **Literatur:** [309; 310]	**A**

Hintergrundinformationen

W.Alberti, H.Borchers, A.Grün, G.Jakse, T.-O.Henkel, S.Machtens, B.Schmitz-Dräger

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 Implantationsplan sowie auf die Verbesserung des transrektalen Ultraschalls zurückzuführen. Die in früherer Zeit erfolgte retropubischer Einlage radioaktiver Materialien zeigte schlechte Ergebnisse. Wesentlich beigetragen zur zunehmenden Akzeptanz und Verbreitung der Behandlung hat die geringe Invasivität der aktuellen Methode. Die Implantation erfolgt in Spinal- oder Allgemeinanästhesie in einem kurzen stationären Aufenthalt bzw. im ambulanten Umfeld. Darüber hinaus wird über geringe Häufigkeit von Nebenwirkungen in Hinsicht auf eine therapiebedingte Belastungsinkontinenz und Erektile Dysfunktion berichtet.

Die Verschreibungsdosis für die 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), betragen die Verschreibungsdosen für die Jod-Seeds 100-120 Gy, 45-50 Gy werden perkutan appliziert. Für das in Deutschland nicht verwendete Palladium-103 betragen die entsprechenden Dosen 80-90 Gy (interstitiell) und 45-50 Gy (perkutan).

Üblich ist die intraoperative Planung der Positionierung der Seeds. Eine Online-Dosimetrie mit Anpassung der Ablage noch nicht implantierter Seeds gemäß dem tatsächlichen Ort der bereits platzierten Nuklide kann erfolgen (dynamische Planung). Die Ablage erfolgt kontrolliert allein über den transrektalen Ultraschall oder über eine kombiniert radiologisch-sonographische Darstellung der Prostata bzw. dem Ort der Ablage. Die Seeds werden in so genannten Ketten (eingewoben in einen versteiften Vicrylfaden) oder als Einzelseeds mit dem Mick-Applikator implantiert. Als wichtig im Rahmen der Qualitätskontrolle wird die so genannte Nachplanung angesehen: Vier-sechs Wochen nach Implantation sollte eine

Computertomographie (so genannte post Implantations-CT) erfolgen. Als exzellente Implantation gilt eine solche, bei der mindestens 90 % des Prostatavolumens mit mindestens 100 % der Verschreibungsdosis abgedeckt wird [311].

Entsprechend Ergebnissen nicht randomisierter Beobachtungsstudien gibt es Hinweise für einen Vorteil der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie hinsichtlich Beeinträchtigungen sowohl seitens der erektilen Funktion Potenz als auch der Belastungsharnkontinenz. Bezüglich der Funktion des Enddarmes erscheint die Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie günstiger zu sein [117].

Das Verfahren ist bis heute bezüglich seiner Therapieeffekte gegen die beiden anderen oben genannten Behandlungsformen als auch gegen das „Watchful-Waiting“ bzw. die „abwartende Beobachtung“ nicht randomisiert getestet worden. Die Aussage, dass mit der LDR-Brachytherapie als Monotherapie im Vergleich zu den beiden Verfahren, gemessen am PSA-rezidivfreien Überleben bzw. am krankheitsspezifisches Überleben, eine äquivalente Therapieform vorliegt, kann somit nicht getroffen werden. Dieses gilt auch im Vergleich zum Watchful Waiting. Diese Feststellungen sind wiederholt im Rahmen der Bewertung der Methode gemacht worden (z. B. [3; 211; 312; 313]). Angemerkt sei hier allerdings, dass auch die Effektivität der radikalen Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie in randomisierter Form nicht miteinander verglichen worden sind und so Evidenz für einen patientenrelevanten Nutzen in nur sehr begrenztem Umfang vorliegt [211]. Trotz dieser eingeschränkten Datenlage sprechen die hohen prozentualen Raten PSA-rezidivfreier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils im Langzeit Follow-up dafür, dass die permanente interstitielle Brachytherapie als Monotherapie in der Lage ist, die Erkrankung zu heilen [314-316].

Zu Statement 5.24

Als ideal geeignet für die LDR-Monotherapie werden Patienten mit einem PSA-Werte unter 10 ng/ml, einem Gleason-Score unter 7 sowie einem cT1c bis cT2 Tumor angesehen. In den Studien von Beyer 2000, D’Amico 1998, D’Amico 2003, Kupelian 2004, Sharkey 2005, und Zelefsky 1999 [118; 284; 305-308] (Kohortenstudien des *Evidenzgrades 2+*) wurden PSA-rezidivfreie Überlebenszeiten erzielt, die denen anderen Monotherapieverfahren (RPE, RT) vergleichbar sind. In der retrospektiven Kohortenstudie von Kupelian 2004 [284] zeigten sich hinsichtlich des 5- bzw. 7-Jahres biochemisch rezidivfreien Überlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiemodalität RPE, EBRT über 71 Gy, LDR- und HDR-RT. Randomisierte Studien liegen zur Fragestellung des Vergleichs mit anderen Monotherapien nicht vor. Die Patienten der genannten Studien wiesen überwiegend Tumoren des niedrigen Risikoprofils auf.

Zur Verminderung von Nebenwirkungen am Harntrakt wird ein initial niedriger IPSS-Score (0 bis 8) sowie bisher eine maximal 60 ml große Prostata als günstig angesehen, als ideal galt lange eine Prostatagröße von weniger als 35 ml [317-319].

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 [319]. Unter den genannten Bedingungen gilt auch die Platzierung der

Seeds entsprechend des Implantationsplans als schwieriger. Somit kann auch das Erreichen der Verschreibungsdosis in Frage stehen.

Eine neoadjuvante antihormonelle Behandlung reduziert die Größe der Prostata mit dem Ziel der Verbesserung der Implantationsbedingungen. Ob die neoadjuvante Therapie in einer Senkung der Rate an Harnverhalten resultiert, ist nicht nachgewiesen. Auch für Patienten mit einem großen Prostatavolumen (nicht begrenzt auf 60ml) konnte die Durchführbarkeit und die Effektivität der Behandlung inzwischen gezeigt werden [317; 318; 320; 321].

Zu Empfehlung 5.25

Die Studien zur Wirksamkeit der LDR-Brachytherapie sind an Patienten mit Tumoren des niedrigen und mittleren Risikoprofils durchgeführt worden. Es existiert bislang keine gesicherte Evidenz zur Wirksamkeit der Methode im Kollektiv der Patienten mit Tumoren der Hochrisikogruppe.

Die Datenlage zum Einsatz der LDR-Monotherapie und der Kombination LDR-Brachytherapie/perkutane Bestrahlung bei Patienten mit Prostatakarzinomen des mittleren Risikoprofils ist inzwischen umfangreich. Diese Daten stammen allerdings sämtlich aus retrospektiven Kohortenstudien. Bis zum Vorliegen prospektiver Studien, die als Äquivalenzstudien konzipiert sein müssen, können diese beiden Therapiealternativen im mittleren Risikobereich nicht ausgeschlossen werden. So zeigen kürzlich publizierte retrospektive Kohortenstudien an ca. 3.000 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom unter dem Einsatz der LDR-Brachytherapie als Monotherapie bei einer medianen Nachbeobachtung zwischen 44-82 Monaten ein biochemisch rezidivfreies Überleben in der Niedrig-Risiko-Gruppe zwischen 91-97 % und in der Gruppe mit mittlerem Risiko zwischen 80-96 % [316; 320; 322-325].

Diese Datenlage war Grundlage der Diskussion einer Empfehlung der LDR-Brachytherapie als Therapieoption bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils.

Diese Empfehlung wurde nicht konsentiert. Hintergrund für diese Entscheidung war die Tatsache, dass zahlreichen Teilnehmern die Evidenzlage für eine solche Empfehlung nicht ausreichend erschien. Insbesondere die häufig nicht eindeutige Risikoklassifizierung der Patienten und die fehlenden Angaben, ob die Patienten mit der LDR-Brachytherapie allein oder in Kombination mit perkutaner Bestrahlung oder Hormondeprivation therapiert wurden, wurde kritisiert.

Eine vorgeschlagene Empfehlung zum Einsatz der Kombination von LDR-Brachytherapie mit perkutaner Bestrahlung und/oder Hormondeprivation bei Patienten mit lokalisierten Prostatakarzinomen des mittleren Risikoprofils wurde ebenfalls nicht konsentiert, weil der überwiegenden Mehrheit der Teilnehmer die Evidenzlage für eine solche Empfehlung als zu schwach erschien.

Zu Empfehlung 5.26

Bis jetzt liegen keine Daten vor, die klar zeigten, ob und wenn ja welche Subkohorten der Patienten, die eine LDR-Monotherapie erhalten, von einer zusätzlichen antihormonellen Therapie profitieren [316; 326]. Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils gibt es keine Hinweise für den Benefit einer solchen kombinierten Behandlung [316; 322].

Weiterhin liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor, die einen Vorteil der kombinierten LDR-Brachytherapie mit perkutaner Strahlentherapie gegenüber der LDR-Monotherapie bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils zeigen konnten [320; 322; 325].

5.3.3.2 HDR-Brachytherapie

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
5.27	Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Statement, LoE 1+, 3* *Gesamtabstimmung: 89 %* **Literatur:** [327; 328]	**Statement**
5.28	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 Hormontherapie ist nicht geklärt. *Statement, LoE 1+ bis 3* *Gesamtabstimmung: 89 %* **Literatur:** [327-334]	**Statement**
5.29	Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 3* *Gesamtabstimmung: 83 %* **Literatur:** [217; 335; 336]	**A**

Hintergrundinformationen

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

Zu den Empfehlungen 5.27 und 5.28a.

Die HDR-Brachytherapie wird als effektive Methode zur Dosiseskalation verwendet. Sie wird in der Regel kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie eingesetzt. Bei der HDR-Brachytherapie werden temporäre lokale Strahlenträger im Sinne einer Afterloading-Technik in die Prostata eingebracht. Die Einbringung der temporären Strahlenträger erfolgt in 2 Sitzungen vorwiegend in Regionalanästhesie (bevorzugt Spinalanästhesie).

Der Beweis der Wertigkeit einer dosiseskalierten Radiotherapie wurde erstmals durch den RCT (Randomized Controlled Trial) von Pollack et al. 2002 [337] erbracht. Die 2008 publizierte Re-Analyse der Studie [288] bestätigte die Überlegenheit der dosiseskalierten Therapie. Die applizierte Gesamtdosis von 78 Gy versus 70 Gy steigerte das tumorfreie Überleben um 19 % auf 78 % nach 8,7

Jahren (p=0,004). Die Studie ergab, dass durch die Dosiseskalation 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 [327; 328; 331; 338] steigerte eine Dosiseskalation mittels HDR-Brachytherapie durch eine höhere biologische Gesamtdosis den Anteil biochemisch-rezidivfreien Überlebens auf Werte von über 85 % nach fünf Jahren (p < 0,001). Dies galt insbesondere für Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils. Gezeigt 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 die Annahme bestimmter strahlenbiologischer Voraussetzungen 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).

Deger et al. (2005) [333] 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 5 Jahren von 65 % bzw. 59 %. Diese Effekte entsprechen den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen einer kombinierten perkutanen Strahlentherapie und Hormontherapie 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 [339].

In zwei randomisierten Studien [329; 330] wurde die interstitielle HDR-Brachytherapie + perkutane Strahlentherapie mit einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie verglichen. Bei beiden Studien war die Vergleichsgruppe mit der alleinigen perkutanen Strahlentherapie nach heutigen Maßstäben unterdosiert (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 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 [340; 341].

Zu Empfehlung 5.28b

Eine verbesserte Wirksamkeit der HDR-Brachytherapie + perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Hormontherapie für Patienten mit Tumoren hohen Risikos ist aus der Studienlage derzeit nicht ableitbar. Die Daten aus retrospektiven Analysen [327; 331] zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Diesen stehen Daten aus randomisiert kontrollierten Studien gegenüber, die einen Benefit der kombinierten perkutanen Strahlentherapie und Hormontherapie bei Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils zeigen. Die Entscheidung zu einer Hormontherapie bei HDR-Brachytherapie soll deshalb der Einzelfallprüfung vorbehalten bleiben. Auch hier sind weitere randomisierte Studien zur Klärung notwendig.

Zu Empfehlung 5.29

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 [216; 217; 336; 342-344].

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

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.30	Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden. *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 98 %*	**A**
5.31	Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. *Empfehlungsgrad C, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 91 %*	**C**
5.32	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 Lymphknoten-metastasen. *Statement, LoE 2+* *Gesamtabstimmung: 96 %* **Literatur:** [345-350]	**Statement**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.33	Wird die Lymphadenektomie durchgeführt, so sollten mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden. *Empfehlungsgrad B, LoE 2+* *Gesamtabstimmung: 76 %* **Literatur:** [347; 348]	**B**
5.34	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. *Statement, LoE 2+* *Gesamtabstimmung: 87 %* **Literatur 1. Satz:** [347; 351] **Literatur 2. Satz:** [347; 352; 353]	**Statement**

Hintergrundinformationen

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

Zu Empfehlung 5.30

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 der sofortigen oder verzögerten Hormontherapie. Andererseits ist die Lymphadenektomie mit Risiken behaftet (Lymphocelen, 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 5.31

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

Zu Statement 5.32

Die Studien von Bader, Weckermann und Toujier [345; 349; 350] 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 [345; 349] und außerdem die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose positiver Lymphknoten mit der Ausdehnung stieg [347; 348; 350]. Die Sensitivität der Methode für das Lympknotenstaging erhöht sich demnach und erlaubt so eine genauere Abschätzung der Prognose und gegebenenfalls Therapieanpassung.

Zu Empfehlung 5.33

Diese Empfehlung ergibt sich aus den Ergebnissen der unter drei 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 [347; 348], trägt aber auch eine 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 potentiell höheres intraoperatives Risiko und intra- bzw. postoperative Komplikationen bei ausgedehnter Lymphknotenausräumung gegen den bislang nicht nachgewiesenen Benefit im Gesamtüberleben abgewogen werden. Im Ergebnis dieser Abwägung ist ein Expertenkonsens zur Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten erzielt worden.

Zu Statement 5.34

Joslyn et al. [347] 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. [352] und Bhatta-Dar et al. [353] Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte bislang jedoch weder bei Joslyn [347] noch in anderen Studien gezeigt werden. Demgegenüber konnten Di Marco et al. [351] 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

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

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.35	Die alleinige Hyperthermie soll in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nicht erfolgen. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung 95 %*	**A**

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 [354-356]. Bislang gibt es keine relevanten Aussagen über das klinische Outcome. Um die Effektivität, die Sicherheit des Verfahrens sowie das klinische Outcome dieser minimal-invasiven Behandlungsmethode sicher beurteilen zu können, müssen zunächst randomisierte Studien erhoben werden. Diese liegen bislang nicht vor.

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
5.36	Die HIFU (Hochintensiver Fokussierter Ultraschall) 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. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung 83 %*	**Statement**

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. Bislang liegen keine randomisierten Studien über diese Behandlungsalternative vor. Bei der Validierung der veröffentlichten Fallserien zeigt sich zunächst, dass die Einschlusskriterien deutlich voneinander abweichen. Erschwerend kommt hinzu, dass bislang keine einheitliche Definition des krankheitsfreien Überlebens erreicht wurde. Da zudem die Behandlungsprotokolle nach unterschiedlichen Maßgaben erstellt wurden, ist ein direkter Vergleich bezüglich der Effektivität des Verfahrens nicht möglich. Die längste Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über einen Zeitraum von 27 Monaten [357]. Dies dürfte als nicht ausreichend für eine abschließende Bewertung eingestuft werden. Patienten aus einer Multicenter Studie wurden ferner in separaten Studien der Einzelcenter veröffentlicht, so dass die Gesamtzahl der Patienten nur schwer zu berechnen ist [358; 359]. In einigen Studien wurde vor der HIFU zusätzlich eine TURP (Transurethrale Resektion der Prostata) durchgeführt [360].

Insgesamt liegen somit die Voraussetzungen für eine eindeutige Empfehlung der HIFU als alternative Behandlungsmethode zur Therapie des lokalen Prostatakarzinoms noch nicht vor. Um die Effektivität, die Sicherheit des Verfahrens sowie das klinische Outcome dieser minimal-invasiven Behandlungsmethode sicher beurteilen zu können, müssen zunächst randomisierte Studien erhoben werden. Diese liegen bislang nicht vor.

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
5.37	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. *Statement, Expertenkonsens* *Konsensstärke 90 %*	**Statement**

Neben den Standardbehandlungen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist die Kryotherapie eine alternative minimal-invasive 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 [361].

Ein weiterer Grund für die schlechte Beurteilbarkeit der Kryotherapie ist der Umstand, dass die Behandlungsmodalitäten zum Teil deutlich voneinander abweichen. Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die technische Fortentwicklung der eingesetzten Geräte, z. B. die Messung der Temperatur mittels der Kryoosonden nicht nur innerhalb der Prostata, sondern auch im umliegenden Gewebe [362]. Verantwortlich für die Optimierung der Behandlungsmethode ist aber auch die Verwendung des transrektalen Ultraschalls zur Platzierung der Sonde oder ein urethrales Erwärmungssystem mittels Katheter.

Sowohl die Komplikationsverläufe als auch die Behandlungserfolge können insoweit nicht direkt miteinander verglichen und entsprechend bewertet werden. Zum jetzigen Zeitpunkt lassen keine eindeutigen Empfehlungen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms aussprechen.

5.4 Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

5.4.1 Radikale Prostatektomie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.38	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom. *Statement; LoE 2 bis 3* *Gesamtabstimmung: 76 %* **Literatur:** [363-368]	**Statement**
5.39	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 Hormontherapie, aufgeklärt werden. *Empfehlungsgrad A, GCP,* *Gesamtabstimmung: 83 %* **Literatur:** [66]	**A**
5.40	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 für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. Hormontherapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE für positive Resektionsränder und Rezidiv: 2+; Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 82 %* **Literatur:** [365; 369-371]	**A**

Hintergrundinformationen

M. Fröhner, M.-O. Grimm, C. Thomas, J. W. Thüroff, M. P. Wirth

Zu Empfehlung 5.38

Zur Wirksamkeit einer radikalen Prostatektomie (RPE) beim lokal fortgeschrittenen PCa existieren zahlreiche Studien, in denen Patienten der klinischen Kategorie T3 operiert wurden. Die RPE ist jedoch nicht gegenüber einer primären HT oder WW getestet worden und die Kohorten, die einen Vergleich versuchen [368; 372; 373] tun dies methodisch mangelhaft. Die Evidenz ist daher begrenzt.

Alle Studien zeigen eine hohe Variabilität bezüglich des klinischen Overstagings: von 9 % [363; 367] über 27 % [365] bis 50 % [368], dadurch ist ein starker Bias der Ergebnisse zu erwarten. Eine weitere Bias-Gefahr entsteht durch variierende Anteile unterschiedlicher adjuvanter Therapien (perkutane Strahlentherapie und/oder Hormontherapie) in den Studien. Die randomisiert-kontrollierte Studie zum Vergleich von RPE und Watchful Waiting von Bill-Axelson et al. schloss nur Patienten der klinischen Kategorien T1 und T2 ein.

Der Wirksamkeitsnachweis der RPE stützt sich in erster Linie auf die akzeptablen Überlebenszeiten und die Kenntnis der Stagingfehler durch die DRU und bildgebende Verfahren. Auf Grund der Tatsache, dass ein erheblicher Anteil von pT2-Tumoren klinisch als cT3-Tumoren beurteilt werden und dass interindividuelle Unterschiede zwischen den Untersuchern existieren und eine Wirksamkeit der RPE bei T2-Tumoren in der Bill-Axelson-Studie nachgewiesen wurde, soll diese Patientengruppe nicht kategorisch von einer chirurgischen Therapie ausgeschlossen werden. Darüber hinaus existieren mehrere retrospektive Analysen, die günstige onkologische Langzeitergebnisse bei Tumoren der klinischen Kategorie cT3 und cT4 zeigen (Übersicht bei [374][373]). Es wurde hier ein Wirksamkeitsstatement formuliert, da eine klare Empfehlung der Durchführung einer RPE bei cT3/cT4-Tumoren bei limitierter Evidenz nicht gegeben werden kann.

Zu Empfehlung 5.39

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

Zu Empfehlung 5.40

Zur Therapieabwägung zwischen einem strahlentherapeutischen und einem chirurgischen Ansatz gehört auch das Wissen um die erhöhte Rate positiver Schnittränder, die von 37,5 % bei Van Poppel 2006 [371] bis 56 % bei Ward 2005 [365] und Loeb 2007 [369] reicht. Der Zusammenhang zum Rezidivrisiko wird von Swindle 2005 [275], Van Poppel 2000 [370], Ward 2005 [365] nachgewiesen. Das erhöhte Rezidivrisiko gegenüber begrenzten Stadien wird ebenso aus der Gegenüberstellung von cT3 und cT2 bei Ward 2005 [365] deutlich. Es erscheint darüber hinaus geboten, die Patienten auf die möglichen anstehenden adjuvanten Ansätze und deren potentielle Nebenwirkungen hinzuweisen

5.4.2 Primäre perkutane Strahlentherapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.41	a. Die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Hormontherapie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom. *Statement, LoE1+ bis 4 (für cT4)* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur**: [368; 372; 375; 376]	**Statement**
	b. Bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Langzeit-Hormontherapie einer alleinigen Langzeit-Hormontherapie (Flutamid nach 3-monatiger maximaler Androgenblockade) überlegen. *Statement, LoE1+* *Gesamtabstimmung: 76 %* **Literatur:** [377]	**Statement**
	c. Die Kombination einer perkutanen Strahlentherapie mit einer Hormontherapie ist einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie überlegen. *Statement, LoE1+* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [295; 299]	**Statement**
5.42	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 Hormontherapie, aufgeklärt werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 83 %* **Literatur: GCP,** [66]	**A**
5.43	Die perkutane Radiotherapie des Prostatakarzinoms soll auf der Basis einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung erfolgen. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [286-291]	**A**
5.44	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. *Statement, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur: siehe 5.47**	**Statement**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.45	Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa sollen mit einer Dosis von mindestens 70-72 Gy [nach ICRU 50] bestrahlt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE1+, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [287-289; 291; 292]	**A**
5.46	a. 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. *Empfehlungsgrad A, LoE1++* *Gesamtabstimmung: 98 %* b. 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. *Empfehlungsgrad A, LoE 1++, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 1.Satz 100 %, 2.+3.Satz 97 %* **Literatur für neoadjuvant:** [378-380] **in** [381] **Literatur für adjuvant:** [295; 296; 382; 383] **in** [381] **zusätzlich:** [299; 300; 376; 384]	**A** **A**
5.47	Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht geklärt. *Statement, LoE 1+,2-* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [303; 385-398]	**Statement**

Hintergrundinformationen

D.H.G.Böhmer, T.Hölscher, S.Machtens, F.Wenz, T.Wiegel

Zusammenfassung der Evidenzlage:

Die recherchierte Literatur zur perkutanen Strahlentherapie beim Prostatakarzinom mit mindestens 25 % Patienten der klinischen Kategorien cT3/4 kann bezüglich ihrer Hauptaussagen in vier Gruppen geteilt werden:

1. Studien zum Vergleich der perkutanen Strahlentherapie mit der radikalen Prostatektomie

Akakura 2006 (1(+)), Edamura 2005 (2-), Saito 2006 (2-) [368; 372; 375]

2. Studien zum Effekt der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege

Aristizabal 1984 (2-3), Asbell 1998 (1(+)), Bagshaw 1977 (2-), Higgins 2006 (2-3), **Lawton 2007**, Liu 2004 (2-), McGowan 1981 (2-), Nakamura 2008 (2-3), Pan 2002 (2-3), **Pilepich 1986 (1+)**, Ploysongsang 1992 (2-3), Pommier 2007 (1+), Rosen 1985 (2-3), Seaward 1998 (2-), **Zagars 1987 (2-)** [303; 385-398]

3. Studien zur Dosiseskalation

Cheung 2003 (2-), Dearnaley 2005 ((1-), Fiveash 2000 (2-3), Karlsdottir 2006 (2+), Kuban 2008 (1+), Kuban 2003 (2+), Peeters 2006 a/b (1+), Pollack 2000 (2-), Zapatero 2005 (2+), Zelefsky 2001 (2-3), **Zelefsky 2007** (2-3) [288; 289; 291; 292; 399-406]

4. Studien zur (neo-)adjuvanten Hormontherapie

Bolla 2002 (1+), **D'Amico 2007 (1(+))**, Fiveash 2000 (2-3), **Granfors 2006 (1(+))**, Hanks 2003 (1++), Higgins 2006 (2-3), Liu 2004 (2-), Nakamura 2008 (2-3), **Roach 2008 (1++)**, See 2006 (1+), Zelefsky 2001 (2-3), **Zelefsky 2007 (2-3) Bolla 2009 (1+)** [295; 299; 300; 376; 384; 388; 390; 392; 401; 405-408]

Die **fettgedruckten** Studien enthalten überwiegend Patienten der klinischen Kategorie cT3/4.

Folgende evidenzbasierte Aussagen ergeben sich aus der genannten Literatur:

a) Vergleich der Ergebnisse der perkutanen Strahlentherapie und der radikalen Prostatektomie:

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 [368; 372; 375] zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie, haben jedoch alle methodische Schwächen.

Indirekte Vergleiche aufgrund von Studien mit jeweils chirurgisch oder strahlentherapeutisch behandelten Patienten ergeben ähnliche Raten bezüglich 5-J-biochemischen-progressionfreien-Überleben (bPFS) und 5- bzw.10-J-krankheitsspezifischem Überleben, während 10-J-bPFS und 10-J-Gesamtüberleben in den chirurgischen Untersuchungen insgesamt etwas höher sind. Ein indirekter Vergleich ist methodisch immer problematisch aufgrund des Einschlusses unterschiedlicher Kollektive. In den vorliegenden Studien ist zu bedenken, dass die chirurgischen 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 chirurgischen Studien zu berücksichtigen, dass auch Patienten mit zusätzlicher hormoneller Therapie oder Strahlentherapie eingeschlossen wurden. Insgesamt können für beide Verfahren folgende Orientierungswerte (Range) angegeben werden:

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

b) Effekt der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege

Unter den 15 identifizierten Studien zum Thema (Doppelpublikation von Seaward 1998 [397; 409]) finden sich vier randomisiert-kontrollierte Studien. Alle Studien zeigen keine signifikante Verbesserung der Ergebnisse (Gesamtüberleben, biochemische Kontrolle, krankheitsspezifisches Überleben, etc) durch eine zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei einem hohen Risiko okkulter Lymphknotenmetastasierung. In den vier Studien waren insgesamt 2.695 Patienten randomisiert. Hierbei ist zu beachten, dass in der Studie von Asbell [386] keine cT3-Patienten untersucht wurden und die Studie der RTOG 75-06 zwischen einer pelvinen Bestrahlung der Lymphabflusswege und einer zusätzlichen paraaortalen Bestrahlung randomisierte, eine Technik, die heute nicht mehr angewandt wird. Die übrigen Publikationen sind von methodisch geringerer Qualität, ihre Aussagen daher eingeschränkt anwendbar. In den Kohortenstudien von Bagshaw und Zagars [382; 387] konnte ebenfalls kein Vorteil einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege gezeigt werden. In einigen Kohortenstudien konnte ein positiver Effekt der pelvinen Bestrahlung der Lymphabflusswege gefunden werden, es besteht aber bei diesen Studien ein hohes Risiko für eine Ergebnisverzerrung, da es sich um nichtrandomisierte Studien handelt [385; 392; 395]. Weitere Ausführungen zu den Studien siehe Statement 5.47.

c) Dosiseskalation

Alle aufgeführten Studien zeigen einen Vorteil der Dosiseskalation bezüglich verschiedener Ergebnisparameter. Die methodisch zuverlässigsten Hinweise liefern Kuban 2008 und Peeters 2006 (jeweils randomisierte Studien mit geringem Verzerrungsrisiko, *1+*) [288; 289; 291], diese Studien haben zwar nur einen geringen Anteil von Patienten mit dem klinischen Tumorstadium T3/4, allerdings sind bei Kuban et al. bzw. Peeters et al. 80 % bzw. 84 % der Patienten als Patienten mit Tumoren des mittleren oder hohen Risikoprofils definiert, da neben dem T-Stadium der PSA-Wert und der Gleason-Score berücksichtigt wurden. In retrospektiven Analysen [288; 292] mit 76 % Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils wurde ebenfalls ein signifikanter Effekt der Dosiserhöhung bezüglich der biochemischen Rezidivfreiheit gefunden. In einer Untersuchung zeigte sich aber auch eine signifikante Zunahme der späten rektalen Toxizität.

Die beiden systematischen Übersichtsarbeiten von Nilsson und Morris [285; 286] bestätigen den Vorteil der Dosiseskalation, erfassen jedoch lediglich die Literatur bis 2003. Bezüglich einer konkreten anzustrebenden Bestrahlungsdosis variieren die Angaben der Studien. Es kann aus der verfügbaren Literatur keine exakte Minimaldosis angegeben werden, die bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingesetzt werden sollte. Als sicher gilt, dass eine Dosis von 72 Gy nicht unterschritten werden soll. Ob eine alleinige hochdosierte Strahlentherapie bei Patienten mit Tumoren des mittleren Risikoprofils eine zusätzliche (Kurzzeit-) Hormontherapie kompensieren kann, ist Gegenstand von laufenden Studien. Bei Patienten mit Tumoren hohen Risikos und gleichzeitiger Hormontherapie (neoadjuvant ± adjuvant) liegen keine Daten zur Höhe der

notwendigen Gesamtstrahlendosis vor, jedoch sollte auch hier eine Dosis von mindestens 72 Gy appliziert werden.

d) (neo-)adjuvante Hormontherapie

Mehrere methodisch belastbare Studien (*LoE 1+ oder 1++*) mit überwiegend lokal fortgeschrittenen Patientenkollektiven bestätigen die Wirksamkeit einer begleitenden Hormontherapie zur perkutanen Strahlentherapie. Es konnten signifikante Verbesserung des biochemisch rezidivfreien Überlebens, des krankheitspezifischen Überlebens, der krankheitspezifischen Mortalität und des Gesamtüberlebens gezeigt werden, Bolla et al. (Gesamtüberleben), Granfors et al. (Gesamtüberleben), Roach (krankheitsfreies Überleben, krankheitsspezifische Mortalität, biochemisch rezidivfreies Überleben) [295; 299; 300]. Die Art und Dauer der Hormontherapie ist in den Studien unterschiedlich, bei Hochrisikopatienten sollte sie mindestens zwei, besser drei Jahre betragen. (Bolla et al. drei Jahre, Roach et al. vier Monate, Granfors et al. Orchiektomie, d. h. dauerhafter Hormonentzug [295; 299; 300; 376]).

Zu Statement 5.41a

Dieses Statement wurde in Analogie zur Formulierung 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 (siehe Anmerkungen oben). 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 Strahlentherpaie beim lokal fortgeschrittenen PCa nicht gesichert ist, derartige Patienten aber in Großbritannien in der Regel strahlentherapeutisch versorgt werden. Die EAU-Leitlinie gibt in den zusammenfassenden Empfehlungen zur lokalen Therapie der cT3-Kategorie ([66], S. 76) implizit der perkutanen Strahlentherapie den Vorrang. Eine eindeutige Position für die primäre perkutane Strahlentherapie bei allen lokal fortgeschrittenen Stadien bezieht die niederländische Leitlinie.

Für das klinische Tumorstadium 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 (*EvidenzLoE 4 – Expertenmeinung*).

Zu Statement 5.41b

In der prospektiv randomisierten Studie von Widmark et al. [377] wurde die Hormontherapie mit und ohne Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom verglichen. 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 5.41c

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 [295; 299; 300]. 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 5.42

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 potentiellen 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 Hormontherapie in den jeweiligen Kapiteln Stellung genommen wird.

Zu Empfehlungen 5.43 und Statement 5.44

Diese Empfehlung wurde auch für das Kapitel , perkutane Strahlentherapie bei lokal begrenztem PCa' konsentiert. Die herangezogene Literatur enthält zum überwiegenden Teil auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa, da häufig unter die Kategorie , Tumoren hohen Risikos' auch Tumoren der klinischen Kategorie cT3 gefasst sind. Ein Analogieschluss zur Situation des lokal begrenzten PCa erschien daher gerechtfertigt.

Die randomisierte prospektive Studie einer 3D-konformalen gegenüber einer konventionell geplanten perkutanen Strahlentherapie von Dearnaley et al. 1999 [410] zeigte eine signifikante Verringerung der Strahlentherapie – bedingten Spättoxizität zugunsten der 3D-konformalen Therapie. Im systematischen Review von Morris et al. wurde auch eine geringere Akuttoxizität beim Einsatz der 3D-konformalen Radiotherapie bestätigt [286]. 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.

In randomisierten Phase III Studien zum Effekt einer Eskalation der Gesamtdosis einer 3D-konformalen Strahlentherapie konnte ein signifikanter Vorteil der Dosiseskalation hinsichtlich des biochemischen und klinischen progressionsfreien Überlebens gefunden werden [287-289; 291]. Allerdings wurde in allen Studien ein Unterschied der Akut- und Spättoxizitäten zuungunsten der höheren Strahlendosis

gefunden. In der niederländischen Studie war nur die gastrointestinale Spättoxizität statistisch signifikant erhöht, nicht jedoch die urogenitale [298].

Zu Empfehlung 5.45

Die Ergebnisse einer prospektiven [292] und einer großen retrospektiven [284] Kohortenstudie werden durch aktuelle randomisiert kontrollierte Studien (Dearnaley 2007 (24 % Patienten mit Niedrig-Risiko-Tumoren) [287], Kuban 2008 (21 % Patienten mit Niedrig-Risiko-Tumoren) [288], Zietman, 2005 [293]) unterstützt. Diese zeigen ein signifikant besseres biochemisch-rezidivfreies Überleben für alle Prostatakarzinompatienten, die eine dosiseskalierte Strahlentherapie erhalten. Für die Subgruppe der Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils waren die Ergebnisse (noch) nicht statistisch signifikant, da jeweils nur ein geringer Anteil an solchen Patienten behandelt wurde. Die eingesetzten Dosen betragen mindestens 72 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 eine untere Dosisgrenze formuliert. Bezüglich anderer Endpunkte, wie dem Auftreten von Fernmetastasen, dem prostataspezifischen Überleben oder dem Gesamtüberleben, liegen bisher keine gesicherten Daten für einen Vorteil der Dosiseskalation 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 Dosiseskalation (siehe auch Abschnitt c) Dosiseskalation insbesondere [406]):

Die größte derzeit verfügbare Kohortenstudie [411] 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 Dosiseskalationsstudien mit 3D-perkutaner Strahlentherapie mit 78 Gy [288] ergaben hier Grad III Spättoxizitäten von 7 % (gastrointestinal) und 4 % (urogenital), in der niederländischen Studie [289; 291] lagen diese Werte bei 5 % und 7 %.

Zu Empfehlung 5.46a+b

Mehrere methodisch belastbare Studien (1+ oder 1++) mit überwiegendem lokal fortgeschrittenen Patientenkollektiv bestätigen die Wirksamkeit einer begleitenden Hormontherapie: Bolla 2002, D'Amico 2007, Granfors 2006, Roach 2008, Bolla 2009 [295; 299; 300; 412]. Zu diesem Ergebnis kommen auch methodisch schwächere Studien. In der Annahme eines ähnlichen biologischen Verhaltens und aufgrund der Studienlage schloss der Cochrane-Review von Kumar et al. [381] sowohl lokal begrenzte als auch lokal fortgeschrittene Stadien ein. Eine Metaanalyse aus den Studien von Bolla 2002, Pilepich 2005, Zagars 1988 und Tyrrell 2005 [295; 296; 382; 383] ergab ebenfalls einen klaren Vorteil der (neo-)adjuvanten Hormontherapie, sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens als auch des

krankheitsfreien Überlebens. Die Dauer der Hormontherapie 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 Non-Inferioritätsstudie für die Langzeithormontherapie von insgesamt drei Jahren eine deutlich niedrigere Geamtmortalität in der Patientengruppe, die zusätzlich zu einer (neo-)adjuvanten maximalen Androgenblockade von sechs Monaten eine Langzeittherapie über 2,5 Jahre mit einem LHRH-Analogon erhielten [376]. Granfors et al. [300] 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.

Zu Statement 5.47

Unter den 15 identifizierten Studien zur Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege finden sich vier RCT's. Diese Studien zeigen keine signifikante Verbesserung der Ergebnisse (Gesamtüberleben, biochemische Kontrolle, krankheitsspezifisches Überleben, etc.) durch eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege. In den vier Studien waren insgesamt 2.695 Patienten randomisiert. Hierbei ist zu beachten, dass in der Studie von Asbell [386] 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 übrigen Publikationen sind von methodisch geringerer Qualität, ihre Aussagen daher eingeschränkt anwendbar. In der Kohortenstudien von Bagshaw konnte ebenfalls kein Vorteil einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege gezeigt werden. In einigen Kohortenstudien konnte ein positiver Effekt der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege gefunden werden, es besteht aber bei allen Studien ein hohes Risiko für eine Datenverzerrung, da es sich um nichtrandomisierte Studien handelt [385; 392; 395]. McGowan et al. [391] zeigen einen Vorteil nur für das Fünfjahres-Krankheitsfreies Überleben in fortgeschrittenen Stadien. Pan et al. [393] weisen einen Benefit für Patienten mit mittlerem Risiko für einen Lymphknotenbefall nach und Seaward [397] für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko. Liu et al. [390] und Ploysongsang et al. [395] konnten aber auch zeigen, dass eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege mit einem erhöhten Risiko einer höhergradigen Spättoxizität einhergeht.

Die vierarmige RTOG-Studie vergleicht eine neoadjuvante oder adjuvante Hormontherapie 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 Hormontherapie und der Art der Bestrahlung zurückgeführt werden [389].

Das Thema Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege wird in den internationalen Quell-Leitlinien unterschiedlich behandelt: Die niederländische Leitlinie nimmt zum Thema Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege keine Stellung. Die EAU-Leitlinie [66] nennt die Bestrahlung der pelvienen Lymphabflusswege als Option, gibt aber keine Empfehlung und verweist auf die schlechten Ergebnisse der vorliegenden Studien. Die NICE-Leitlinie [102] beruft sich auf einen Abstract von Lawton 2005 [294], 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 starke Empfehlung für eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege ausgesprochen werden kann. Aufgrund der Tatsache, dass die großen Studien von Bolla und Zelefsky [295; 406] (siehe Statement 5.51) 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 einer „kann"-Empfehlung versehen.

5.4.3 HDR-Brachytherapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.48	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 Hormontherapie ist nicht geklärt. *Statement, LoE 1+ bis 3* *Gesamtabstimmung: 89 %* **Literatur:** [333; 413; 414]	**Statement**

Hintergrundinformationen

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

Zu Statement 5.48

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) Bis auf die Publikation von Rades et al. 2007 [415] mit einer kleinen Fallzahl ausschließlicher cT3-Patienten (n = 41), enthalten die Studien nur teilweise Patienten in der Kategorie cT3. Das Statement beruht auf den erzielten Ergebnissen für das biochemische-progressionsfreie Überleben. Bei Deger et al. 2002 [413] 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 [414] 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 [329; 330] liegen keine spezifischen Daten zu Patienten der Kategorie cT3 vor. In der Hoskin-Studie wurde für 57 Patienten mit Kategorie cT3 keine Subgruppen-Analyse 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 Hormontherapie ist aus der Studienlage derzeit nicht ableitbar. Die Entscheidung zu einer Hormontherapie bei HDR-Brachytherapie soll deshalb der Einzelfallprüfung vorbehalten bleiben. Auch hier sind weitere randomisierte Studien zur Klärung notwendig.

5.4.4 Lymphadenektomie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.49	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. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 96 %*	**Statement**
5.50	Beim Prostatakarzinom der klinischen Kategorie T3 sollte vor radikaler Prostatektomie eine extendierte pelvine Lymphadenektomie empfohlen werden. *Empfehlungsgrad B, LoE2+* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**B**

Hintergrundinformationen

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

Zu Statement 5.49

Obgleich das Risiko für einen Lymphknotenbefall bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom höher ist als beim lokal begrenzten Tumor ([416; 417] siehe Evidenztabellen des Kapitel 4 „Diagnostik“), existieren keine Studien, die eine gesicherte Wirksamkeit der Lymphadenektomie für klinisch relevante Outcomes 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 [418-420]. 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 5.50

Die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen steigt mit der Anzahl der entnommenen Lymphknoten [348; 419]. 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 histologische Sicherung in Bezug auf den Lymphknotenstatus erfolgen. Nur wenn diese 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 [421; 422]. 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 [423]. Insgesamt muss bei der extendierten Lymphadenektomie die erhöhte Morbidität berücksichtigt werden.

5.4.5 Andere interventionelle Verfahren

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

5.4.5.1 Stellenwert der HIFU

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.51	HIFU (Hochintensiver Fokussierter Ultraschall) soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE3* *Gesamtabstimmung: 92 %* **Literatur:** [360; 424]	**A**

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage

Zum Thema Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Therapie des Prostatakarzinoms existiert ein guter systematischer Review von Aus et al. (2006) [360]. Dieser Review bildete die Grundlage der aktuellen Literaturrecherche. Die dort eingeschlossene Literatur reicht bis Februar 2005. Ab März 2005- Es wurde deshalb eine Update-Recherche ab März 2005 durchgeführt und daraus relevante und qualitativ gute Publikationen ergänzt. Dabei wurden Studien zur Rezidivtherapie ausgeschlossen. Obgleich die Update-Recherche zur Erstellung des Kapitels lokal fortgeschrittenes PCa durchgeführt wurde, diente sie gleichzeitig als Aktualisierung der Literatur zur HIFU beim lokal begrenzten PCa. Studien mit Patienten der Kategorien cT1/2 wurden daher nicht ausgeschlossen. Die relevanten Publikationen wurden in Form einer Evidenztabelle hinzugefügt.

Zu Empfehlung 5.51

Hochintensiver Fokussierter Ultraschall (HIFU) stellt eine vergleichweise neue Therapiemodalität des Prostatakarzinoms dar. Bislang wurde das Verfahren ausschließlich innerhalb retrospektiver Fallserien bzw. im Rahmen von Feasibility-

Studien untersucht. Vergleichsuntersuchungen zu etablierten Methoden der lokalen Primärtherapie (Prostatektomie, Strahlentherapie) existieren nicht. Bislang sind zudem ausschließlich Studien zur Wirksamkeit der HIFU bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (cT1 und cT2) publiziert worden (siehe Evidenztabelle). Die einzige Studie, bei der T3-Patienten mit eingeschlossen wurden (zu einem nicht genannten Anteil) analysiert lediglich die Toxizität bei ein- oder mehrmaliger Anwendung von HIFU [425]. Deshalb kann zur Wirksamkeit beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom keine Aussage gemacht werden.

Aufgrund der sehr begrenzten Datenlage und des fehlenden Vergleichs mit anderen Verfahren wird der hochintensive fokussierte Ultraschall derzeit nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms empfohlen.

5.4.5.2 Stellenwert der Kryotherapie

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
5.52	Kryotherapie soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE1+,3* *Gesamtabstimmung: 94 %* **Literatur:** [426-428]	**A**

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage

Zum Thema Kryotherapie des Prostatakarzinoms existiert ein guter Cochrane-Review von Shelley et al. aus dem Jahr 2007 [426]. Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit lokal begrenztem als auch lokal fortgeschrittenem PCa. Dieser Review bildete die Grundlage der aktuellen Literaturrecherche. Der Shelley-Review schloss Publikationen bis Dezember 2006 ein. Deshalb wurde eine Update-Recherche mit Beginn 12/06 durchgeführt und relevante und qualitativ gute Publikationen ausgewählt. Dabei wurden Studien zur Rezidivtherapie ausgeschlossen. Obgleich die Update-Recherche 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 Anhang 1).

Zu Empfehlung 5.52

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 [429-431]. Lediglich die retrospektive Fallserie von Cohen et al. [428] 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).

Eine weitere bemerkenswerte Studie zur Kryotherapie wurde von Chin et al. 2008 [427] publiziert. Bei kurzer Nachbeobachtungszeit und geringer Patientenzahl zeigt dieser RCT eine signifikante Überlegenheit der perkutanen Strahlentherpaie 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

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
5.53	Die Hyperthermie soll keine Anwendung in der Therapie des Prostatakarzinoms finden. *Empfehlungsgrad A, LoE 3, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 94 %* **Literatur:** [354; 355; 432]	**A**

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage

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

Zu Empfehlung 5.54

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 [354; 355; 432]. 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

	Empfehlungen	Empfehlungs-grad
5.55	Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die postoperative Strahlentherapie (60-64 Gy) nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **(Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 6.2 Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 6.1).**	**Statement**
5.56	a. Patienten mit pT3pN0-Tumoren mit positivem Schnittrand soll eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken[3] als Option angeboten werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [433-437] b. Patienten mit pT3-Tumoren und negativem Schnittrand, jedoch anderen Risikofaktoren wie z. B. Samenblasen-infiltration 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, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 88 %* **Literatur:** [435; 436; 438] c. Patienten mit pT2-Tumoren mit positivem Schnittrand kann eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden. *Empfehlungsgrad 0, LoE 2-3* *Gesamtabstimmung: 93 %* **Literatur:** [436; 439; 440]	**A** **B** **0**

[3] Siehe Ausführungen im Hintergrundtext, insbesondere Inhalte der Aufklärung.

	Empfehlungen	Empfehlungs-grad
	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. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **(siehe Kapitel 6.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs nach Strahlentherapie“)**	**A**

Hintergrundinformationen

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

Zusammenfassung der Evidenzlage

Die recherchierte Literatur zur adjuvanten perkutanen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie erbrachte drei methodisch gute RCT’s zur Fragestellung des Benefit einer unmittelbaren Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom [434; 435; 437; 438].

Diese drei Studien sind die Grundlage der Metaanalyse von Morgan et al. 2008 [441] und der systematischen Reviews von Pasquier 2008 [442] sowie von Ganswindt et al, 2008 [443] (hierfür lag die deutsche Studie jeweils nur als Abstract vor).

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

Aus den drei inzwischen vollpublizierten 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 Fall-Kontroll-Studie zur perkutanen Strahlentherapie bei pT2 mit positivem Schnittrand [440].

Zu Statement 5.55

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 [437]. 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 [435] erreichten 87 % bzw. 91,8 % in der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe postoperativ einen PSA-Wert < 0,2 ng/ml. In der SWOG-Studie [438] 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 Strahlentherapie“ 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 [435] bis nach maximal drei Monaten begonnen, die SWOG-Studie [438] 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 5.56a und 5.56b

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 [435], mediane Nachbeobachtung 5 J und Studie der deutschen Krebsgesellschaft, Wiegel et al, 2009 [437] mediane Nachbeobachtung 4,7 J) war die Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit. Eins Studie hatte als primären Endpunkt das metastasenfreie Überleben [438]. 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 % [441].

Der primäre Endpunkt der SWOG-Studie – eine statistisch signifikante Reduktion des metastasenfreien Überlebens – war bei der Erstpublikation [438] mit einer medianen Nachbeobachtung von 10,6 J nicht nachweisbar. Eine Reanalyse der SWOG-Studie mit einer medianen Nachbeobachtung von 12,6 J [434] zeigte jedoch eine statistisch signifikante Verbesserung des metastasenfreien Überlebens (HR 0,71, 95 % KI 0,54-0,94; p=0,016) um 1, 8 J und auch eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um 1,9 J (HR 0,72 95 % KI 0,55-0,96; p=0,023).

Die Empfehlungen 5.64a und 5.64b 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 J.

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 androgenablative 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 [435] wurden Patienten mit pN0M0 und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (Kapselüberschreitung des Tumors, Samenblasen-infiltration oder positive Schnittränder), also auch Patienten mit pT2-Karzinomen, wenn sie einen positiven Schnittrand hatten, eingeschlossen. In der SWOG-Studie [438] wurden Patienten mit pT3-Tumoren und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor eingeschlossen und die deutsche Studie [437] 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 den EORTC-Trial liegen zwei post-hoc-Stratifizierungen nach den genannten Risikofaktoren in Bezug auf das Therapieansprechen vor [436; 439]. Colette et al. [439] werteten die ursprünglich vorliegenden histologischen Befunde aus, während van der Kwast 57 % der Präparate bezüglich der positiven Schnittränder, des extrakapsulären Wachstums und der Samenblaseninfiltration erneut histopathilogisch evaluierte. Dabei zeigte sich eine schlechte Korrelation der lokalen pathologischen Befunde mit dem zentralen Review [436].

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

Auch in der deutschen Studie war das Vorliegen eines positiven Schnittrands statistisch signifikant mit dem Ansprechen auf die Strahlentherapie assoziiert [437]. Die Bedeutung der adjuvanten Strahlentherapie bei Samenblaseninfiltration (pT3b) scheint wegen divergierender Daten in den drei Studien noch nicht abschließend beurteilbar zu sein.

b) Unerwünschte Wirkungen der adjuvanten Strahlentherapie

Zur Erfassung der Toxizität wurde in der EORTC-Studie [435] und in der deutschen Studie [437] der RTOG/EORTC-Score verwendet. Bei der SWOG-Studie [438] 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 derzeitige Rate von den Autoren beobachteter Rate von bis zu 3 %.

In der deutschen Studie – die einzige Studie mit dreidimensionaler Bestrahlungsplanung – war der kumulative Anteil aller strahlentherapiebedingterToxizitäten in der 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 genitourinalen 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 J bei 54 % der Patienten kein biochemisches Rezidiv [437] 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 J und eine Number needed to treat von 9,1 für das Verhindern eines Todesfalles nach 12,6 J an.

Zu Empfehlung 5.64c

Die Datenlage für pT2-Tumoren und positivem Schnittrand bezieht sich auf eine Subgruppe der EORTC-Studie [435]. 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 $p < 0,0001$). Ein signifikanter Effekt konnte in der post-hoc-Auswertung von Colette et al [439] 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 Fall-Kontroll-Studie mit 76 Fällen zeigte bei bestrahlten Patienten bei einer medianen Nachbeobachtung von 2,2 J signifikant weniger lokoregionäre Rezidive oder Metastasen als bei Wait-and-See-Strategie (0 % versus 16 %) [440]. 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 2a und 2b.

Zu Empfehlung 5.64d

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 (Salvagestrahlen-therapie 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 Strahlentherapie").

Zu Empfehlung 5.64a-5.64d: 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 metatasenfreien 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, und Risiko einer Übertherapie.

5.5 Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
5.57	• Lokale Behandlungsoptionen für Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen sind die operative Therapie oder die Strahlentherapie. Als systemische Behandlung steht die sofortige oder die verzögerte Hormontherapie zur Verfügung. • Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapie-verfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich. *Statement, LoE 1-3* *Gesamtabstimmung: 94 %* **Literatur:** [444] **LoE 1-3**	**Statement**
5.58	Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer Hormontherapie mind. 2, besser 3 Jahre durchgeführt werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %*	**A**
5.59	Nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante Hormontherapie angeboten werden. *Empfehlungsgrad 0, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 91 %*	**0**
5.60	Der kurative Stellenwert der Lymphadenektomie oder der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht geklärt (siehe auch Empfehlungen 5.42 und 5.44). *Statement, LoE 1-3* *Gesamtabstimmung: 91 %* **Literatur :** **a)** Lymphadenektomie: [418-420] **b)** Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege: [303; 385-398]	**Statement**

Hintergrundinformationen

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

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-Stadien-Verteilung, Gleason-Score und insbesondere in Bezug auf die Anzahl befallener Lymphknoten).

Ab 2000 wurden folgende RCT's zum Thema identifiziert:

1. Schröder F.H. et al, 2008 [445]: 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 ist unterpowert bezüglich dieses Nachweises, da die Patienten nicht alle randomisiert wurden. Sie ist auch bezüglich des Nachweises eines Benefit einer sofortigen endokrinen Behandlung unterpowert, da sie dafür nicht ausgelegt war.
2. Lawton et al. 2001/2005 [294; 446]: 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.
3. Kleeberg et al, 2000 [447]: RCT zum Vergleich sofortiger versus verzögerter endokriner Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten. Der RCT ist nicht ausreichend gepowert.
4. Iversen et al 2004 [448]: 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.
5. Messing et al, 2006 [449]: RCT zum Vergleich sofortiger versus verzögerter Hormontherapie bei lymphknotenpositiven Patienten (n=98) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,9 J. Der RCT zeigt einen statistisch signifikanten Benefit in Bezug auf progressionsfreies und krankheitsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben. Er ist allerdings nicht ausreichend gepowert, da die geplante, statistisch berechnete erforderliche Patientenzahl n= 220 war.

Die vorliegenden Auswertungen aus RCT's zeigen demzufolge alle methodischen Schwächen.

Zur Wertigkeit prognostischer Faktoren bei lymphknotenpositivem Karzinom wurde eine populationsbezogene Studie identifiziert [450]. 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 [451; 452].

Es scheint bei der Wahl des primären Vorgehens regionale oder nationale Unterschiede zu geben. So führt Aus [450] 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 (UK) [102] 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 [66] entspricht inhaltlich der Empfehlung der NICE-Leitlinie.

Zu Empfehlung 5.57

Die Literaturübersicht (siehe Literaturzitate Swanson et al, 2006 [444]) 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 [294; 445-447; 449] 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 sind die Studien für die Fragestellung nicht ausreichend gepowert. 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 [451-455].

Briganti et al, 2009 [454] konnten in einer konsekutiven Serie (n=703) mit einer medianen Überlebenszeit von 9,5 J 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) [455] 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 Schnitträndер 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 histologische Sicherung in Bezug auf den Lymphknotenstatus erfolgen. Nur wenn diese nicht möglich ist sollte das Risiko anhand von prognostischen Parametern/Nomogrammen abgeschätzt werden.

Zu Empfehlung 5.58

Nach der vorliegenden Literaturübersicht liegt die 10-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens bei alleiniger Bestrahlung mit 5-48 % deutlich niedriger als die Angaben bei Bestrahlung kombiniert mit endokriner Therapie (57 % und 80 %). Die Hormontherapie allein zeigt ein krankheitsfreies Überleben nach zehn Jahren von 15-45 % [444]. Die randomisiert-kontrollierte vierarmige Studie von Lawton [389] sollte bei Patienten mit hohem Risiko für Lymphknotenbefall (>15%) und perkutaner Strahlentherapie den Zeitpunkt der Hormontherapie (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 der Hormontherapie. Die Inkonsistenzen werden auf nicht erwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der Hormontherapie und der Bestrahlung zurückgeführt [389].

Für die Bewertung der Dauer der Hormontherapie 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 [456] und EORTC 22961 [376].

Die RTOG Studie 92-02 (n=1.554) randomisierte Patienten mit T2c-T4 Tumoren mit PSA-Werten <150ng/ml ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen außerhalb des Beckens. 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 4 Monate Hormontherapie (Goserelin + Flutamid, 2 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, Lokalrezidiv 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 Hormontherapie 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. Das

Design der Studie der Nachewis einer Nichtunterlegenheit des Kurzzeithormontherapiearmes. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,4 Jahren lag die Gesamtmortalität nach fünf Jahren bei 19.0 vs. 15,2 %, HR = 1.42 und p=0.65 für Nichtunterlegenheit, d. h. das Überleben der Gruppe mit länger dauernder Hormontherapie war eindeutig besser.

Zu Empfehlung 5.58

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 den zu erwartenden Benefit zu ziehen [444].

Möglicherweise kann auch eine adjuvante perkutane Strahlentherapie zusätzlich zu einer Hormontherapie das karzinomspezifische Überleben von Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen nach radikaler Prostatektomie verbessern. In einer konsekutiven retrospektiven Kohortenstudie *(LoE 2-3*) 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 [457]. Die berechnete 10-J-karzinomspezifische Überlebensrate bei adjuvanter Bestrahlung betrug 80 %, der Anteil an Patienten mit biochemisch-rezidivfreiem Überleben 53 %.

Zu Empfehlung 5.59

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 [418-420]. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass zumindest bei minimaler Lymphknoten-metastasierung (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 [397; 409]) gibt es vier RCT's, wovon Pilepich 1986 [394], Pommier 2007 [303] und Lawton 2007 [389] qualitativ etwas besser abschneiden als Asbell 1998 [386]. Alle RCTs zeigen keine statistisch signifikante Outcome-Verbesserung durch eine zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege. Der Anteil an Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen beträgt in den RTCs 0-22 %. Die Studie von Pilepich (22 % Lymphknotenmetastasen) zeigte keinen Benefit einer paraaortalen Bestrahlung [394]. 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 Hormontherapie, nicht jedoch bei adjuvanter Hormontherapie. Wie bereits oben ausgeführt, werden für die Inkonsistenzen nicht erwartete Interaktionen von Hormontherapie und Strahlentherapie verantwortlich gemacht. Pommier et al [303] 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 [387] (39% mit Lymphknotenmetastasen) und Rosen [396] (46%T3/T4). Ein positiver Effekt durch die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zeigt sich bei Aristizabal, Nakamura und Ploysongsang [385; 392; 395] die alle über 40 % T3/T4-Patienten mit hohem Risiko eines Lymphknotenbefalls einschlossen. McGowan et al. [391] zeigten einen Vorteil nur für das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben für Patienten der fortgeschrittenen Tumorstadien C+D, Pan et al. [393] nur bei mittlerem Risiko für einen LK-Befall und Seaward je nach Definition ebenfalls nur für Patienten mit mitllerem bzw. hohen Risiko. Liu et al. [390] 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 Hormontherapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.61	Vor radikaler Prostatektomie soll eine neoadjuvante Hormontherapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium nicht durchgeführt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 1++* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [361; 458-460]	**A**
5.62	Nach radikaler Prostatektomie soll bei pathohistologisch nachgewiesenem lokal begrenztem Stadium keine adjuvante Hormontherapie durchgeführt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 1++* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [461-463]	**A**
5.63	a. Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollte vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante Hormontherapie durchgeführt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+* *Gesamtabstimmung:76 %,* **Literatur:** [361; 459] b. Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante Hormontherapie durchgeführt werden. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+* *Gesamtabstimmung:100 %* **Literatur:** [461-463]	**B** **A**
5.64	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und hohem Risiko soll eine neoadjuvante und/oder adjuvante Hormontherapie vor und/oder nach Radiotherapie angewandt werden. Für Patienten mit niedrigem Risiko besteht kein Überlebensvorteil einer (neo-)adjuvanten Hormontherapie. *Empfehlungsstärke A, LoE 1++* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur für neoadjuvant:** [378-380; 460] **Literatur für adjuvant:** [295; 296; 376; 382; 383; 460] **Zusätzlich:** [464; 465]	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.65	Bei Patienten lokal begrenztem Prostatakarzinom und mittlerem Risikoprofil kann die neoadjuvante und/oder adjuvante Hormontherapie vor und/oder nach Radiotherapie angewandt werden. *Empfehlungsgrad 0, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur für neoadjuvant:** [378-380; 460] **Literatur für adjuvant:** [295; 296; 382; 383; 460] **Zusätzlich:** [464; 465]	**0**

Hintergrundinformationen

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

Zu Empfehlung 5.61

Im nichtmetastasierten Stadium sprechen initial nahezu alle Adenokarzinome der Prostata auf eine Hormontherapie 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 Hormontherapie, vor allem Hitzewallungen. Die postoperative Rate einer wiedererlangten Potenz korreliert mit der präoperativen Potenz und dem Alter des Patienten [466].

Drei Studien mit Analyse des Endpunktes ‚Gesamtüberleben' [361; 458; 459] ergeben, dass eine neoadjuvante Hormontherapie vor Prostatektomie keinen signifikanten Überlebensvorteil bringt. Dies gilt ebenso für das krankheitsfreie Überleben. Die Klotz-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 (Schulmann n=155, Aus n=126). Deshalb sind diese Studien zur Bewertung der Frage, ob eine (neo-) adjuvante Therapie im lokal begrenzten Stadium sinnhaft ist, nur eingeschränkt aussagefähig.

Mehrere Studien [458; 467] zeigen eine signifikante Verbesserung lokaler pathologischer Parameter wie eine Erhöhung der Rate organbegrenzter Tumors oder Tumoren ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen. Dieser Effekt wird bei längerer Hormontherapie verstärkt [468-470].

Zu Empfehlung 5.62

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 Hormontherapie nach radikaler Prostatektomie erfolgt auf der Basis der pathomorphologischen Charakteristika des Tumors. Eine generelle adjuvante Hormontherapie 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 [461; 462].

Zu Empfehlung 5.63a

In beiden Studien, welch die Frage randomisiert analysieren [361; 459], ist das Kollektiv nicht homogen und insbesondere in der Studie von Aus et al. die Zahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren rel. gering (Schulmann n=245, Aus n=56). Die Rate der positiven Absetzungsränder sinkt, aber es zeigt sich weder ein signifikanter Unterschied im Krankheitsfreien, noch im Gesamtüberleben. Das pathohistologische Staging wird durch eine Vorbehandlung erheblich erschwert, was konsekutiv eine adjuvante Therapiestratifizierung beeinträchtigt.

Zu Empfehlung 5.63b

Die prospektiv randomisierte Studie von Messing [461] zeigte bei kleiner Patientenzahl einen Überlebensvorteil für Patienten mit Lymphknotenmetastasen für die sofortige adjuvante Hormontherapie, die Studie erreichte nicht die statistisch erforderliche Teilnehmerzahl. Die Patienten erhielten im Kontrollarm die Hormontherapie nicht bei PSA-Progression sondern erst bei klinischer Progression. Randomisierte Studien zur adjuvanten LHRH-Analogatherapie 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 [463], beim Gesamtüberleben zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Ein ähnliches Ergebnis wies die Studie mit Flutamid 750 mg [462] auf: verbessertes progressionsfreies Überleben (PSA) – aber kein Unterschied im Gesamtüberleben nach einem medianen Follow-up von 6,1 Jahren.

Die vorliegenden Daten legen keine generelle Empfehlung für eine adjuvante Hormontherapie bei lokal fortgeschrittenem PCa nahe. Auch beim Lymphknoten-positiven Karzinom erlauben die Messing-Daten letztlich keinen Vergleich zwischen adjuvanter und früher – aufgrund eines PSA-Wert-Anstiegs – progressgesteuerter Behandlung. Aufgrund der Daten zum verbesserten klinisch progressionsfreien Überleben mit adjuvantem Bicalutamid [463] ist eine solche Behandlung bei Hochrisikopatienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom zu erwägen.

Es gibt keine vergleichenden Daten zur Frage der Dauer der adjuvanten Hormontherapie. Die Mindestdauer im EPC-Programm betrug zwei Jahre, in der Messsing-Studie hatten die Patienten eine lebenslange Hormontherapie.

Zu Empfehlung 5.64

Bei lokal begrenztem PCa des Hoch-Risikoprofils (High Risk nach D´Amico) wird das Überleben durch eine neoadjuvante und begleitende Hormontherapie verlängert [378; 465; 471]. Die beste Evidenz (*LoE 1+*) bezüglich dieser Wirksamkeit besteht für den Zeitraum von insgesamt sechs Monaten (d. h. drei Monate vor und drei Monate während der Strahlentherapie ([465] GI 8-10 RTOG 8531). Dies ist durch die hohe Wahrscheinlichkeit einer okkulten systemischen Manifestation bei Tumoren des hohen Risikoprofils bedingt.

Bei Patienten mit erhöhter Komorbidität und lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils besteht jedoch kein Überlebensvorteil durch o. g. neoadjuvante und

begleitende Therapie. Die verringerte Lebenserwartung der Betroffenen ist mit den vorliegenden Begleiterkrankungen assoziiert [465].

Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils besteht ebenfalls kein Überlebensvorteil durch eine Hormontherapie [379]. Die optimale Dauer der (neo-)adjuvanten Hormontherapie bei Strahlentherapie ist bislang nicht abschließend geklärt. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine längere Therapie das Überleben stärker beeinflusst. Als Kurzzeittherapie wird eine dreimonatige neoadjuvante plus dreimonatige begleitende Hormontherapie bezeichnet. Eine Langzeittherapie erstreckt sich über diesen Zeitraum und beinhaltet zusätzlich insgesamt drei Jahre adjuvanter Therapie [465; 472].

Zu Empfehlung 5.65

Die hohe Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen im Falle einer Hormontherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen oder mittleren Risikoprofils steht in einem sehr ungünstigen Verhältnis gegenüber einer fehlenden Verbesserung des Gesamtüberlebens. Deshalb sollte – sofern diese Option gewählt wird – lediglich eine Kurzzeittherapie erfolgen [465; 472].

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

5.7 Primäre Hormontherapie und Watchful Waiting

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.66	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 Hormontherapie aufgeklärt werden. Bestandteil der Aufklärung sollen insbesondere folgende Punkte sein: • der palliative Charakter beider Optionen; • die mit einer Hormontherapie verbundenen unerwünschten Wirkungen; • die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige Hormontherapie, aber die uneinheitliche Datenlage bezüglich des Gesamtüberlebens. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [66; 67; 78; 473-479]	**A**
5.67	Entscheidet sich der Patient gegen eine sofortige Hormontherapie, soll bei symptomatischer progredienter Erkrankung in Abhängigkeit von Beschwerden und/oder auf Wunsch behandelt werden (Watchful Waiting). *Empfehlungsgrad A, GCP* *Gesamtabstimmung: 97 %*	**A**
5.68	Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die eine kurative Therapie ablehnen, kann nach ausführlicher Aufklärung eine Hormontherapie angeboten werden. Die Androgendeprivation ist palliativ. *Empfehlungsgrad 0, GCP* *Gesamtabstimmung: 97 %*	**0**
5.69	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die eine Hormontherapie erhalten sollen, können mit einer Therapie mit dem Effekt einer Kastration (z. B. bilaterale Orchiektomie, LHRH-Analogon, 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. *Empfehlungsgrad 0, LoE 1++* *Gesamtabstimmung: 94 %* **Literatur:** [473; 477; 478]	**0**

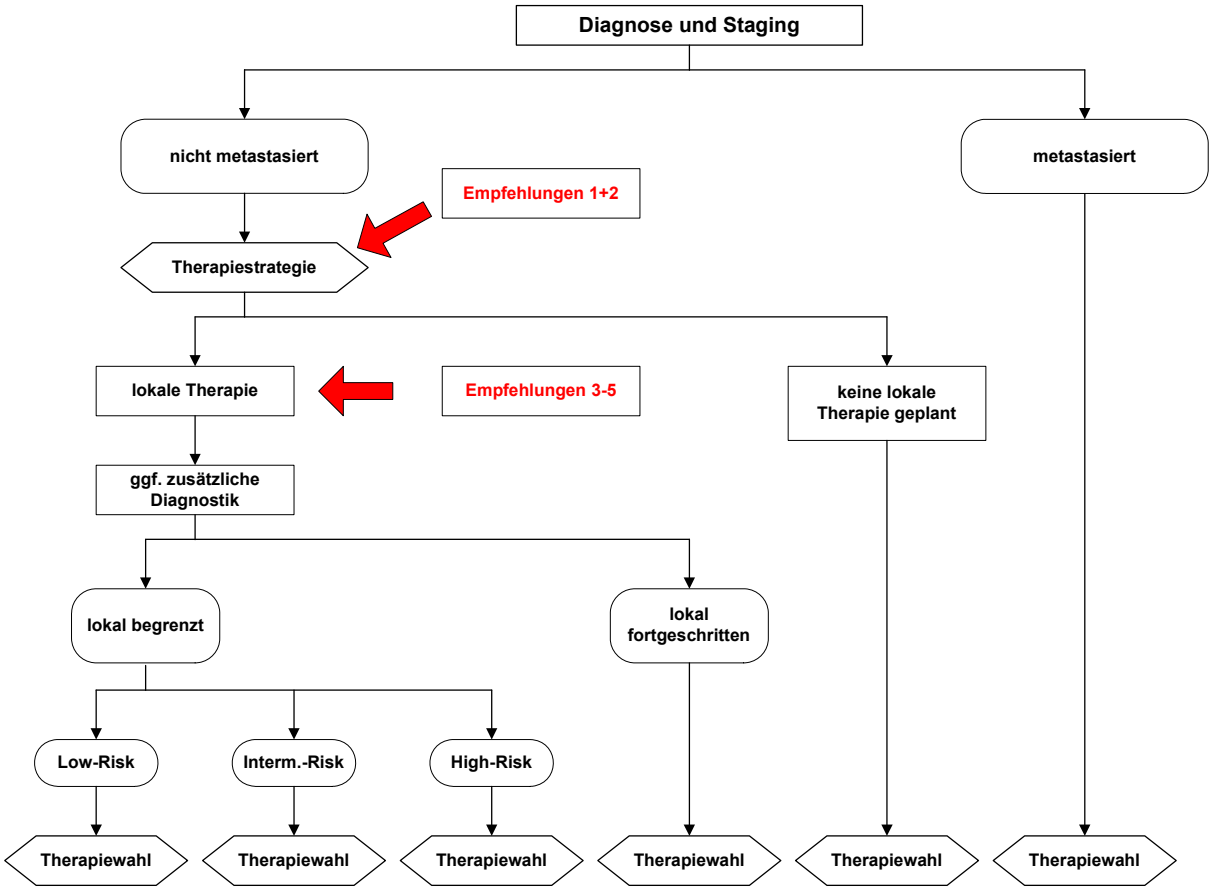

Abbildung 3: Algorithmus II – Diagnose und Staging

Hintergrundinformationen

T. Ebert, G. Lümmen, L. Weißbach

Zu Empfehlung 5.66

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

a. Das WW ist der radikalen Prostatektomie gemäß der Studie von Bill-Axelson et al. [78] unterlegen, Vergleichsstudien deuten eine Gleichwertigkeit von perkutaner Strahlentherapie, LDR- und HDR-Brachytherpaie an. Das WW stellt keine kurative Option dar. Eine HT ist bisher gegen eine kurative Option nicht verglichen worden, so dass keine Aussage zur kurativen Wirksamkeit einer HT getroffen werden kann.

b. Eine sofortige HT ist mit Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [478]. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben sind nicht eindeutig:

- In der Cochrane-Analyse von Wilt 2001 [478] 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 [476] ist u. a. zusätzlich die Publikation von Studer et al. 2006 [477] 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 [479] 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 [480].
- Bei Iversen 2006 [473] 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 einschränkenderweise zum überwiegenden Teil entblindet worden und wurde dann „open label" weiter geführt, woraus sich ein Verzerrungsrisiko ergibt.
- Bei Parker 1985 [474] zeigt sich in einer retrospektiven Kohorte kein Unterschied bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens und des Ansprechens auf die Therapie bei sofortiger vs. verzögerter Hormontherapie im Rahmen einer WW-Strategie – diese Studie ist allerdings nicht randomisiert, die Daten sind nicht Gleason- oder PSA-adjustiert und M0- und M1-Patienten sind vermischt.

Die Datenlage kann damit nicht als eindeutig gelten. Zu dieser Ansicht kommen sowohl die EAU-Leitlinie von 2007 ([66], Seite 58, 67), als auch die von ihr zitierte ASCO-Leitlinie [481]. Die niederländische Leitlinien (EBRO) [67] empfiehlt im Hinblick auf die nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen (s. u.) ausdrücklich ein abwartendes Vorgehen, obwohl sie aus 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".

c) 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 2) [475].

Zu Empfehlung 5.67

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

Die Frage, wann eine sofortige bzw. verzögert einsetzende Hormontherapie eingeleitet werden sollte, ist in der retrospektiven Untersuchung zur EORTC-Studie 3.0891 von Studer et al. 2008 [480] ausgewertet worden. In der Auswertung der EORTC-Studie 3.0891 zeigten Patienten mit einer sofortigen Therapie einen kleinen

aber signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens [477]. 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 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 Hormontherapie 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 Hormontherapie 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 Hormontherapie fallen kann [480].

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 Hormontherapie. 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 Hormontherapie verzögert eingeleitet werden kann [480].

Zu Empfehlung 5.68

Die Behandlung des lokal begrenzten PCa mit einer primären Hormontherapie ist durch keine Studie zu dieser Fragestellung gesichert. Demzufolge sprechen sich alle vier methodisch guten Leitlinien [66; 67; 102; 117] 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 Hormontherapie aufgeklärt werden (s. o.).

Die Form, der Zeitpunkt des Beginns und die Dauer einer Hormontherapie beim lokal begrenzten PCa sind durch keine Studie zu belegen. In Analogie zur Hormontherapie in adjuvanter Situation und beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom scheint eine Monotherapie gegenüber einer maximalen Androgenblockade ausreichend zu sein [482]. Bezüglich des Beginns einer Hormontherapie gibt es Hinweise darauf, dass eine sofortige Hormontherapie bei „vermehrter“ Tumorbeladung gegenüber einem verzögerten Beginn einen Überlebensvorteil bringt [461; 473; 483]. 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 Hormontherapie sollte in Anlehnung an die Daten der intermittierenden Hormontherapie 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

Hormontherapie beim lokal begrenzten PCa bei weiterhin fehlenden Studien an den Erkenntnisgewinnen der Hormontherapie des fortgeschrittenen PCa orientieren.

Zu Empfehlung 5.69

Diese Empfehlung zitiert die Substanzen, die in den Wirksamkeits-RCT's zur Hormontherapie beim lokal fortgeschrittenen PCa eingesetzt worden sind: Wilt 2001 [478] enthält Studien zu Orchiektomie und zu LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind bei VACURG [484] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [473] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [477] ebenfalls einen LHRH-Agonisten oder Orchiektomie. 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 Hormontherapie des fortgeschrittenen PCa zugelassen.

6. Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

6.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.1	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge eingesetzt werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [67]	**A**
6.2	Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein, in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf > 0,2 ng/ml, ein biochemisches Rezidiv. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung*: 83 % **Literatur:** [67; 485-487]	**Statement**
6.3	Nach alleiniger Strahlentherapie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg von > 2 ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir ein biochemisches Rezidiv. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [66; 488]	**Statement**
6.4	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie soll nicht durchgeführt werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 93 %* **Literatur:** [102; 489; 490]	**A**
6.5	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden. *Empfehlungsgrad B, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 85 %* **Literatur:** [102; 282; 491]	**B**
6.6	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	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	• die PSA-Verdopplungszeit; • die Latenzzeit zur primären kurativ intendierten Therapie und • der Gleason-Score herangezogen werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 80 %* **Literatur:** [418]	
6.7	Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv sollte bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml keine Knochen-szintigraphie durchgeführt werden. *Empfehlungsgrad B, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 87 %*	**B**

Hintergrundinformationen

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

Zu Empfehlung 6.1

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 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 Metastasen wahrscheinlich ist. 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 herausgearbeitet. Diese Empfehlung ist identisch zur aktuellen Version der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie. Allerdings können auch zwei ansteigende Werte < 0,2ng/ml ein biochemisches Rezidiv bedeuten [485-487]

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 Gesamtüberleben, noch

war sie bei Patienten unter/nach Hormontherapie von guter Aussagekraft. Überdies bestand die Möglichkeit einer Verfälschung von nach Kaplan-Meier berechneten krankheitsfreien Überlebensraten durch die Rückdatierung des Zeitpunktes eines PSA-Progresses [488]. 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 [492]. Die Datierung des Rezidivs wird dabei „at call", d. h. zum dokumentierten Zeitpunkt des Überschreitens des Grenzwertes festgelegt. Diese Definition ist nach Tele- und Brachytherapie anwendbar und erwies sich auch als valide im Falle einer zusätzlichen (neo-)adjuvanten Kurzzeithormontherapie und/oder kürzerer Nachbeobachtungszeiten [493; 494]. Gegenüber der vorherigen Definition ist die Phönix-Definition deutlich weniger empfindlich bezüglich falsch positiver Befunde, die beispielsweise durch „PSA-Bounce" (= reversibler PSA-Anstieg nach Strahlen-Therapie) hervorgerufen werden können [495].

Zu Empfehlung 6.4

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Biopsie der vesico-urethralen Anastomose eine ungenaue Methode des Nachweises eines Lokalrezidives darstellt [489; 490]. 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 [491] *(LoE 3).* Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce Phänomens (= reversibler PSA-Anstieg nach Strahlen-Therapie) [496; 497] 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 Prostatektomiepräparates und das Zeitintervall zwischen Operation und Rezidivnachweis dar. Auf einen systemischen Progress weist eine kurze PSA-Verdopplungszeit (z. B. < 3 Monate) während eine langsame Verdopplungszeit eher mit einem lokalen Rezidiv korreliert. Ein Gleason-Grad > 7 macht im Rezidivfall ein systemischen Progress wahrscheinlich. Je kürzer das Zeitintervall zwischen PSA-Rezidiv und nachweisbarem PSA-Wert, desto wahrscheinlicher liegt ein systemischer Progress vor [418; 498].

Zu Empfehlung 6.7

Die Metastasierungswahrscheinlichkeit 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 der nuklearmedizinische Nachweis 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 [499].

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.

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
6.8	Bei Patienten mit PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (siehe Hintergrundinformationen) ist das abwartende Verhalten eine Option. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 91 %*	**Statement**

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

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
6.9	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 *Empfehlungsgrad B, LoE 2-3* *Gesamtabstimmung: 89 %* **Literatur:** [500]**, LoE 2-3,** [501]**, LoE 2-3;** [502]**, LoE 2-3**	**B**
6.10	a) Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT < 0,5 ng/ml). b) Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.	**A** **B**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	Empfehlungsgrad A (a),Empfehlungsgrad B (b), LoE 2-3 *Gesamtabstimmung: 79 %* **Literatur:** [500], [503] **LoE2-3,** [501], **LoE 2-3;** [442], **LoE 2-3**	
6.11	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. *Empfehlungsgrad 0, LoE 3* *Gesamtabstimmung: 80 %* **Literatur:** [437; 503-507] (Morris 1998)	**0**

6.2.2 Therapie des PSA-Progresses nach Strahlentherapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.12	Die Salvageprostatektomie ist eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie, wenn der PSA-Progress 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. *Statement, LoE 2-3* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [491; 508]	**Statement**
6.13	Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden. *Empfehlungsgrad B, LoE 3* *Gesamtabstimmung: 85 %* **Literatur:** [491]	**B**
6.14	Die Salvageprostatektomie ist nur von erfahrenen Operateuren durchzuführen. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 87 %*	**Statement**

Hintergrundinformationen

W.Alberti, C.Börgermann, O.Hakenberg, A.Heidenreich, F.Sedlmayer, T.Wiegel

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 des

PSA-Progresses nach perkutaner Strahlentherapie jeweils systematische Reviews vor [442; 491; 501].

Insgesamt gibt es für die genannten Verfahren derzeit keine randomisiert-kontrollierten Studien (Intervention versus keine spezifische Therapie). Nur für die Salvageradiotherapie nach Prostatektomie liegen zwei nicht-randomisierte kontrollierte Studien vor. Trock et al, 2008 [509], vergleichen 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 [510] 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 im Hinblick auf den therapeutischen Benefit keine sicheren Aussagen getroffen werden.

Zu Statement 6.8

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

In einer großen retrospektiven Serie von Pound [418] 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 resultierenden Behandlungsrisiken;
3. den Patientenwunsch in der Abwägung von Nutzen und unerwünschten Nebenwirkungen.

Die Pound-Serie [418] 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 2 Jahre nach RPE;
3. primärer Gleason-Score < 8.

Zu beachten ist, dass aufgrund der geringen Rate an Samenblaseninfiltrationen und Lymphknotenmetastasen 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 [503] bei einem PSA-Wert < 0,5ng/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. [509] 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 [510] 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 des PSA-Progresses bei V. a. Fernmetastasen siehe ab Kapitel 6.3.

Zu Empfehlung 6.10

a. Die Literatur ([500] *LoE 2-3*, [501] *LoE 2-3*; [502] *LoE 2-3*) zeigt eine positive Assoziation folgender Faktoren mit einem Therapieansprechen des PSA-Progresses 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 [437; 503]. 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 Nullbereiches bei der ersten PSA-Kontrolle (siehe Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs“) definiert. 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 [504-506] 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 [437; 503] [507] (Morris 1998). 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 [491; 508]:

- 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).[437]

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 [491][511].

Für die Salvageprostatektomie werden Inkontinenzraten von im Mittel 41 % angegeben (17-67 %), rektale Verletzungen zwischen 0-10 % (im Mittel 4,7 %) und Blasenhalsstrikturen 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 vorwiegende der rektalen Komplikationsraten über die Zeit beobachtet werden [491]. Aktuelle Serien zeigen eine durchschnittliche OP-Zeit von ca. zwei Stunden und einen Blutverlust von etwa 360-500 ml im Mittel [508; 511].

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 „Andere interventionelle Verfahren" und Kapitel 5.5.5 „Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms").

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 [512]. Beide Verfahren sind in Deutschland für diese Indikation nicht etabliert.

Die EAU-Leitlinie von 2009 nennt die Kryotherapie oder die Brachytherapie als mögliche Verfahren zur Salvagetherapie, wenn eine Salvageprostatektomie nicht zur Anwendung kommen kann [282].

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 [491] *(LoE 3).* Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce Phänomens (reversibler PSA-Anstieg nach Strahlen-Therapie) [496; 497] 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 [282; 513]. Die Komplikationsrate der transrektalen Stanzbiopsie nach Strahlen- oder Brachytherapie ist nicht höher als bei der herkömmlichen Biopsie [514].

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 [491; 508; 511].

6.2.3 Hormontherapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progress

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.15	Die Hormontherapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progress keine Standardtherapie. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 87 %* **Literatur:** [102]**, LoE 1-4**	**Statement**

Zu Statement 6.15

Zur Hormontherapie bei PSA-Rezidiv bzw. PSA-Progress wurden drei Primärstudien identifiziert. Die einzige randomisiert kontrollierte Studie zum Thema (endokrine Therapie bei PSA-Rezidiv nach Prostatektomie, [515]) untersuchte Surrogatparameter, ist jedoch nicht ausreichend gepowert für die Fragestellung (Interventionsgruppe n=47). Des Weiteren liegen zwei retrospektive Fallserien vor. Moul et al, 2004 [516] 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. Teneholz et al. 2007 werteten retrospektiv den Einfluss früher (PSA-Wert < 15 ng/ml bzw. PSA-Verdopplungszeit > 7 Mo) versus später Hormontherapie bei PSA-Progress nach perkutaner Strahlentherapie. Die Gruppe mit früher Therapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl für das Gesamt- als auch für das Krankheitsspezifische Überleben und die hormonellen Kontrolle.

Für die obenstehende Empfehlung wurde aufgrund der dünnen Studienlage auf die NICE-Leitlinie [102] rekurriert, die für diese Indikationsstellung die indirekte Evidenz aufgrund eines systematischen Reviews von Wilt et al, 2001 [478] 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 Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.16	Patienten mit symptomatischem metastasierten Prostata-karzinom soll eine Androgendeprivation empfohlen werden. *Empfehlungsgrad A, LoE1++* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [473; 476-479]	**A**
6.17	Patienten mit asymptomatischem metastasierten Prostata-karzinom kann eine Androgendeprivation angeboten werden. *Empfehlungsgrad 0, LoE1++* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [473; 476-479]	**0**
6.18	Bestandteil der Aufklärung über eine Androgendeprivation sollen insbesondere folgende Punkte sein: • der palliative Charakter der Therapie; • Einfluss auf die Lebensqualität; • die mit einer Androgendeprivation verbundenen unerwünschten Wirkungen;	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	• die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens; • dass eine Verlängerung des Gesamtüberlebens fraglich ist. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [473; 476-479]	
6.19	Wenn die Indikation zur Androgendeprivation besteht, soll diese medikamentös oder operativ erfolgen. *Empfehlungsgrad A, LoE1++* *Gesamtabstimmung: 94 %* **Literatur:** [37; 473; 477; 478]	**A**
6.20	a. Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom kann alternativ zur Androgendeprivation eine Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen angeboten werden. *Empfehlungsgrad 0, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 94 %*	**0**
	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 A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 94 %*	**A**
	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. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [66; 517]	**A**
6.21	Die kombinierte, maximale Androgenblockade kann als Primärtherapie zum Einsatz kommen. *Empfehlungsgrad 0, LoE1+* *Gesamtabstimmung: 78 %* **Literatur:** [66; 67; 102; 482]	**0**
6.22	Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten kann die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden. *Empfehlungsgrad 0, LoE1+* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [102; 518]	**0**

Hintergrundinformationen

M.O.Grimm, P.Hammerer, G.Lümmen, V.Rohde, J.M. Wolff

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

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf dem Boden der Studienlage 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 PC. Demzufolge wurden sowohl in der methodisch guten Meta-Analyse von Wilt 2001 als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [37][481] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen heran gezogen.

Zu Empfehlung 6.16

Eine sofortige Hormontherapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [478]. Wie im Kapitel 5.7 „Primäre Hormontherapie 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 Hormontherapie 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 [481].

Zu Empfehlung 6.17

Bei asymptomatischen Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ist eine andere Risiko-Nutzenbewertung 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 6.18

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 2 aufgeführten typischen und häufigen Nebenwirkungen sollten dem Patienten vermittelt werden.

Zu Empfehlung 6.19

Eine ähnliche Empfehlung findet sich im Kapitel Watchful Waiting und alleinige Hormontherapie beim nichtmetastasierten PCa. Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisiert kontrollierten Studien wirksam zur AD eingesetzt wurden. Der systematische Review von Wilt 2001 [478] beinhaltet Studien zu Orchiektomie und LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind bei VACURG [484] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [473] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [477] 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 Hormontherapie des fortgeschrittenen PCa zugelassen. Eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich zu einer LHRH-Analoga-Therapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden [37].

Zu Empfehlung 6.20

In der ASCO-Guideline 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 [519]. Eine „post hoc“ -Analyse sowie Untersuchungen zur Dosis-Wirkungsbeziehung 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 [517; 520] (Empfehlung 6.5 b).

Im Hinblick auf die palliative Situation und die damit herausragende Bedeutung der Lebensqualität kann laut Meinung der Autoren eine Bicalutamid-Therapie nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile der Therapie (möglicherweise geringere Überlebenszeit vs. bessere Lebensqualität) alternativ zur Androgendeprivation angeboten werden.

Zu Empfehlung 6.21

Die PCTCG-Metaanalyse [482] mit überwiegend metastasierten Patienten weist für alle Patienten einen nicht signifikanten etwa 2 %-igen Vorteil im 5-Jahres-Überleben bei den 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 für 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 [66; 67; 102] zu dem Schluss, dass die maximale AD nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden soll.

Die ASCO-Guideline [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 [521]. Weiter verweisen die ASCO-Autoren zur Begründung auf eine methodisch schwache Studie von Akaza 2004 (Update in [522]). 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 6.22

Grundlage dieser Empfehlung ist der Cochrane-Review von Conti et al. 2007 [523], auf dessen Einzelstudien z. T. auch in der ASCO-Leitlinie Bezug genommen wird [524]. 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 auf Grund 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 [525] 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) [526] 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 [102], während die ASCO-, die EAU- und die niederländische Leitlinie (alle aus dem Jahr 2007) [37; 66; 67] das Konzept noch als experimentell einstufen.

6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.23	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. *Statement, LoE siehe nachfolgende Empfehlungen, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 96 %*	**Statement**
6.24	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serum-Testosteron-Spiegel kontrolliert werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* *Expertenkonsens, GCP*	**A**

6.4.1 Asymptomatische Patienten

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.25	Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration kann ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgen-deprivation (AD) oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. Die Auswirkungen einer Beendigung der AD sind bisher unzureichend untersucht. *Empfehlungsgrad 0, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [527-537]	**0**
6.26	Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapie-entscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden: • es handelt sich um eine palliative Therapiesituation; • die kombinierte Androgendeprivation ist mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden; • für die sekundäre Hormonmanipulation ist eine Verlängerung des Überlebens nicht nachgewiesen. *Empfehlungsgrad A; LoE 3, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 96 %*	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.27	Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann eine Chemotherapie angeboten werden bei • raschem PSA-Anstieg (PSAD < 3 Monate): • Progression in der Bildgebung; • PSA-Anstieg und Therapiewunsch. *Empfehlungsgrad 0, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 80 %* **Literatur:** [538]	**0**
6.28	Vor Entscheidung über eine Chemotherapie sollen Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation über folgende Inhalte aufgeklärt werden: • es handelt sich um eine palliative Therapiemaßnahme; • die Chemotherapie ist mit Nebenwirkungen verbunden; • eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen ist nicht erwiesen. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 75 %*	**A**
6.29	Folgende Faktoren sind für die Therapieentscheidung bei asymptomatischem Progress ausschlaggebend und sollen bedacht werden: • Nebenwirkungen der Therapieoptionen; • Patientenpräferenz; • Lebenserwartung und Lebensqualität durch Alter oder Komorbidität; • Progressionsdynamik; • Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**A**

6.4.2 Symptomatische Patienten

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.30	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen die therapeutischen Optionen und das therapeutische Prozedere interdisziplinär beraten und festgelegt werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 85 %*	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.31	Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden: • systemische Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison); • systemische Gabe von Bisphosphonaten; • systemische zytostatische Chemotherapie; • lokale perkutane Strahlentherapie; • Radionuklidtherapie; • symptombezogene Supportivtherapie. *Empfehlungsgrad 0, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %*	**0**
6.32	Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m^2 Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden. *Empfehlungsgrad B, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 96 %* **Literatur:** [539-541]	**B**
6.33	Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher Dosierung oder Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert. *Empfehlungsgrad 0, LoE1++* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [541]	**0**
6.34	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. *Empfehlungsgrad A, LoE 3* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [67; 102; 542]	**A**
6.35	Patienten mit progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden: • es handelt sich um eine palliative Therapiesituation • die genannten Therapieoptionen führen nur bei einem Teil der Patienten zu einer Symptomverbesserung oder einem Rückgang von Krankheitszeichen • die Gabe von Steroiden oder Zytostatika ist mit Nebenwirkungen verbunden	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	• die Zytostatikatherapie ist gegenüber der Gabe von antihormonellen Substanzen oder Steroiden mit mehr Nebenwirkungen verbunden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %*	

Hintergrundinformationen

M.Fröhner, M.-O.Grimm, K.Miller, K.Pummer, W.A.Schulz, B.Wörmann, J.M.Wolff

Zusammenfassung der Evidenzgewinnung

Zum Thema existiert eine Vielzahl von Veröffentlichungen mit kleinen bzw. sehr kleinen Studien (Patietenzahlen < 50, ggf. < 20) die neue Substanzen für die Therapie des kastrationsresistenten PCa prüfen. Zur Strukturierung wurde der systematische Review von Winquist et al. 2006 [541] genutzt. Er ist methodisch gut durchgeführt und bildet die validen Studien bis zum März 2004 ab. Eingeschlossen wurden hier alle Studien, die sinnvolle klinische Endpunkte hatten, d. h. Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Schmerzreduktion und Lebensqualität. Phase-II-Studien bzw. RCT's mit weniger als 50 randomisierten Patienten pro Arm wurden aus methodischen Gründen ausgeschlossen, ebenso die Bisphosphonat- und Radionuklid-Therapie, zu der in einem anderen Kapitel Stellung genommen werden soll. Die Inhalte des Reviews wurden extrahiert und in eine Evidenztabelle überführt. Sie bilden die Grundlage der Evidenzeinschätzung dieses Kapitelentwurfs. Eine Update-Recherche ab März 2004 wurde angeschlossen und die aktuelle Literatur nach den Auswahlkriterien des Winquist-Reviews gesichtet. Die ausgewählten Studien wurden ebenfalls in Evidenztabellen überführt (s. u.).

Zu Statement 6.23

Dieses Statement zeigt auf, dass es sich bei der Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms um eine symptomatische Therapie handelt, die nicht mehr kurativ sein kann. Dieser Tatsache ist bei der Indikationsstellung Rechnung zu tragen, die Patienten sind entsprechend aufzuklären (siehe Empfehlung 6.35). Der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität steht an erster Stelle. Die zugrunde liegende Literatur wird in den folgenden, spezifischeren Empfehlungen ausgeführt.

Zu Empfehlung 6.24

Hintergrund dieser Empfehlung ist die Tatsache, dass nur bei adäquater kastrationsäquivalenter Testosteron-Suppression von einer androgenunabhängigen bzw. kastrationsresistenten Erkrankung ausgegangen werden kann. Daher sollte ein Serum-Testosteron-Spiegel unter 20-50 ng/ml erreicht und dokumentiert werden.

Zu Empfehlungen 6.25 und 6.26

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 Bias-Risiko [533-535] und um einen RCT mit wenigen Patienten, die sich von den in diesem Kapitel angesprochenen Patienten stark unterscheiden [536]. Während laut Taylor [533] die Unterbrechung der AD prognostisch ungünstig erscheint, kann Hussain diesen Zusammenhang nicht herstellen. Bei Fowler [534] und Manni [536] wurden Patienten mit progredienter Erkrankung Androgene verabreicht und ein rascher Progress beobachtet – diese Ergebnisse lassen sich allerdings nur bedingt zur Beantwortung der Frage des Absetzens einer bestehenden AD heran ziehen. Es ist daher nicht möglich, eine evidenzbasierte Empfehlung zu geben. In der niederländischen Leitlinie wurde im Konsens entschieden, dass eine bestehende AD auch bei Rezidiv fortgeführt werden soll, während die EAU-Leitlinie das genaue Gegenteil empfiehlt. Die NICE-Leitlinie 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 [537; 543]. 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 [527].

Eine Reihe von Einzelfallberichten und Fallserien zeigen bei einem Teil der Patienten einen Rückgang des PSA-Wertes nach dem Absetzen einer medikamentösen AD ([528-532], *alle LoE 3*). Das so genannte Antiandrogen-entzugssyndrom (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 6.27 und 6.28

Ob eine Chemotherapie schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder durch Bildgebung nachgewiesenem Progress begonnen werden soll, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Eine randomisiert-kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie (bei asymptomatischen Patienten) versus einer späteren Therapie (bei symptomatischen Patienten) liegt nicht vor. In der randomisiert-kontrollierten Studie von Petrylak et al (n=770) [544], die einen Überlebensvorteil von etwa 2 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. 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 eines asymptomatischen Progresses in der Bildgebung – ein starker Therapiewunsch.

Empfehlung 6.27 wird daher (analog zu einer interdisziplinär erarbeiteten Therapieempfehlung von Miller et al. 2006 [538]) mit schwachem Empfehlungsgrad formuliert. Wegen der schwachen Evidenzlage ergeht zusätzlich die Empfehlung einer umfassenden Aufklärung über die oben aufgeführten Inhalte (Empfehlung 6.27).

Zu Empfehlung 6.29

Da aufgrund der Datenlage keine eindeutige therapeutische Empfehlung gegeben werden kann, wurden Kriterien aufgeführt, die eine Beurteilung der individuellen Situation ermöglichen und den Entscheidungsprozess erleichtern sollen.

1. Patientenpräferenzen: Patienten mit schweren Nebenwirkungen einer Androgendeprivation könnten zur Beendigung einer AD neigen, während Patienten ohne nennenswerte Einschränkung einer Weiterführung oder Zweitlinientherapie zustimmen mögen. Ein Teil der Patienten wird Interventionen befürworten bzw. eine abwartende Strategie eher ablehnen und sich für eine der zwei anderen Optionen entscheiden.

2. Lebenserwartung und Lebensqualität: bei alten Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten, die eine geringe Lebenserwartung haben, würde man bei asymptomatischem Progress mit einer Umstellung der Therapie eher zurückhaltend sein.

3. Progressionsrisiko und PSA-Verlauf: signalisieren Tumorbiologie (bisheriger klinischer Verlauf, Gleason-Score) und PSA-Höhe und -Dynamik einen rasch progredienten Verlauf, würde dies eine sekundäre kombinierte AD eher rechtfertigen als bei einem stabilen oder langsam progredienten Krankheitsbild. Gleiches gilt für die Metastasen-Lokalisation. Bei Progredienz von Metastasen, die zu schmerzhaften oder bedrohlichen Komplikationen führen können oder bei einer generell hohen Tumorlast ist ein rascheres und aktiveres Vorgehen indiziert als bei nicht nachweisbaren oder kleinen Metastasen mit unkomplizierter Lokalisation.

Zu Empfehlung 6.30

Die therapeutischen Optionen im symptomatischen Rezidiv (siehe 6.25) 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.

Zu Empfehlung 6.31

Die häufigsten Therapieoptionen wurden hier 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 6.32

Die systematische Übersichtsarbeit von Winquist [541] 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 [539] bzw. ihr Update [540] zeigte, dass die Kombination aus dreiwöchig appliziertem Docetaxel und Prednison wirksamer ist als MP und mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens einhergeht. Dieser Vorteil beträgt allerdings nur wenige Monate: (im Median 2,9 Monate, Spanne null- bis sieben Monate). In der zweiten großen randomisierten Studie (SWOG 9916) verglichen Petrylak et al [544] ebenfalls Doxetacel und Mitoxantron. Allerdings wurde im Doxetacel-Arm zusätzlich Estramustin gegeben. Auch diese Studie zeigte einen kleineren Überlebensvorteil zugunsten von Doxetacel und Estramustin (im Median 1,9 Monate). 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.

Aufgrund der im Vergleich zur AD stärkeren Toxizität wird ein guter Allgemeinzustand in dieser palliativen Situation als Voraussetzung für eine Chemotherapie angesehen.

Zu Empfehlung 6.33

Außer Docetaxel konnte bislang keine Therapie einen Überlebensvorteil zeigen. 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.

Zu Empfehlung 6.34

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 [527]. 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 [545]. Auch die NICE-Leitlinie empfiehlt, z. B. 0,5 mg Dexamethason’ einzusetzen [102]. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.

Therapeutische Ansätze zur Stimulation der Immunantwort auf Prostatakarzinom-assoziierte Antigene werden seit vielen Jahren getestet. Bisher gibt es keine zugelassene Substanz für das metastasierte Prostatakarzinom. Eine Immuntherapie mit rekombinanten Fusionsproteinen oder genetisch modifizierten viralen Vektoren soll deshalb nicht außerhalb klinischer Studien durchgeführt werden. Die Ergebnisse von zwei Studien könnten in Zukunft möglicherweise diese Situation ändern. 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 Immuntherapie-Patienten gezeigt, aber nicht zur Zulassung der Substanz geführt [546]. In der auf dem Jahreskongress der American Urological Association (April 2009) vorgestellten IMPACT Studie wurden 512 Patienten in einer 2:1 Randomisierung behandelt. Sipuleucel-T hatte keinen Einfluss auf die Symptomfreiheit und auf das progressionsfreie Überleben, führte aber zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der immuntherapierten Patienten von 4,1 Monaten (Penson et al., AUA 2009). Die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie mit PROSTVAC-FV wurden auf dem Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (Mai 2009) vorgestellt. PROSTVAC-FV besteht aus zwei viralen Vektoren, die jeweils Transgene für PSA und drei kostimulatorische Moleküle enthalten. In dieser Studie wurden 122 Patienten in einer 2:1 Randomisierung behandelt. PROSTVAC-FV hatte keinen Einfluss auf Symptomkontrolle und progressionsfreies Überleben, verlängerte aber die Gesamt-Überlebenszeit um 8,5 Monate (Kantoff et al., ASCO 2009, # 5013).

Zu Empfehlung 6.35

Analog zur Empfehlung 6.25 wurden hier essentielle Aufklärungsinhalte zusammen getragen, die für eine partizipative Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient von den Autoren als wichtig erachtet werden.

6.5 Therapie von Knochenmetastasen

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.36	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. *Gesamtabstimmung: 96 %, LoE 1++* **Literatur**: [547-549]	**Statement**
6.37	a. Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochen-metastasen bei folgenden Situationen eingesetzt werden: - drohendem Querschnitt; - erhöhtem Frakturrisiko. b. Bei Persistenz lokalisierter Knochenschmerzen unter systemischer Therapie soll eine perkutane Bestrahlung angeboten werden. *Gesamtabstimmung 91 % (a), 84 % (b), LoE 1++* **Literatur:** [547]	**A**
6.38	Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium mit unzureichender Schmerzkon-trolle eingesetzt werden. *Gesamtabstimmung: 82 %, LoE 1++* **Literatur:** [548]	**0**
6.39	Bisphosphonate können ergänzend zur Schmerztherapie bei Knochenmetastasen eingesetzt werden. *Gesamtabstimmung: 87 %, LoE 1++* **Literatur:** [549]	**0**
6.40	Zur Prävention von Komplikationen bei symptomfreien Knochenmetastasen sollte als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden. **Literatur:** [549]	**B**

Hintergrundinformationen

C. Albrecht, H.Palmedo, V.Rohde

Zusammenfassung der Evidenzlage

Die systematische Literaturrecherche ergab für die Interventionen lokale Bestrahlung, Radionuklide und Bisphosphonate bei Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms jeweils systematische Reviews [547-549]. Die Reviews schlossen jeweils randomisiert-kontrollierte Studien ein. Zusätzlich wurden Studien

berücksichtigt, die nicht in den Reviews enthalten waren oder nach dem durch die systematischen Übersichtsarbeiten abgedeckten Zeitraum publiziert wurden.

Zu Statement 6.36

Bei über 80 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom liegen Knochenmetastasen vor [550; 551]. Typische Prädilektionsstellen sind die Wirbelsäule, das Becken und der Brustkorb [552]. Die mediane Überlebenszeit bei bekannten Knochenmetastasen beträgt ca. drei Jahre [553]. Während dieser Zeit führen Knochenmetastasen vorwiegend zu Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologischen Frakturen und zu Rückenmarkskompression.

Für die genannten Behandlungsverfahren (perkutane Bestrahlung, systemische Applikation von Radionukliden bzw. von Bisphosphonaten) liegen randomisiert-kontrollierte Studien zur Therapie bei Knochenmetastasen vor ([547], *LoE 1*++, [548], *LoE 1*++, [549], *LoE 1*++). 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 zur perkutanen Bestrahlung oder zur Gabe von Radionukliden, die positive Überlebenszeiteffekte erzielten, stehen andere Studien gegenüber, in denen solche Effekte nicht nachweisbar waren ([548], *LoE 1*++).

Zu Empfehlung 6.37

Die lokale perkutane Bestrahlung von schmerzhaften singulären Knochenmetastasen ist mit wenigen Ausnahmen eine palliative Maßnahme. Die vorliegenden randomisiert-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) ([547], *LoE 1*++, [554], *LoE 1*+, [555], *LoE 1*+). Die Daten zeigen jedoch nach Einmal-Bestrahlung eine signifikant erhöhte Rate an späterer erneuter Behandlung im Vergleich zu einem fraktionierten Schema [547]. Akute unerwünschte Wirkungen der Bestrahlung sind Übelkeit und Erbrechen in ca. einem Viertel der Fälle [548]. Die Häufigkeit des Auftretens von Kompressionen des Rückenmarks oder pathologischen Frakturen im Bereich des Zielvolumens sind im weiteren Verlauf niedrig. Die Inzidenz liegt in randomisiert-kontrollierten Studien bei 1-2 % für Spinalkanalstenosen und bei 1-4 % für pathologische Frakturen ([547], *LoE1*++). Für die Einmal-Bestrahlung wird eine zwei- bis dreifach erhöhte Inzidenz von pathologischen Frakturen im Vergleich zu einer fraktionierten Bestrahlung berichtet. Die Remineralisierung nach sechs Monaten ist bei fraktioniert bestrahlten Patienten signifikant besser im Vergleich zu Patienten mit Einmal-Bestrahlung (Daten aus einer Studie, [556]).

Zum Effekt einer Bestrahlung bei tumorbedingter Spinalkanalstenose bzw. bei Rückenmarkskompression liegen Daten aus einer retrospektiven und vier prospektiven Fallserien (mit insgesamt 545 Patienten) vor [547]. 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 ([547], *LoE 3*), die Definitionen hierfür sind jedoch heterogen.

Die primäre kombinierte Therapie von operativer Dekompression und perkutaner Strahlentherapie (10 x 3 Gy) zeigt bei Patienten mit einer nachgewiesenen Spinalkanalkompression und neurologischen Symptomen signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Erhaltung oder Wiedererlangung der Gehfähigkeit und auf deren Dauer [557]. Der chirurgische Eingriff nach erfolgloser Strahlentherapie zeigte in dieser Studie weit schlechtere Ergebnisse als die primäre kombinierte Behandlung.

Bei Vorliegen neurologischer Symptome hat deshalb grundsätzlich ein neurochirurgisches Konsil zur Abklärung der Möglichkeiten einer operativen Entlastung zu erfolgen.

Eine operative Stabilisierung ist in der Regel indiziert bei drohender Frakturgefährdung oder nach pathologischer Fraktur, je nach Lokalisation. 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 ([548], *LoE 3*).

Zu Empfehlung 6.38

Radionuklide haben sich in randomisiert kontrollierten Studien als wirksam zur Schmerzreduktion bei multiplen diffusen Knochenmetastasen 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 ([547], *LoE 1*++) mit ein- bis zwei Wochen. Für Sr-89 ist das Auftreten weniger neuer Schmerzherde im Vergleich zu Sm-153 beschrieben. Für die Wirksamkeit der Substanz Re-186 liegt ein Phase-III RCT vor.

Für die Radionuklide Re-188 und Sn-117 liegen bisher nur Phase-II-Studien, jedoch keine Phase-III-Studien vor.

Die in 60-80 % erzielte Schmerzlinderung hält bei dem überwiegenden Teil der Patienten im Median zwei bis vier Monate an. Darüber hinaus werden im Vergleich zu Placebo weniger neue schmerzhafte Herde angegeben ([548], *LoE 1*++, [547], *LoE 1*++). Bei der Indikationsstellung sind die zu erwartenden Nebenwirkungen zu beachten. Übelkeit und/oder Erbrechen tritt nur bei wenigen Patienten (bis zu 10 %) auf ([548], *LoE 1*++). Die Behandlung führt jedoch regelhaft zu einer milden bis moderaten Myleosuppression ([548], *LoE 1*++, [547], *LoE 1*++). Eine Erholung der Leukozytenzahl auf Ausgangswerte wird bei Samaritium-153 (Sm-153) nach ca. acht Wochen beobachtet ([558], 2004 *LoE 1*+). 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-Phenomen) vor definitiver Schmerzlinderung aufzuklären (GCP).

Zu Empfehlung 6.39

Bisphosphonate zeigen in der Behandlung von diffusen metastasenbedingten Knochenschmerzen im Vergleich zu Bestrahlung oder Radionukliden weniger hohe Ansprechraten (gemittelte Ansprechrate aus den vorliegenden Studien 27,9 %). Im Vergleich zu Placebo wird eine Schmerzreduktion von 6,8 % erreicht (absolute Risikoreduktion $\geq$ 0.07). Diese Risikoreduktion zeigt sich bei einer Analyse der vorliegenden randomisiert-kontrollierten Studien als signifikant bei Auswertung der den Studien zugrunde liegenden Definitionen zur Messung der Schmerzintensität. Bisphosphonate wirken nur bei Knochenmetastasen mit osteolytischen Anteilen, dies kann die vergleichsweise geringe Ansprechrate beim Prostatakarzinom erklären.

Im Vergleich zu Placebo wird die Menge an zugeführten Analgetika nicht signifikant reduziert durch den Einsatz von Bisphosphonaten ([549], *LoE 1*++).

Zu Statement 6.40

Die vorliegenden Studien zeigen einen grenzwertig signifikanten Benefit bei Einsatz verschiedener Bisphophonaten im Hinblick auf das Auftreten von ‚skeletal related events' bei Knochenmetastasen hormonrefraktärer Prostatakarzinome (Odds-Ratio 0,79, 95 % KI 0,62-1,0 p=0,05). Die Einzelanalyse der Daten zeigt weder für Frakturen und Rückenmarkkompression noch für die Häufigkeit strahlentherapeutischer oder knochenchirurgischer Eingriffe einen signifikanten Effekt unter Bisphosphonattherapie im Vergleich zu Placebo ([549], *LoE 1*++). Zur Auswertung für diese Fragestellung kamen drei randomisierte, kontrollierte Studien, bei denen die Substanzen Clodronat, Pamidronat und Zoledronat eingesetzt wurden. Dabei zeigte Zoledronsäure in der Kombination mit Vitamin D und Kalzium als einzige untersuchte Substanz für ‚skeletal related events' eine signifikante Senkung im Vergleich zu einer Placebogabe (+Vitamin D und Calcium), insbesondere auch für die Rate vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen [553; 559].

6.6 Therapie der tumorbedingten Harnstauung

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.41	Patienten, die wegen eines hormonnaiven PCa eine Harnstauungsniere haben, sollten primär ausschließlich durch Hormontherapie behandelt werden. *Empfehlungsgrad B, LoE 2-3* *Gesamtabstimmung: 94 %* **Literatur:** [560; 561]	**B**
6.42	a. Patienten mit symptomatischer Harnstauung sollen durch instrumentelle Harnableitung behandelt werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**A**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
	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. *Empfehlungsgrad B, LoE 3, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 82 %* **Literatur:** [562; 563]	**B**
6.43	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. *Empfehlungsgrad A, LoE 3, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 97 %* **Literatur:** [564]	**A**
6.44	a. Innerhalb des ersten Monats nach Harnableitung sollen Patienten mehrfach kontrolliert werden (siehe Hintergrundinformation). *Empfehlungsstärke A, LoE 3, GCP* *Gesamtabstimmung: 92 %* **Literatur:** [565] b. Die weitere Betreuung der Patienten sollte in Form von monatlichen Kontrollen fortgesetzt werden. *Empfehlungsgrad B, GCP* *Gesamtabstimmung: 92 %*	**A** **B**
6.45	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. *Empfehlungsgrad A, LoE 2, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 97 %* **Literatur:** [566]	**A**

Hintergrundinformationen

A.Heidenreich, L.Weißbach

Beim Prostatakarzinom (PCa) tritt eine Harnstauung bei 10 bis 16 % der Patienten auf [560; 561; 567]. 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 [560][561].

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 [562]. Beim fortgeschrittenen hormonnaiven PCa gilt die Hydronephrose neben der Zahl der Knochenmetastasen (> 5), den behandlungspflichtigen Schmerzen und der auf das Doppelte erhöhten alkalischen Phosphatase als einer von vier voneinander unabhängigen prognostischen Faktoren [568].

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

Zu Empfehlung 6.41

Hormonnaive Tumoren sprechen in der Mehrzahl der Fälle auf eine Hormontherapie 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. [560] mit Ansprechraten von 58 % und von Michigan et Catalona [561] 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 6.42

a) Eine akute symptomatische Harnstauung kann zu Fieber, Sepsis, Niereninsuffizienz bis zum Nierenversagen führen. Nach Oefelein et al. [569] 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 [570]. Es existieren spezifische Kriterien für die Indikation zur perkutanen Nephrostomie bzw. zur retrograden und antegraden Stentanlage [571]. Ursachen für eine schlechte Stentfunktion sind ein reduzierter Flow, die Ureterperistaltik und Inkrustationen der seitlichen Löcher [565]. Zeichen der Fehlfunktion des Stents sind Harnstauung, Flankenschmerzen, Pyelonephritis und Kreatininerhöhung [563]. Die perkutane Nephrostomie wird als sichere und effektive Methode der Harnableitung für die Mehrzahl der Patienten mit bestehender Harnleiterobstruktion bei PCa genannt [562; 563].

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, eine vorzugsweise perkutane Drainage zu empfehlen. Der Diskomfort einer äußeren Harndrainage soll jedoch vorher jedem Patienten verdeutlicht werden [572].

Zu Empfehlung 6.43

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 [564].

Zu Empfehlung 6.44

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 [565]. 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 6.45

Im Falle eines kastrationsresistenten Tumors müssen sich die Beteiligten klar darüber sein, dass es sich um eine terminale Situation handelt. Deshalb sollte zumindest bei bilateraler Obstruktion die Indikation zur Harnableitung nur dann gestellt werden, wenn sich der Patient in gutem Allgemeinzustand befindet und der Überlebenszeit eine höhere Bedeutung zumisst als der Lebensqualität [567]. 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 instumentellen Ableitung. Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Ausmaßes [563] und solche mit fehlender hormoneller Vorbehandlung [566; 573] 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

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.46	Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden: • erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 7 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität"; • Inkontinenz: siehe Empfehlungen im Kapitel 7 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität"; • Urethrastriktur: konservative oder operative Behandlung möglich. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens*	**A**
6.47	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. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 93 %*	**A**

6.7.1.2 Strahlentherapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.48	Eine medikamentöse Prävention strahlentherapeutischer Nebenwirkungen ist derzeit nicht möglich. *Statement, LoE1+, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [102]	**Statement**
6.49	a. Die akute Proktitis kann mit Sucralfat, Butyrat oder Hydrocortison topisch behandelt werden. *Empfehlungsgrad 0, LoE1+* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [574; 575] b. Die Behandlung der Diarrhoe soll symptomatisch erfolgen. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %,* **Literatur:** [102]	**0** **A**

6.7.1.3 Androgenablative Therapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.50	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger Nebenwirkungen der Hormontherapie aufgeklärt werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**A**

6.7.1.4 Chemotherapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.51	Die supportive Behandlung unerwünschter Wirkungen der Chemotherapie soll nach den aktuell vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen durchgeführt werden. *Gesamtabstimmung: 92 %, Expertenkonsens*	**A**

Hintergrundinformationen

C.Albrecht, P.Enders, B.Schmitz-Dräger, B.Wörmann

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 6.46

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 [67], 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 6.47

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 [576; 577]. Darüber hinaus wurde in einer Studie eine positive Korrelation des Auftretens von Lymphzelen und dem jeweiligen Operateur gefunden [576]. Da Lymphozelen hämodynamisch relevant sein können,

stellen sie einen nachgewiesenen Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse dar (OR 2,8; [578]). 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 [578]. Infizierte Lymphozelen sind lokal antibiotisch zu behandeln.

Zu Empfehlung 6.48

Die Autoren der NICE-Leitlinie [102] 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 [102]. Radioprotektive Substanzen können derzeit deshalb nicht empfohlen werden.

Zu Empfehlung 6.49

Die strahlenbedingte Proktitis kann mit den genannten Substanzen topisch behandelt werden, hierzu liegen zwei randomisierte Studien mit allerdings kleinen Patientenzahlen von 20 [574] bzw. 134 Patienten [575] 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 [102]. Die akute strahlenbedingte Diarrhoe kann demnach sowohl mit Loperamid [579] als auch mit Octreotid [580] behandelt werden.

Zur Behandlung der Formen später Proktopathie nach Strahlentherapie kann aus der Studienlage keine Standardtherapie abgeleitet werden. Ein systematischer Review [581] erbrachte sechs RCT's zu nichtchirurgischen 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 [582] 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 6.50

Die hormonelle Therapie erfolgt im Wesentlichen durch Kastration (operativ oder medikamentös) oder über die Gabe von Antiandrogenen. Gegebenenfalls erfolgt auch die Kombination beider Konzepte i. S. einer kompletten oder maximalen Androgenblockade (siehe Kapitel 5.6 und 6.3). Die unerwünschten Wirkungen und ihre Behandlungsmöglichkeiten sind in Tabelle 2 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 [583; 584].

- **Osteoporose**
  Bereits bei „hormon-naiven“ Patienten mit Prostatakarzinom kann die Knochendichte erniedrigt sein [585]. Insbesondere bei Langzeitanwendung von LHRH-Analoga besteht ein hohes Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln. Das Frakturrisiko (Ermüdungsbruch, low trauma fracture) steigt nach mehr als 1 jähriger Behandlung deutlich an [585-587]. 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 [588; 589].

- **Gewichtszunahme, metabolische Veränderungen, kardiovaskuläre Erkrankungen**
  Über den durch Kastration verursachten Hypogonadismus kommt es zu Veränderungen des Metabolismus, einer Reduktion der Muskelmasse, Gewichtszunahme, Lipidstoffwechselstörungen, Insulin-Resistenz, Hyperglykämie und auf dieser Grundlage möglicherweise zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen [590; 591]. 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. Sie ist mit der Lebenserwartung der Patienten korreliert [592]. Die Behandlung besteht symptomabhängig in der Transfusion und der Gabe von Erythropoietinen. Erythropoietine haben in prospektiv randomisierten Studien einen Effekt auf die Anämie gehabt [593; 594] (*LoE 1+*). 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 [595], 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 Antiandrogen-Monotherapie (Bicalutamid 150 mg) auf [596]. Sie führen bei einem Teil der Patienten zum Therapieabbruch. Dementsprechend sollten supportive Maßnahmen ergriffen werden. Die prophylaktische Antifibrosierungsbestrahlung vor Einleitung einer antiandrogenen Therapie gilt als wirksame Therapie [597; 598].
  In einem prospektiv randomisierten Vergleich war die Behandlung mit Tamoxifen der Strahlentherapie überlegen ([599], *LoE1+*). Tamoxifen ist jedoch für diese Indikation nicht zugelassen.
  Hitzewallungen, Libidoabnahme und Erektionsstörungen treten gelegentlich (< 10 % im Vergleich zu Placebo) unter Androgengabe auf [596].

Tabelle 2: Typische und häufige Nebenwirkungen von Hormontherapien und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an [66])

Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	Prophylaxe/Behandlung
Kastration	
Libidoverlust	keine
Erektile Dysfunktion	Phosphodiesterasehemmer (PDE5-Hemmer), intrakavernöse Injektionen (ICI, SKAT), MUSE Vakuumpumpen, Penisimplantate,
Hitzewallungen (55-80 % aller Patienten während der Hormontherapie)	Cyproteronacetat (CPA), Antidepressiva (Venlafaxin), Clonidin
Gynäkomastie und Brustschmerz (50 % bei kompletter Andorgenblockade (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 des Knochendichte	körperliche Aktivität/Sport, Kalzium + Vitamin D, Bisphosphonate bei Osteoporosenachweis (siehe [600])
Abnahme der kognitiven Fähigkeiten	Gehirntraining
Östrogene	
Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Ereignisse, Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)	parenterale Gabe, ggf. Antikoagulation
Steroidale Antiandrogene	
Hauptnebenwirkungen der Wirkstoffgruppe: Libidoverlust, erektile Dysfunktion, selten Gynäkomastie	Erektile Dysfunktion s.o.
Nichtsteroidale Antiandrogene	
Hauptnebenwirkungen der Wirkstoffgruppe: Gynäkomastie (49-66 %), Brustschmerz (40-72 %), Hitzewallungen (9-13 %)	Prophylaktische Bestrahlung, Mammektomie, Tamoxifen bzw. Aromatase-Inhibitoren (die Veordnung von Tamoxifen entspricht einem off-label-use)

Zu Empfehlung 6.51

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Medikament der ersten Wahl ist Docetaxel, weitere zugelassene Substanzen sind Mitoxantron und Estramustin.

Tabelle 3: 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 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	symptom-orientierte 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 10-30 %). Internationale Leitlinien [601-603] empfehlen für diese Chemotherapeutika übereinstimmend die prophylaktische Gabe von Dexamethason (8mg/24h) zur Vermeidung sofort auftretender Übelkeit und Erbrechen. Alternativ oder bei Kontraindikationen gegen Dexamethason ist die Gabe von Metoclopramid indiziert [601]. 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 [604].

- **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 [605; 606].
  Die Chemotherapie beim Prostatakarzinom kann zu einer reversiblen Thrombozytopenie führen. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist in der Regel nicht erforderlich [607].

- **Anämie**
  Bei Patienten mit symptomatischer Anämie ist die Gabe von Erythrozyten-konzentraten 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 [608] führt. Der Nutzen einer Behandlung muss sorgfältig gegen die potentiellen Risiken abgewogen werden [606; 609].

- **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 [610]. Beim Auftreten einer schweren Mukositis ist die Gabe von Analgetika einschl. Morphinen indiziert. Eine spezifische, evidenzbasierte Prophylaxe der Docetaxel – induzierten Mukositis gibt es nicht. Analog zu Daten der 5FU-induzierten Mukositis kann das Lutschen von Eiswürfeln empfohlen werden.

- **Neuropathie**
  Eine Polyneuropathie ist eine der Nebenwirkungen von Docetaxel. Die Toxizität ist kumulativ. Eine spezifische Prophylaxe der Docetaxel-induzierten Polyneuropathie gibt es nicht. Die Therapie ist symptomatisch.

- **Onychodystrophie/Onycholyse**
  Onychodystrophie und Onycholyse ist eine der Nebenwirkungen von Doxetaxel. Diese Nebenwirkung tritt häufiger bei der wöchentlichen als bei der dreiwöchentlichen Gabe auf. In zwei kontrollierten Studien – allerdings kleiner

Fallzahl – konnte für Docetaxel gezeigt werden, dass durch lokale Kälteapplikation (Hände und Füße) sowohl die Anzahl der mit Nagelveränderungen einhergehenden Ereignisse gesenkt werden kann, als auch die Zahl der Patienten mit Onycholyse vermindert werden kann [611-613].

6.7.2 Palliativtherapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.52	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). *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [282; 614]	**Statement**
6.53	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. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %,* **Literatur:** [588; 615; 616]	**A**
6.54	a. Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär erfolgen. b. Dem Patienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungs-team zur Verfügung stehen (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal). *Empfehlungsgrad A (a), Empfehlungsgrad B (b), Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 91 %,* **Literatur:** [102; 588]	**B**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6.55	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. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 95 %,* **Literatur:** [614; 615]	**A**
6.56	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. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 95 %* **Literatur:** [588; 615]	**A**

Hintergrundinformationen

C.Albrecht, P.Enders, B.Schmitz-Dräger, B.Wörmann

Zum Statement 6.52

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 [282] 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 6.53

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 [102] und der ACP-Leitlinie [588]. 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 [616] übernommen.

Zu Empfehlung 6.54

In der NICE-Leitlinie [102] wird ausgeführt, dass für die Evaluierung von Settings 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 [616] 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 6.55

Sowohl in den Therapieempfehlungen zum Tumorschmerz [614] als auch in der hausärztlichen Leitlinie der Leitliniengruppe Hessen zur Palliativversorgung [615] 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 ± Nicht-Opioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien

Stufe III
ein stark wirkendes Opioid (BtMVV), z. B. Morphin, ± Nicht-Opioid-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 [614].

Bezüglich weiterer Informationen wird auf die beiden Therapieempfehlungen zum Tumorschmerz und die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen [614; 615].

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

Zu Empfehlung 6.56

Die fortschreitende Tumorerkrankung bringt körperliche und ggf. psychische Schwäche sowie möglicherweise auch ein Erschöpfungssyndrom (Fatigue) mit sich. Zum Umgang mit diesen Einschränkungen 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 sollen diagnostiziert und angemessen behandelt werden [615].

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 angemessenene, Therapie wird auf die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen [615].

7. Rehabilitation und Nachsorge

7.1 Rehabilitation nach kurativer Therapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
7.1	Patienten nach lokaler Therapie sollte eine fachspezifische Rehabilitation z.B. in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) angeboten werden. *Empfehlungsgrad B, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 90 %*	**B**
7.2	a. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach radikaler Prostatektomie • in der Therapie der postoperativen Funktionsstörungen, insbesondere der Harninkontinenz und erektilen Dysfunktion; • in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit; • in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und • soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**Statement**
	b. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach Strahlentherapie • in der Therapie der postradiogenen Funktionsstörungen, insbesondere von Funktionsstörungen von Blase und Darm und erektiler Dysfunktion; • in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit; • in der der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, • soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %*	**Statement**
7.3	Die Rehabilitation sollte fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen. *Empfehlungsgrad B, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %*	**B**

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
7.4	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. *Empfehlungsgrad A, LoE 1+* *Gesamtabstimmung: 90 %* **Literatur:** [617; 618]	**A**
7.5.	a. Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können Phosphodiesterasehemmer, Vakuum-Erektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) eingesetzt werden. *Empfehlungsgrad 0, LoE 4, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [619]	**0**
	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 Vakuum-Erektionshilfesysteme unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz erwogen werden. *Empfehlungsgrad B, LoE 4, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [619]	**B**
	c. Eine Überlegenheit der allabendlichen PDE-5-Inhibitoren gegenüber der bedarfsweisen Einnahme bei bilateral nerverhaltend operierten Patienten ist nicht nachgewiesen. *Statement,, LoE 1- 3)* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [102; 619-622]	**C**
7.6	Patienten mit Prostatakarzinom sollte im Zuge einer fachspezifischen Rehabilitationsmaßnahme eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung angeboten werden. *Empfehlungsgrad B, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 96 %*	**B**

Hintergrundinformationen

J.Ebermayer, K.-P.Jünemann, 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 [623]. Ambulante Konzepte haben 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 Vorraussetzungen (personelle, räumliche und technische Ausstattung) und Merkmale der Prozessqualität zur Durchführung urologischer Rehabilitationsmaßnahmen formuliert, um die Ergebnisqualität zu sichern [624]. 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 [623].

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? [625]. Ein sinnvolles Therapiekonzept zur Beseitigung der postoperativen Harninkontinenz integriert den aktuellen Wissensstand zu Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des unteren Harntrakts des Mannes [626; 627]. Das spezielle physiotherapeutische Kontinenztraining sollte in Gruppen- und Einzelübungen erfolgen und dabei Komobiditäten und Schmerzzustände berücksichtigen. Bei höhergradiger postoperativer Inkontinenz zeigt eine blasenfunktionsstabilisierende Medikation zusätzlich zum Kontinenztraining signifikante Vorteile [628]. Bevorzugt bei drittgradiger Harninkontinenz erfolgt zusätzlich eine Elektrostimulationstherapie [629]. Bei unzureichender Besserung der Harninkontinenz kommt das endoskopische Video-Biofeedback-Sphinktertraining zum Einsatz, um ein optimales Training zu gewährleisten [630]. In einer randomisierten dreiarmigen 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 [631]. 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 [623]. 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 der erektilen Dysfunktion [623].

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 der erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie in Deutschland durch den Urologen versus Patientenbefragung. Die Patienten sehen hier mehr Aufklärungs- und Therapiebedarf [632; 633].

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 Paradigmen-Wechsel in der Behandlung der erektilen Dysfunktion verzeichnet werden.

Bei beidseitigem Erhalt der kavernösen Nervenbündel konnten 56 % der präoperativ potenten Männer ohne Hilfsmittel Geschlechtsverkehr durchführen. Addiert man die Männer, die positiv auf Phosphodiesterase-5-Inhibitoren ansprechen, werden in bis zu 90 % Erfolge erzielt [466; 634-638].

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 [623].

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 [623]. Frühere Studien favorisierten eine niedrige, allabendliche Dosis eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors zur Rehabilitation der erektilen Dysfunktion [639; 640]. Nach jüngster Studienlage scheint die bedarfsweise Einnahme des Phosphodiesterase-5-Inhibitors Vardenafil in der Effektivität zumindest gleichwertig zu sein [620; 622].

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 [623; 641].

Zu Empfehlung 7.6

Die psycho-soziale 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 [642; 643].

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 [644; 645].

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 [646].

Wesentlich ist die frühzeitige Diagnostik von aus Krankheit und Therapie resultierender oder gleichzeitig auftretender psychischer Störungen und deren Behandlung [647].

Besonders kritische Phasen im Krankheitsverlauf sind unter anderem die Beendigung der Primärbehandlung und die darauf folgende Zeit des Wartens auf einen langfristigen Therapieerfolg [648]. In dieser Zeit bietet die Rehabilitation Unterstützung für Prostata-Karzinompatienten.

Angst, vor allem Progredienzangst, Depressivität und Anpassungsstörungen sind häufige psychische Begleitsymptome einer Krebserkrankung. Dabei ist die subjektive psychische Belastung durchaus unabhängig vom objektiven Befund [649].

Eine frühzeitige Diagnostik psychischer Störungen in der onkologischen Versorgung und die Bereitstellung eines breitgefächerten und niedrigschwelligen psychosozialen Unterstützungsangebots ist von besonderer Bedeutung, weil co-morbide psychische Störungen bei Krebspatienten nicht nur deren Behandlung erschweren, sondern sich auch nachteilig auf die Compliance auswirken und zu schlechteren medizinischen Behandlungsergebnissen führen [650]. Ein solches Angebot kann während der Rehabilitation ermöglicht werden [651] 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 [652; 653].

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 [647]). Darüber hinaus weist eine Studie von Küchler et al. ein Benefit bei der Überlebenszeit von Karzinompatienten durch ein psychotherapeutisches Unterstützungsprogramm während ihrer Akutbehandlung nach [654].

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 [655].

7.2 Nachsorge und Verlaufskontrollen

7.2.1 Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
7.7	a. Asymptomatische Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie sollen innerhalb von 12 Wochen nach Ende der Therapie eine Nachsorgeuntersuchung erhalten. b. Bei asymptomatischen Patienten sollten die Untersuchungen innerhalb der ersten 2 Jahre viertel-jährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und vom 5. Jahr an in jährlichen Intervallen wiederholt werden. *Empfehlungsgrad A (a), Empfehlungsgrad B (b), Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [67; 102; 282]	**A** **B**
7.8	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [67; 102; 282]	**A**
7.9	Bei Patienten ohne biochemisches Rezidiv ist die DRU in der Nachsorge des PCa nicht routinemäßig indiziert. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [67; 102]	**Statement**
7.10	Bildgebende Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/oder Symptome bestehen. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 90 %* **Literatur:** [282]	**A**

Hintergrundinformationen

W.Alberti, C.Börgermann, M.Graefen, O.Hakenberg, F.Sedlmeyer

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 anzeigt wird als durch die DRU. Deshalb sollen regelmäßige PSA-Kontrollen durchgeführt werden, um Rezidive auszuschließen. Regelmäßige DRU sollten auf Patienten mit Tumoren beschränkt werden, die kein PSA sezernieren [656].

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 Magnetresonanzspektroskopie, da diese die extrakapsuläre Tumorausbreitung und Samenblaseninfiltration exzellent darstellen kann. Sie scheint deshalb die Methode der Wahl in der Diagnostik des Rezidivs zu sein [657]. 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 zu sein [658]. Die PET oder die PET-CT sind Methoden, die trotz des Vorteils, außerhalb der Prostata Metastasen zu diagnostizieren, nicht über eine ausreichend hohe diagnostische Genauigkeit verfügen [659].

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

7.2.2 Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
7.11	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. *Empfehlungsgrad B, LOE 3, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 95 %* **Literatur:** [660-662]	**B**

Hintergrundinformation

Zur Empfehlung 7.11

Die Symptome des Testosteron-Mangels sind im Rahmen der verschiedenen Erkrankungen des Formenkreises des Hypogonadismus wohl bekannt. Urologen kennen auch die Effekte des Testosteron-Mangels als iatrogene Erkrankung im Rahmen der Androgen-Entzugs-Therapie zur Behandlung des PCa. So wurde festgestellt, dass die im Rahmen einer Therapie mit GnRH-Agonisten erreichten Testosteron-Werte im Kastrationsbereich zu schwerer Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko [663], zu einer erhöhten Inzidenz von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen [664] und zu einer erhöhten Mortalität von Herzinfarkten [665] führt. In einer Übersichtsarbeit kommen Pinthus et al. (2006) [666] zu folgendem Schluss: „Cardiovascular disease is the most common cause of death in men with prostate carcinoma, more often than the malignancy itself". Epidemiologische Untersuchungen an Patienten mit Klinefelter-Syndrom, die ab Beginn der 3. 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 Testosteron-Mangel 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 3 publizierte Fallserien vor: Kaufman und Graydon (2004) [662] berichten über 7 hypogonadale Patienten nach kurativer radikaler Prostatektomie, bei denen es unter Testosteron-Therapie nicht zu einem Rezidiv des PCa kam. Agarwal und Oefelein (2005) [661] beschreiben 10 weitere derartige Patienten und Sarosdy (2007) [660] 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 auf Grund des Fehlens einer

Kontrollgruppe nicht die Evidenz liefern, dass eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie unschädlich sei.

Die Autoren dieser Leitlinie sehen die Notwendigkeit einer Stellungnahme zur Testosteronsubstition 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. Auf Grund 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 Hormontherapie

	Empfehlungen/Statements	**Empfehlungs-grad**
7.12	Im Rahmen drei- bis sechsmonatiger Kontrolluntersuchungen unter Hormontherapie sollten eine Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Werts eingesetzt werden. *Empfehlungsgrad B, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 90 %* **Literatur: mod. n.** [282]	**B**
7.13	Über zusätzliche Labordiagnostik (z. B. Hämoglobin-, AP-Bestimmung) sollte individuell und in Abhängigkeit von der klinischen Situation und Symptomatik entschieden werden. *Empfehlungsgrad B, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 97 %* **Literatur:** [67]	**B**
7.14	Über Bildgebung zur Verlaufskontrolle soll in Abhängigkeit von Symptomatik und möglichen therapeutischen Konsequenzen entschieden werden. Bei fehlender Symptomatik ist eine bildgebende Diagnostik nicht erforderlich. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 91 %* **Literatur:** [67]	**A**

Hintergrundinformationen

W.Alberti, C.Börgermann, M.Graefen, O.Hakenberg, F.Sedlmeyer

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 Hormontherapie (zu UAW der Hormontherapie und deren Therapie (siehe Tabelle 2 in Kapitel 6.7 „Supportiv- und Palliativtherapie“). Nebenwirkungen können so früh erkannt und therapiert werden.

Ein dreimonatiges Untersuchungs-Intervall hat sich bewährt, dieses kann individuell auch verändert werden. Für die weitere Verlaufsbeobachtung ist die Bestimmung des PSA-Nadirs von Bedeutung [67; 282].

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 eines körperlicher 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 Hormontherapie nicht immer notwendig, sondern symptomorientiert einzusetzen. In jedem Fall erforderlich ist die Kontrolle des PSA-Wertes, um das Ansprechen auf die Hormontherapie 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 Hormontherapie 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 therapeutischen Effekt [67; 667].

In der Nachsorge unter Hormontherapie sollte im Falle eines nicht zufriedenstellenden Ansprechens des PSA-Werts der Testosteronspiegel bestimmt werden, um das Erreichen eines Kastrationslevels zu überprüfen.

Im palliativen Einsatz der Systemtherapie können zusätzliche Laborparameter Aufschluss geben über:

- Anämie (Hämoglobin-Bestimmung);
- 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

8.1.1 Aufklärung und Beratung

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
8.1	Dem Patienten soll angeboten werden, seine Partnerin/seinen Partner an Aufklärungs- und Beratungsgesprächen teilhaben zu lassen. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [102; 668-671]	**A**
8.2	Im ärztlichen Gespräch soll der Patient über alle in dieser Leitlinie beschriebenen relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf sein körperliches Erscheinungsbild, sein Sexualleben (Impotenz), seine Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des männlichen Selbstverständnisses (Selbstbild) eingegangen werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [102; 668; 672-675]	**A**
8.3	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. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [102; 668; 672-675]	**A**
8.4	Der Patient soll auf die evidenzbasierten Patientenleitlinie Prostatakarzinom hingewiesen werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 97 %* **Literatur:** [102; 668; 673; 674; 676]	**A**
8.5	Der Patient soll durch ebenso qualifizierte wie allgemeinverständliche Informationen zur Therapieent-scheidung befähigt werden. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**A**

8.1.2 Psychosoziale Unterstützung

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
8.6	Standardisierte Fragebögen ermöglichen die Erfassung und Quantifizierung der Lebensqualität. Zur Erfassung der krankheitsspezifischen Probleme von Prostatkarzinom-patienten 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. *Statement, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %* **Literatur:** [102; 670; 672; 677-679]	**Statement**
8.7	Dem Patienten sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden. *Empfehlungsgrad B, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 100 %*	**B**
8.9	Der Patient soll auf die Möglichkeit hingewiesen werden, sich mit einer Selbsthilfegruppe in Verbindung zu setzen. Die Internetseite des Bundesverbandes Prostatakrebs-Selbsthilfe http://www.prostatakrebs-bps.de enthält die Adressen aller bundesdeutschen Prostata-Selbsthilfegruppen. *Empfehlungsgrad A, Expertenkonsens* *Gesamtabstimmung: 98 %* **Literatur:** [674; 680]	**A**

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 wird 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, Counceling, Support“ aus der NICE-Leitlinie [102] und der niederländischen Leitlinie [67]. 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.

8.1.3 Empfehlungen zur Aufklärung und Beratung

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 [668] und z. T. stärker unter der Diagnose leiden als die Patienten selbst [102; 671]. Partner kennen die Probleme und mögliche Verarbeitungsmechanismen der Patienten gut [669] und treiben z. T. den physischen und psychischen Problemlösungsprozess aktiver voran als die Betroffenen selbst [670]. 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 [668]. Die Informationsbedürfnisse variieren dabei sehr stark von Patient zu Patient [672; 673], 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 patienten-relevanter 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 [674].

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 [102])

Untersuchungen zeigen, dass die behandelnden Ärzte häufig die funktionellen Einschränkungen und Symptomausprägungen anders einschätzen als ihre Patienten [681]. Das individuelle Patientenfeedback ist für das Gelingen der Aufklärung entscheidend [673].

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 [676]. Zu diesen Ergebnissen kam eine Studie von Davison et al. 2003 [676], in der Patienten die Gelegenheit hatten ihr Informationsbedürfnis und ihre Präferenzen computergesteuert zu ermitteln und zum Aufklärungsgespräch mitzubringen. Untersuchungen von Fischer und Mitarbeitern (Fischer et al, 2006) deuten darauf hin, dass jüngere Patienten stärker in Entscheidungen eingebunden werden möchten und höhere Anforderungen an Aufklärung und Entscheidungsfindung stellen [682].

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 [668; 673]. Es ist daher auch wahrscheinlich, dass im Aufklärungsgespräch nicht alle für den Patienten wichtige Inhalte zur Sprache kommen. Crawford und Mitarbeiter befragten in einem größeren Survey 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 [674]. Der Verweis auf andere Informationsquellen stellt eine Möglichkeit dar, über das ärztliche Aufklärungsgespräch hinaus Informationen zu erhalten. Die evidenzbasierte Patientenleitlinie wird von Autoren der vorliegenden ärztlichen Leitlinie in Zusammenarbeit mit Patientenvertretern erstellt und orientiert sich an ihrem 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.

8.1.4 Psychosoziale Unterstützung

Zu Empfehlungen 8.5 bis 8.7

8.1.4.1 Psychosoziale Probleme

Psychosoziale Probleme sind unter Prostatakarzinompatienten häufig [677]. 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 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 [672].

PCa-Patienten neigen dazu, Beschwerden zu verschweigen oder nicht deren volles Ausmaß zu berichten [670]. 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 [679]. 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 [678].

8.1.4.2 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 [683]. 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 [683-685]. 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 [686] und das Prostatakarzinommodul PR-25 [687] 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 [688]:

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 [689] und PLC [690]. 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 Übersetzungsprocedere ist an definierte methodische Standards gebunden und folgt einem Forward-Backward-Format [691; 692].

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 deutsprachigen Raum liegen erste Erfahrungen für das Mammakarzinom vor [693]. 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 den unmittelbaren Partner/die Partnerin. 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 8.9

Neben den eigenen Erfahrungen von Patientenvertretern konnten Gray et al. (1997) [680] 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.

85-90 % der Patienten sehen Selbsthilfegruppen als wichtig für Information und emotionale Unterstützung an [674].

9. Leitlinienreport

9.1 Hintergrund und Rationale

Für die Therapie des Prostatakarzinoms liegt eine S1-Leitlinie aus dem Jahr 1997 vor und zum Thema „PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik“ eine S3-Leitlinie aus dem Jahr 2002. Somit fehlt eine umfassende aktuelle Leitlinie zur Prävention, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms für Deutschland. Dies war die Rationale zur Erstellung einer interdisziplinären Leitlinie zu den verschiedenen Stadien es Prostatakarzinoms. Dabei war der Anspruch, diese Leitlinie sowohl evidenzbasiert als auch durch einen formalen Konsensprozess mit breiter Akzeptanz möglichst transparent zu erstellen. Deshalb wurde die Leitlinie nach der Stufe 3 (S3) der Leitlinienklassifikation der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gestaltet.

9.2 Beteiligte Organisationen

9.2.1 Aufgabenverteilung innerhalb des Projektes , Liste der beteiligten Organisationen

Die federführende Fachgesellschaft bei der Erstellung der S3-Leitlinie war die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Die DGU hat eine interdisziplinäre Steuergruppe eingesetzt (Vorsitzender Prof. Dr. M. Wirth, Stellvertreter Prof. Dr. L Weißbach). Neben der DGU sind folgende Organisationen in der Steuergruppe vertreten: der Berufsverband der deutschen Urologen (BDU), die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), der Berufsverband der deutschen Strahlentherapeuten (BVDST) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatoonkologie (DGHO). Die Steuergruppe definierte die zu bearbeitenden Themenkomplexe und formulierte Schlüsselfragen, die dem Gremium der Leitlinien-Autoren zur formalen Abstimmung vorgelegt wurden. Darüber hinaus gab die Steuergruppe Vorgaben zur zeitlichen Planung des Leitlinienprojektes und zur Zusammensetzung der Autorengruppen.

Die Leitlinie wurde in Kooperation mit dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) erstellt. Das ÄZQ nahm folgende Aufgaben wahr:

- Organisation und Koordination der Steuergruppentreffen und der 2.- bis 5. Konsensuskonferenz sowie Abstimmungen innerhalb der Autorengruppen.
- Methodische Betreuung der Leitlinie durch:
  - Systematische Evidenzrecherchen und Evidenzbewertungen,
  - Telefonkonferenzen mit den Autorengruppen der Leitlinienkapitel zur Diskussion der aufbereiteten Evidenz,
  - Schulungen zu Methoden der evidenzbasierten Medizin,
  - Moderation von Themengruppen bei den Konsensuskonferenzen.

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) nahm methodisch beratend bei der ersten Konsensuskonferenz teil. Darüber hinaus wurden jeweils eine Themengruppe sowie sämtliche

Plenumssitzungen zur Gesamtabstimmung der erarbeiteten Empfehlungen durch die AWMF moderiert.

Die Erstellung der Statements und Empfehlungen sowie der Hintergrundinformationen erfolgte durch die in Autorengruppen organisierten Experten (siehe Anhang 2). Der organisatorische Zusammenhalt der Autorengruppe wurde durch den jeweiligen Sprecher gewährleistet. Die durch die Autorengruppe erarbeiteten Kapitelvorschläge wurden während der Konsensuskonferenzen von themenbezogenen, interdisziplinär zusammengesetzten Gruppen (jeweils drei Gruppen pro Konferenz) in einem strukturierten Konsensusverfahren diskutiert und modifiziert. Die endgültige Verabschiedung der Empfehlungen erfolgte durch die gesamte Leitliniengruppe unter Einhaltung eines formalen Konsensusverfahrens.

Folgende Fachgesellschaften und Verbände waren einbezogen:

- 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).

Die Namensliste der von den Fachgesellschaften benannten Vertreter findet sich im Anhang 3. Einen Überblick über die Organisationsstruktur des Leitlinienprojektes enthält die Anlage 1 in Form eines Organigramms.

Die Erarbeitung der Empfehlungen und Statements der Leitlinie erfolgte wie beschrieben anhand von konsentierten Schlüsselfragen. Alle 42 Schlüsselfragen und die Zusammensetzung der zugehörigen Autorengruppen sind den Anlagen 2 und 3 zu entnehmen.

9.2.2 Zusammensetzung der Steuergruppe und der Autorengruppen

Die Steuergruppe setzt sich aus folgenden Mitgliedern zusammen:

Leitung

- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth, Dresden
- Prof. Dr. med. Lothar Weißbach, Fürth

Mitglieder

- Prof. Dr. med. R. Ackermann, Düsseldorf (DGU)
- Prof. Dr. med. W. Alberti, Hamburg (DEGRO)
- Dr. med. C. Albrecht, Nürnberg (DEGRO/BVDST)
- Dr. med. B. Göckel-Beining, Horn – Bad Meinberg (BDU)
- Prof. Dr. med. W. Hinkelbein, Berlin (DEGRO)
- Prof. Dr. med. M.Miller, Berlin (DGU)
- Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Rübben, Essen (DGU)
- Prof. Dr. med. T. Wiegel, Ulm (DEGRO)

- Prof. Dr. med. J. Wolff, Bad Mergentheim (DGU)
- Prof. Dr. med. B. Wörmann, Braunschweig (DGHO)
- Sekretär: PD Dr. med. M. Fröhner, Dresden (DGU)

Die Zusammensetzung der interdisziplinären Autorengruppen ist dem Anhang 2 zu entnehmen, Titel und Funktion der Autoren ist Bestandteil von Anhang 3.

9.2.3 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von drei Patientenvertretern erstellt. Herr Enders, Herr Fiebrandt und Herr Zacharias wurden vom Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS) benannt. Die Patientenvertreter waren in die Erstellung von Kapiteln der Leitlinie eingebunden und nahmen an den Konsenuskonferenzen teil.

9.3 Urheberrechte und Umgang mit Interessenkonflikten

Mitglieder von Expertenkreisen im Projekt S3-Leitlinie Prostatakarzinom sollen im Rahmen dieser Tätigkeit mögliche **Interessenkonflikte** darlegen. Die Experten handeln mit der Darlegung möglicher Interessenkonflikte selbstverantwortlich. Die Darlegung der Interessenkonflikte kann auf den Internetseiten der DGU (www.urologen-portal.de) online ab Vorliegen der Finalversion eingesehen werden. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenkonflikte darstellen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärung zu Interessenkonflikten wurde an alle beteiligten Autoren verschickt. Ein Musterformular ist im Anhang 4 enthalten.

Zur Wahrung des Urheberrechts wurde folgende **Copyright**-Regelung getroffen:

Die Urheberrechte für alle veröffentlichten Texte liegen bei den Autoren, die Verwertungsrechte bei den angegebenen Fachgesellschaften, Autoren oder Autorengruppen (natürliche oder juristische Personen). Mit der Einreichung der Leitlinien durch die Autoren bzw. Fachgesellschaften bei der AWMF wird dieser automatisch das Recht eingeräumt, die Texte im elektronischen Medium World Wide Web des Internet zu präsentieren. Das Leitlinien-Informationssystem der AWMF selbst ist als Datenbankwerk gemäß § 4 UrhG gesondert geschützt. Die vorliegenden Texte dürfen ausschließlich für den persönlichen Gebrauch (gemäß § 53 UrhG) in einer EDV-Anlage gespeichert und (in inhaltlich unveränderter Form) ausgedruckt werden. Jede darüber hinausgehende, insbesondere kommerzielle, Verwertung bedarf der schriftlichen Zustimmung der angegebenen Urheber und/oder Inhaber von Verwertungsrechten. Die Erklärung zu Nutzungsrechten und Herausgeberschaft wurde an alle beteiligten Autoren verschickt.

9.4 Methodik der Evidenzbasierung

9.4.1 Entwicklung der Schlüsselfragen

Die Grundstruktur der Leitlinie basiert auf der Einteilung in Hauptkomplexe, die mit den folgenden Kapiteln der vorliegenden Leitlinie korrespondieren:

Kapitel 2: **Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung**

Kapitel 3: **Früherkennung, Screening und Biopsie**

Kapitel 4: **Diagnostik und Stadieneinteilung**

Kapitel 5: **Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms**

Kapitel 6: **Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms**

Kapitel 7+8: **Rehabilitation und Nachsorge, Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität**

Zur Bearbeitung der verschiedenen Aspekte dieser Hauptkomplexe formulierte das Leitliniengremium zu Beginn des Erstellungsprozesses Schlüsselfragen. Die aufgestellten Schlüsselfragen wurden in einem formalisierten Konsensusverfahren durch die gesamte Leitliniengruppe gebilligt. An den konsentierten Schlüsselfragen orientierte sich die Literaturrecherche und spätere Formulierung von Empfehlungen und Statements. Die Schlüsselfragen sind Anhang 2 zu entnehmen.

9.4.2 Systematische Literaturrecherche

9.4.2.1 Recherche nach aggregierter Evidenz

Die Evidenzbasis für die zu erstellende S3-Leitlinie wurde durch die folgenden systematischen Recherchen vom ÄZQ festgelegt.

1. Recherche evidenzbasierter Leitlinien

Die Suche nach Leitlinien erfolgte im August 2006 über die Datenbank des Guidelines International Network (G-I-N), den Guideline Finder des britischen National Health Service, sowie die Pubmed-Suchoberfläche der National Library of Medicine. Leitlinien in anderen Sprachen als deutsch oder englisch wurden nur im Falle Frankreichs und der Niederlande zugelassen, da hier eine orientierende Lektüre möglich war und teilweise auch englische Übersetzungen oder Zusammenfassungen vorhanden sind. Der Recherchezeitraum wurde primär für Publikationen ab 2002 festgelegt. Eine Aktualisierung der Recherche erfolgte im Juni 2008. Die EAU-Leitlinie 2009 wurde zusätzlich berücksichtigt.

Zusätzlich wurden gezielt die Webseiten folgender Organisationen gesichtet:

- Frankreich (ANAES),
- Niederlande (NEDERLANDS HUISARTSEN GENOOTSCHAP),
- England (NICE)
- Irland (Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI)
- Europa (EAU – European Association of Urology)
- USA (NCCN – National Comprehensive Cancer Network),

- Kanada (Cancer Care Ontario)
- Australien (National Health and Medical Research Council),
- Neuseeland (New Zealand Guidelines Group)

Leitlinien wurden nach ihrer angegebenen Evidenzbasierung und im Falle der EAU-Leitlinie auch nach ihrer internationalen Bedeutung ausgewählt.

Folgende Leitlinien wurden in der Folge als Quell-Leitlinien herangezogen:

- 'Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update' (2007) der AUA (American Urological Association) [117]
- Clinical practice guidelines: evidence based information and recommendations for the management of localized prostate cancer (2002) der Australian National Networking Party on Management of localised prostate cancer [279]
- 'Guidelines on Prostate Cancer' (2007+2009) der EAU (European Urological Association) [66; 282]
- 'Prostate Cancer. Nationwide-Guideline' (2007) der DUA (Dutch Urological Asssociation) [67]
- ‚Prostate Cancer. Diagnosis and Treatment' (2008) des NICE (National Institut of Clinical Excellence) [102]

Die Schlüsselempfehlungen der genannten Leitlinien wurden jeweils den Evidenztabellen vorangestellt.

2. Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Health Technology Asssessment (HTA)- Berichten

Die systematische Recherche erfolgte in:

- den Datenbanken der Cochrane Library;
- Pubmed (unter Verwendung eines Suchfilters für systematisch recherchierte aggregierte Evidenz)

Vorliegende systematische Übersichtarbeiten/Metaanalysen/HTA-Berichte wurden in den Evidenztabellen gesondert ausgewiesen und den extrahierten Einzelpublikationen vorangestellt.

3. Systematische Recherche nach Einzelpublikationen (bevorzugt RCT's)

Aufbauend auf den Ergebnissen der identifizierten aggregierten Evidenzquellen wurden systematische themenbezogene Recherchen nach Einzel-Studien in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Pubmed (inklusive Daten der ehem. Cancerlit-Datenbank und "In-process-Citations"); Sprache Deutsch oder Englisch, Erscheinungsjahr ab 2002 bzw. bei Themen ohne gute aufbereitete Evidenz auch ab 2000. Wichtige, in aufbereiteter Evidenz zitierte Studien wurden zusätzlich dann im Original eingesehen, wenn sie nach 1990 publiziert worden waren und dies für die Bewertung der aufbereiteten Quelle (Leitlinie, Review, HTA) hilfreich oder notwendig war.
- Cochrane Clinical Trials Database (thematische Suche nach "Prostatakarzinom"; keine Einschränkungen während der Recherche) und manuelle Sichtung und Zuordnung zu einzelnen Themenblöcken.

Das Ergebnis der Literatursuche wurde zentral beim ÄZQ erfasst und in eine Online-Datenbank eingespeist.

Die Ergebnislisten wurden an die Fach-Experten verschickt und per Internet zugänglich gemacht. Von den ÄZQ-Methodikern wurde ggf. unter Einbeziehung der Fach-Experten methodisch hochwertige Literatur identifiziert, die vom ÄZQ nach EbM-Kriterien bewertet und den Experten als Grundlage für die Formulierung von Empfehlungen zur Verfügung gestellt wurde.

Die spezifischen Suchstrategien erfolgten themenbezogen und wurden zusammen mit dem Recherchezeitraum den jeweiligen Evidenztabellen vorangestellt oder werden während der Konsultationszeit eingearbeitet. Die Trefferzahl vor Titel/Abstract Sichtung ist angegegen oder kann auf Anfrage beim ÄZQ eingesehen werden.

9.4.2.2 Globale Suchstrategien

Im Folgenden sind themen-übergreifende Suchstrategien aufgeführt.

a) methodische Filter

1. **Strategie zur Identifikation systematischer Reviews und Metanalysen:**
   ((Prostat*[ti] AND ((Prostate Cancer[mh] OR prostatic neoplasms[majr]) AND (cancer*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR growth[tiab] OR malign*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR carcino*[tiab] OR adenocarcino*[tiab]))) NOT benign*[ti] NOT prostatitis[ti])
   AND ("review"[pt] OR "review"[ti] OR "review academic" OR "systematic review" OR "Meta-Analysis"[mh] OR "Meta-Analysis"[pt] OR "meta analysis" OR metaanaly*))
   OR systematic[sb]
2. **Strategie zur Identifikation randomisiert-kontrollierter Studien:**
   (Prostat*[ti] AND ((Prostate Cancer[mh] OR prostatic neoplasms[majr]) AND (cancer*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR growth[tiab] OR malign*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR carcino*[tiab] OR adenocarcino*[tiab]))) NOT benign*[ti] NOT prostatitis[ti])
   AND ((clinical[tiab] AND trial[tiab]) OR ("clinical trials"[mh] OR random*[tiab] OR "random allocation"[mh] OR quantitativ*[tiab] OR quality[tiab] OR qualitativ*[tiab] OR systematic*[tiab] OR stringent[tiab] OR strict[tiab] OR rigorous[tiab] OR controlled[tiab] OR placebo[ti] OR (double[ti] AND blind*[ti])))

b) Übergreifende Suchstrategie zur Identifizierung des Prostatakarzinoms

Die Suchstrategie zu den Themenbereichen und Schlüsselthemen wurde modular aufgestellt. Die Strategien enthielten einen Themenblock "Prostatakarzinom" (PCa), weitere Strategie-Module wurden je nach Fragestellung kombiniert. Die Ergebnisqualität wurde nach jedem Suchprozess durch Vergleich mit Literaturlisten aus Schlüsselpublikationen sowie durch Bildung von Differenzmengen mit und ohne Anwendung der Filter für die Studienqualität geprüft. Bei nicht ausreichend sensitiver Suche wurden die benutzten Filter für die Studienqualität (siehe 9.4.2.2 a) entfernt und die Suchen erneut durchgeführt.

3. **Strategie-Block "Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom":**
   (Prostat*[ti] AND ((Prostate Cancer[mh] OR prostatic neoplasms[majr]) AND (cancer*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR growth[tiab] OR malign*[tiab] OR tumor[tiab]

OR tumour[tiab] OR carcino*[tiab] OR adenocarcino*[tiab]))) NOT benign*[ti] NOT prostatitis[ti]

Das Modul wurde bezüglich des gesuchten Stadiums des Prostatakarzinoms angepasst oder, falls nicht erforderlich, in der vorliegenden, übergreifenden Form verwendet.

9.4.2.3 Spezifische Suchstrategien für Schlüsselfragen

Die spezifischen Suchstrategien finden Sie themenbezogen unter Angabe des Such-Datums den jeweiligen Evidenztabellen vorangestellt.

9.4.3 Bewertung der Evidenz

Die vollständigen Ergebnisse der systematischen Recherchen wurden den Experten als Listen mit bibliographischen Angaben und Abstracts online über die Internet-Plattform zur Verfügung gestellt.

9.4.3.1 Zielgruppe

Für die Themen Risikofaktoren, Prävention und Ernährung war die Zielgruppe auf Männer beschränkt. Abhängig von den weiteren Schlüsselfragen war die Zielgruppe Männer, die an einem lokal begrenzten, lokal fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinom leiden.

9.4.3.2 Eingeschlossene Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung Nutzen und Schaden der einzelnen Verfahren sind grundsätzlich randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Mortalität geeignet. Nur in solchen Studien kann gezeigt werden, ob ein relevanter klinischer Nutzen erreicht werden kann oder wie die Effektivität dieser Verfahren im Vergleich zu anderen ist. Deshalb erfolgte im ersten Schritt grundsätzlich eine Suche nach randomisiert-kontrollierten Studien oder Quellen aggregierter Evidenz (HTA-Berichte, systematische-Reviews und Metaanalysen) in denen entsprechende randomisierte prospektive Studien selektiert und gewichtet vorliegen. Wenn orientierende Vorrecherchen ergaben, dass bei den einzelnen diagnostischen oder therapeutischen Verfahren keine oder nur wenige randomisiert-kontrollierte Studien zu der fokussierten Fragestellung vorlagen, wurde im nächsten Schritt nach prospektiven Kohortenstudien gesucht. Auch retrospektive Kohortenstudien wurden in die Auswertung bei schwacher oder Fehlen von prospektiver Evidenz miteinbezogen. Im Weiteren wurden auch Fallserien eingeschlossen, vorzugsweise bei Anwendung einer klinisch und methodische sinnvollen Stratifizierung und multivariaten Analyse.

9.4.3.3 Rechercheablauf

Die in den Recherchen identifizierte Literatur wurde durch die ÄZQ-Methodiker einem Titel- und Abstract-Screening unterzogen. Die ausgewählten Abstracts wurden im Volltext bestellt und nach erneuter Sichtung und Kommentierung durch Methodiker ggf. unter inhaltlicher Beteiligung der Fachexperten eingeschlossen, wenn die Volltexte als relevant und methodisch geeignet bewertet wurden.

Die formal-methodische Bewertung der Evidenz erfolgte nach den Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Die eingeschlossenen Studien wurden als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen mit den Experten der Arbeitsgruppen besprochen. In einer folgenden Gegenprüfung wurden die Aussagen der Arbeitsgruppen mit den Inhalten der Studien und der gesamten Evidenzlage von den Methodikern (ÄZQ) abgeglichen und Optimierungsvorschläge für die Konsenuskonferenz erarbeitet.

9.4.4 Erstellung von Kapiteln für die keine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur erfolgte

Aus Gründen einer effizienten Ressourcenallokation wurden folgende Kapitel auf Basis von Leitlinien, Konsensuspapieren und ergänzenden Literaturangaben der jeweiligen Autoren erstellt:

4.2 Pathomorphologische Diagnostik;

5.1 Therapieplanung und Aufklärung;

6.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs;

6.7 Supportiv- und Palliativtherapie;

7.2.1 Nachsorge nach lokaler, kurativ intendierter Therapie;

7.2.3 Follow-up unter Hormontherapie.

9.5 Konsensuskonferenzen

Die Verabschiedung und Graduierung von Empfehlungen erfolgte im Rahmen von Konsensuskonferenzen unter Verwendung formaler Konsensusverfahren. Es erfolgte jeweils eine Einführung zum Stand der Leitlinienbearbeitung durch einen Methodiker des ÄZQ und die Teilnehmer wurden in die Technik der strukturierten Konsensusfindung durch die Moderatorin (AWMF) eingewiesen.

Die Konsensuskonferenzen waren gegliedert in themenbezogene Gruppenarbeit und eine nachfolgende Plenumssitzung.

a) themenbezogene Gruppenarbeit

Jeweils drei Arbeitsgruppen mit je etwa 15-20 Mitgliedern arbeiteten zunächst parallel themenbezogen. In den Gruppen wurden die von den Autoren erarbeiteten Empfehlungen und Statements nach den Regeln des nominalen Gruppenprozesses diskutiert, gegebenenfalls modifiziert und (vor-)abgestimmt. Die (vor-) abgestimmten Empfehlungen dienten als Vorlage für die Plenumsabstimmung.

Die Sitzungen der Arbeitsgruppen wurden von Frau PD Dr. Kopp (AWMF), Frau Dr. Monika Nothacker (ÄZQ), Herrn Prof. Dr. Dr. Ollenschläger (ÄZQ) und Frau Dr. Weinbrenner (ÄZQ) moderiert.

Folgender Ablauf wurde befolgt (gemäß Leitlinienmanual von AWMF und ÄZQ [694]):

- Stille Generierung von Änderungsvorschlägen;
- Registrierung der Ideen im Einzel- Umlaufverfahren;
- Reihendiskussion;
- Vorabstimmung;
- Debattieren und Diskutieren;
- Endgültige (Vor-)Abstimmung.

Wurde im Rahmen der Abstimmung in den Arbeitgruppen kein Konsens erreicht, konnte in der Plenumsrunde auch ein fortbestehender Dissens dargestellt werden.

b) Plenumssitzung mit endgültiger Verabschiedung der Empfehlungen

Im zweiten Teil wurden die zuvor in den Arbeitsgruppen abgestimmten Empfehlungsvorschläge dem gesamten Expertengremium vorgestellt. Die definitive Abstimmung erfolgte im Plenum in Form einer strukturierten Konsensuskonferenz in Anlehnung an die vom amerikanischen National Institut of Health entwickelte Methode [695]

- Vorstellung der Empfehlungsvorschläge vor dem Plenum;
- Gelegenheit zu Rückfragen, zur Klärung der Evidenzgrundlage durch das Plenum;
- Vorabstimmung über die Empfehlungen und ihre Graduierung;
- bei fehlendem Konsens Diskussion;
- endgültige Abstimmung.

Für das Abstimmungsverfahren wurde ein TED-System eingesetzt um die Voten der einzelnen Teilnehmer zu schützen (Anonymisierung).

c) Vergabe des Empfehlungsgrads

Die verwendete Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen wurde entsprechend dem Vorgehen bei Nationalen VersorungsLeitlinien [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2008] gewählt.

Tabelle 4: Empfehlungsgraduierung

Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad
‚soll'	Starke Empfehlung	A
‚sollte'	Empfehlung	B
‚kann'	offen	0

In der Regel ist der Evidenzgrad für den Empfehlungsgrad bestimmend. Aufgrund der modifizierender Einflussfaktoren

- klinische Relevanz,
- ethische Aspekte, Patientenpräferenzen,
- Konsistenz und Effektstärke der Studien,
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe,
- Umsetzbarkeit in den Versorgungsalltag

kann es jedoch zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad kommen (siehe Anhang 5). Die Gründe für die Vergabe von Evidenzgraden wurden protokolliert. Protokolle der Konsensuskonferenzen sind auf Anfrage im ÄZQ einsehbar.

d) Definition des Konsens

Gemäß dem Regelwerk der AWMF wird die Konsensusstärke wie folgt definiert:

Tabelle 5: Konsensusstärke gemäß der AWMF

Starker Konsens	> 95 % der Teilnehmer
Konsens	> 75 %-95 %
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 %
Kein Konsens	< 50 % der Teilnehmer

9.6 Zeitlicher Ablauf des Projektes

9.6.1 Vorbereitungsphase

Im Oktober 2004 nahm das Steering-Komitee der Leitlinie „Prostatakarzinom“ der DGU Kontakt zum ÄZQ auf, um sich über methodische Fragen zur Leitlinienentwicklung zu informieren. Im November 2004 fand im ÄZQ ein Leitlinien-Workshop zu diesem Thema statt, auf dem mitgeteilt wurde, dass die DGU eine umfassende Leitlinie nach den Prinzipien der Evidenzbasierten Medizin und mittels formaler Konsensusfindung entwickeln möchte (entsprechend der Stufe S3 der AWMF Klassifikation).

Am 31.10.2005 richtete die Leitliniengruppe Prostatakarzinom unter Beteiligung der AWMF (PD Dr. Kopp) und der Deutschen Krebsgesellschaft (Prof. Dr. Garbe) in Düsseldorf ein erstes Treffen der Leitliniengruppe aus. Am Ende der Konferenz signalisierte das Steering-Komitee Interesse an einer Zusammenarbeit mit dem ÄZQ. Auf dieser Grundlage wurde die Arbeit zum Themenbereich "Lokal begrenztes Prostatakarzinom" im Mai 2006 aufgenommen.

Auf einem vom ÄZQ veranstalten Workshop im Juli 2006 wurden urologische Fachärzte als Experten der DGU in die praktische Methodik der Leitlinienerstellung für das geplante Projekt eingeführt und insbesondere die Sichtung der Ergebnisse einer systematischen Literatur-Recherche an einem praktischen Beispiel (radikale Prostatektomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom) durchgeführt.

Ab November 2006 wurde dem ÄZQ neben der Evidenzbewertung auch die Projektkoordination durch die DGU übertragen. Am 10. April 2007 wurden bei einem gemeinsamen Workshop hierfür die Arbeitsgruppenmitglieder den Schlüsselthemen (insgesamt 31 Schlüsselfragen) neu zugeordnet und die Kooperation begonnen.

Im Folgenden wurden seitens des ÄZQ die systematischen Recherchen für die Schlüsselthemen innerhalb des Oberthemas "Lokal begrenztes Prostatakarzinom" durchgeführt und mit den Fachexperten abgestimmt (siehe Kapitel 5.3 „Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms“).

9.6.2 Termine und Themen der Konsensuskonferenzen

Insgesamt fanden 6 Konsensuskonferenzen in der Zeit von Okotaber 2005-Juni 2008 statt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Termine der Konsensuskonferenzen und die jeweils bearbeiteten Themen.

Tabelle 6: Termine und Themen der Konsenuskonferenzen

Datum der Konferenz	Abgeschlossene Themen der Konferenz
31.10.2005	• Initiierungstreffen der gesamten Leitliniengruppe und der AWMF, Besprechung der methodischen Vorgehensweise.
20.09.2007	• Stellenwert des Watchful Waiting/Active Surveillance beim lokal begrenzten PCa • Stellenwert der primären Hormontherapie beim lokal begrenzten PCa • Stellenwert anderer Verfahren zur Primärtherapie des lokal begrenzten PCa
2./3.04.2008	• Stellenwert der radikalen Prostatektomie bei lokal begrenztem PCa • Stellenwert der Lympha-denektomie bei lokal begrenztem PCa • Stellenwert der adjuvanten/ neoadjuvanten Therapie bei lokal begrenztem PCa • Stellenwert der Perkutanen Strahlentherapie bei lokal begrenztem PCa • Stellenwert der LDR-Brachy-therapie bei lokal begrenztem PCa • Therapie der Harnstauung bei kastrationsresistentem PCa • Testosteronsubstitution im Zusammenhang mit dem PCa
28.8.2008	• Früherkennung und Biopsie • Diagnostik und Stadieneinteilung • Therapieplanung des nicht-metastasierten PCa • Watchful Waiting und primäre Hormontherapie • Radikale Prostatektomie beim lokal fortgeschrittenen PCa • Stellenwert der HDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen PCa
23.1.2009	• Perkutane Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen PCa • Lymphadenektomie beim lokal fortgeschrittenen PCa • (neo-) adjuvante Hormontherapie beim lokal fortgeschrittenen PCa • Andere lokale Verfahren (Kryo, HIFU, Hyperth.) beim lokal fortgeschrittenen PCa • Hormontherapie beim metastasierten PCa • Therapie des kastrationsresistentend PCa • Rehabilitation nach kurativer Therapie • Lebensqualität und psychosoziale Aspekte
4./5.6.2009	• Pathomorphologische Diagnostik • adjuvante Strahlentherapie des nicht metastasierten PCa • Behandlung des lymphknotenpositiven PCa • Supportiv- und Palliativtherapie • Nachsorge/Verlaufskontrolle: Wann und wie? • Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs/Bildgebung im Verlauf des metastasierten PCa • Behandlung des PSA-Rezidivs nach RPE und des PSA-Progresses nach Strahlentherapie • Therapie von Knochenmetastasen

9.7 Verbreitung und Umsetzung (Implementierungsstrategie)

Folgende Implementierungsvorhaben sind geplant

- Publikation der Leitlinie auf den Internetplattformen von DGU, ggf. weiteren beteiligten Fachgesellschaften, AWMF, ÄZQ;
- Dissemination der Patientenleitlinie im Herbst 2009;
- Pressekonferenz zur Leitlinie anlässlich des DGU-Kongresses im September 2009;

- Sonderausgabe des „Urologe A“ zur Leitlinie Anfang 2010;
- Publikation der Leitlinie auch in Fachzeitschriften und Bekanntgaben der beteiligten nichturologischen Fachgesellschaften (DEGRO, DGHO, DGP);
- Publikation als Schwerpunktthema im Deutschen Ärzteblatt, ggf. Fortbildungsmodul;
- Bundesweite Fortbildungsveranstaltungen mit Präsentation des Druckausgabe der Leitlinie („Roadshow“), ggf. gemeinsame fortbildungszertifizierte „Roadshow“ von Berufsverbänden der Urologen und Strahlentherapeuten;
- Einarbeitung der Leitlinieninhalte in zertifizierte Fortbildungsprogramme der Berufsverbände;
- Einarbeitung der Leitlinieninhalte in Qualitätszirkeltutoren-Training von BÄK und KBV.

10. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
A-bRFS	Biochemical Relapse Free Survival
AD	Androgendeprivation
ANA	Anastrazol
AP	Anteroposterior
AS	Active Surveillance Aktive Überwachung)
AS	Androgen Suppression
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BAP	Bone Alkaline Phosphatase
BAT	B-Mode Ultrasound Acquisition and Targeting System
BCF	Biochemical or Clinical Failure
BCR	Biochemisches Rezidiv
bDFS	Biochemical Disease Free Survival
BF	Biochemical Failure
BFFS	Biochemical Failure Free Survival
BMD	Bone Mineral Density
BMV	Bundesmantelverträge
bNED	Biochemically No Evidence of Disease = PSA Relapse Free Survival = Freedom from PSA Failure
bPFS	Biochemical Progression Free Survival = PSA failure-free rate (Biochemisch Progressionsfreien Überlebens)
BR	Biochemical Response
BRC	Biochemical Relapse
bRFS	Biochemical Relapse Free Survival
BRT	Brachytherapie
BSI	Bone Scan Index
BT	Brachytherapie
CAB	Complete Androgen Blockade (Androgenblockade)
CaPSURE	Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor Trials
CAS	Continous Androgen Suppression
CCI	Charlston Comorbidity Index

CCO	Cancer Care Ontario
CF	Clinical Failure
CI	Confidence Intervall
COMB	Combined Seeds and External Beam Radiotherapy
CPDR	Center for Prostate Disease Research
cPFS	Clinical Progression Free Survival
CRT	Conformal Radiotherapy
csPFS	Cause Specific Progression Free Survival
CSS	Cancer Specific Survival, Cause Specific Survival (Prostatakarzinomspezifischen Überlebens)
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
DES	Diethylstilbestrol
DFS	Disease Free Survival
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DHEAS	Dihydroepiandrosteronsulfat
DM	Distant Metastases
DMFS	Distant Metastases Free Survival
DMFS	Distant Metastases Free Survival
DP	Disease Progression
DP	Distant Progression
DRE	Digital Rektale Untersuchung
DRR	Digital Reconstruction Radiograph
DRU	Digital Rektale Untersuchung
DSM	Disease Specific Mortality
DSS	Disease Specific Survival
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EBRT	External Beam Radiotherapy = Perkutane Strahlentherapie
ED	Erectile Dysfunktion
EKG	Elektrokardiogramm
eLND	Extended Lymphnode Dissection
EMP	Estramustinphosphat
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ePLND	Extended Pelvic Lymph Node Dissection
EPO	Erythropoietin
EZH2	Anti-Enhancer of Zeste

FBP	Freedom from Biochemical Progression
FDM	Freedom from Distant Metastases
FFBF	Freedom from Biochemical Failure
FFF	Freedom from Failure (Clinical or Biochemical)
FFM	Fatt Free Mass
FFS	Failure Free Survival
FT	Free Testosterone = Freies Testosteron
FTI	FT-Index
GCP	Good Clinical Practice
GI	Gastrointestinal
GI-Toxizität	Gastrointestinale Toxizität
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Gl. Score	Gleason-Score
GS	Gleason-Score
GU	Genito-urologisch
GU-Toxizität	Urogenitale Toxizität
Gy	Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis
H-bRFS	bRFS nach Houston-Klassifikation (= „nadir + 2 ng/ml-Definition“)
HDR	High-Dose-Rate
HFS	Hormone Free Survival (Time to Initiation of Hormone Therapy or Death Due To Any Cause)
HG-PIN	High-Grade-PIN (Hochgradige prostatische intraepitheliale Neoplasie)
HIFU	Hochintensive Fokussierte Ultraschall
HR	Hazard Ratio
HRPC	Hormone Resistant Prostate Cancer
HT	Hormontherapie
HWI	Harnweginfektion
IAS	Intermittent Androgen Suppression
ICI	Intrakavernöse Injektionen
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGeL	Individuelle Gesundheits-Leistungen
IGF	Insulin-like Growth Factors (deutsch Insulinähnliche Wachstumsfaktoren)
IMRT	High-Dose Intensity Modulated Radiotherapy (intensitätsmodulierter Technik)

IPE	Isocentre Positioning Errors
IPSS	Prostata Symptom Score
KI	Konfidenzintervall
KM	Komorbidität
LC	Local Control
LDR	Low-Dose-Rate
LE	Lungenembolie
LF	Local Failure
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LH-RHa	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon Analoga
LK	Lymphknoten
LK-	Negative® Lymphknoten, nodalnegativ
LK+	Befallene® Lymphknoten, nodalpositiv
LL	Leitlinie
LND	Lymphnode dissektion
LoE	Level of Evidence
LP	Local Progression
LPFS	Local Progression Free Survival
LPZ	Lateral Peripheral Zone = Zonen 1 und 5 im 5-Regionen-Modell von Eskew
MAB	Maximal Androgen Blockade
MBq	Megabecquerel
Med.	Median
MFS	Metastasis Free Survival
MLiPZ	Mid-Line Peripheral Zone = Zone 3 im 5-Regionen-Modell von Eskew
MP	Kombination aus Mitoxantron und Prednisolon
MPA	Methylprogesteronacetat
MPZ	Mid-Lobar Periphal Zone = Zonen 2 und 4 im 5-Regionen-Modell von Eskew
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MTA	Medizinisch-technischer Assistent
MTX	Methotrexat
MVA	Multivariate Analyse
N-bRFS	Biochemical Relapse Free Survival nach der „nadir +2 ng/ml“-Definition
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NIH-Typ	Chronic Bacterial Prostatitis
NNT	Number Needed to Treat
NPW	Negativer Prädiktiver Wert
NSAA	Non Steroidal Anti Androgen
NT	No Treatment
NW	Nebenwirkungen
OM	Overall Mortality
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PCa	Prostatakarzinom
PCSM	Prostate Cancer Specific Mortality
PCSS	Prostate Cancer Specific Survival
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression Free Survival
PFÜ	Progressionsfreies Überleben
PI	Permanent Seed Implantation
PIN	Prostatische Intraepitheliale Neoplasie
PM	Prostate Motion
PNI	Perineural Invasion
PNLD	Pelvic Lymphe Noder Dissection (Pelvine Lymphadenektomie)
PPW	Positiven Prädiktiven Wert
PRR	PSA-Relapse Rate
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSA-FFR	PSA Freedom from Recurrence
PTV	Planning Target Volume
QA	Quality Assurance
QOL	Quality Of Life
R	Tumorgewebe im Absetzungsrand
RCT	Randomized Controlled Trial
RFS	Relapse Free Survival
RP	Radikale Prostatektomie
RPE	Radikale Prostatektomie
RR	Relatives Risiko
RS	Relative Survival = OS% im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung
RT	Strahlentherapie, Radiotherapie

RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAA	Steroidal Anti Androgen
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SLN	Sentinel Node (Wächterlymphknoten)
SND	Sentinel Node Dissection
SPECT-CT	Schichtaufnahmen
SR	Subjective Response
SRT	Salvagestrahlentherapie
SV	Seminal Vesicles
SVI	Seminal Vesicle Invasion
T1-T4	Tumorkategorie 1-Tumorkategorie 4
Tam	Tamoxifen
TPE	Total Positioning Error
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TT	Total Testosterone
TTD	Time To Death
TTDDP	Time To Distant Disease Progression
TTF	Time To Treatment Failure
TTP	Time To Progression
TTPSA	Time To PSA Progression
TTR	Time To Recurrence
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TVT	Tiefe Venenthrombose
TZ	Transition Zone = Zone 3 im 5-Regionen-Modell von Eskew
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
UTI	Urinary Tract Infections
V. a.	Verdacht auf
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urology Research Group
WW	Watchful Waiting
Z. n.	Zustand nach

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Algorithmus I: Diagnose und Staging	45
Abbildung 2:	Morbidität und Mortalität nach radikaler Prostatektomie	55
Abbildung 3:	Algorithmus II – Diagnose und Staging	104

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben bei Prostatakarzinom unter Watchful Waiting	51
Tabelle 2:	Typische und häufige Nebenwirkungen von Hormontherapien und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen	143
Tabelle 3:	Prophylaxe und Behandlung häufiger Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom	144
Tabelle 4:	Empfehlungsgraduierung	177
Tabelle 5:	Konsensusstärke gemäß der AWMF	178
Tabelle 6:	Termine und Themen der Konsenuskonferenzen	179

13. Anhang

Anhang 1: Evidenztabellen

Übersicht der Evidenztabellen zu den Kapiteln

2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung 189
3. Früherkennung und Biopsie 219
4. Diagnostik und Stadieneinteilung 242
5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms 249
6. Diagnostik und Therapie des metastasierten oder rezidivierten Prostatakarzinoms 436
7. Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität 517
8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität..... 530

2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung

2.1 Epidemiologie

Keine Tabellen.

2.2 Risikofaktoren

Recherchezeitraum: 1.1.2000-18.10.2007

Suchstrategie:

Suchstrategie 1 (Leitlinien und aggregierte Evidenz):

Suchworte „prostate“ und „cancer“

Suchstrategie 2 (Meta-Analysen und Leitlinien):

Suchworte “prostate” und “cancer”, Limits: ab 2000, English, German, Meta-Analysis, Practice Guideline, Clinical Conference, Consensus Development Conference, Guideline

Suchstrategie 3 (systematische Reviews):

Suchworte: ((systematic and review) OR metaanalysis OR meta-analysis) AND ((prevention) OR ("prevention and control"[Subheading]) OR ("Primary Prevention"[Mesh]) AND ((prostate and cancer) OR ("Prostatic Neoplasms"[Mesh]))

Trefferzahl /Einschluss relevanter Volltexte: wird für Finalversion ergänzt

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
EAU-Leitlinie, 2007 [66]	... exogenous factors affect the risk of progression from so-called latent CaP to clinical CaP. Factors such as food consumption, pattern of sexual behaviour, alcohol consumption, exposure to ultraviolet radiation and occupational exposure have all been discussed as being of aetiological importance. The identity of these factors is still under debate, but a high content of animal fat in the diet may be important in increasing the risk of developing CaP. Tomatoes contain lycopenes, a strong antioxidant, which has been extensively studied as a possible protective agent for the development of prostate cancer… Other factors increasing risk include low intakes of vitamin E, selenium, lignans and isoflavenoids. In summary, hereditary factors are important in determining the risk of developing clinical CaP and exogenous factors may have an important impact on this risk. The key question is whether or not there is enough evidence to recommend lifestyle changes (lowered intake of animal fat and increased intake of fruit, cereals and vegetables) in order to decrease the risk (12). There is some evidence for this, and this information could be given to male relatives of CaP patients who ask about the impact of diet.	-	- 3-4	8 9 11 12

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Syst. Review	Astorg 2004 [696]	16 Fall-Kontroll-, 7 Kohorten- und 3 nested Fall-Kontrollstudien aus Medline-Suche (aktuellste Studie von 2003)	Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren (Linolen- und alpha-Linolensäure, n-3 langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Fisch) und PCa-Risiko.	Heterogene Ergebnisse Linolensäure: signifikante positive Assoziation mit PCa in 3 Fall-Kontroll-Studien, keine Assoziation in 17 Studien. alpha-Linolensäure: positive Assoziation zwischen Aufnahme oder Gewebespiegeln in 7 von 11 Studien, keine Assoziation in 4 Studien. Fisch- oder n-3 langkettige mehrfach ungesättigte FS: keine Assoziation zwischen Aufnahme oder Gewebespiegeln in 15 von 19 Studien, negative Assoziation (protektiver Effekt) in 4 Studien.	Suchstrategien und Recherchezeiträume nicht genannt, Studientabellen nicht transparent.	2-	17,22-32,35-40,54,55,60,62-65,67,68
Meta-Analyse	Bonovas 2004 [22]		Diabetes mellitus		Studien dieser Meta-Analyse sind in Publikation von		

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
					Kasper 2006 enthalten (s.o.).		
Meta-Analyse	Brouwer 2004 [697]	Meta-Analyse aus 4 prospektiven und 5 retrospektiven Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien (Studien alle auch in systematischem Review von Astorg enthalten, s.o.)	Aufnahme bzw. Gewebespiegel Alpha-Linolensäure und PCa-Risiko.	RR für alle 4 prospektiven Studien: 1,32 (95%CI 0,80-2,18 = n.s.). RR für alle 9 Studien: 1,70 (95%CI 1,12-2,58 = signifikant).	Recherche-Zeitraum nicht angegeben, Studiencharakteristika nicht aufgeführt, Studien heterogen; Schlussfolgerung der Autoren: „...there are ... indications for an increased risk of prostate cancer in men with a high intake of ALA compared with those with a low intake.“	2+	8, 20-27
System. Review	Dagnelie 2004 [698]	6 Studien zu Selen, 9 Studien zu Vitamin E aus systematischer Suche bis 2003	Ernährung (inkl. Vit. E, Selen)	4 Studien untersuchten alpha-Tocopherol-Spiegel im Serum, davon zeigten 3 eine negative Assoziation und 1 keine Assoziation. 1 Studie untersuchte gamma-Tocopherol-Spiegel im Serum und fand eine negative Assoziation. 6 Studien untersuchten Vitamin-E-Supplementierung, davon fanden 5 keinen Zusammenhang zum PCa und 1 ein reduziertes PCa-Risiko. 6 Studien untersuchten Selen-Spiegel in Blut oder Fußnägeln, davon zeigten 5 eine inverse Assoziation mit dem PCa, 1 zeigte keinen Effekt.	Keine Meta-Analyse, Fall-Kontroll-Studien ausgeschlossen, ungewichtete Darstellung der Studienergebnisse.	2+	1,23,48,26,40,51,78,69,75 21,28,41,48,52,40
Meta-Analyse	Dennis 2000 [699]	33 Studien (6 Kohorten- und 27 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Medline- und Cancerlit-Suche bis Juli 1998.	Alkoholkonsum und PCa-Risiko	RR für alle eingeschlossenen Studien 1,05 (95%CI 0,98-1,11 = n.s.). Dosis-Wirkungs-Untersuchungen an 15 Studien zeigen keinen eindeutigen Trend, aber gering erhöhtes RR für 3-4 Drinks pro Tag. Kein konklusives Ergebnis für Alkohol-Typ und PCa-Risiko.	Schlussfolgerung des Autors: „Overall, no association between prostate cancer and alcohol consumption was seen...“	2+	20-58

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Meta-Analyse	Dennis 2002 [17]	36 Studien (3 Kohorten- und 33 Fall-Kontroll-Studien, 44 Publikationen) aus systematischer Suche von Medline und Cancerlit bis Sept. 2000.	Sexuelle Aktivität, Geschlechtskrankheiten und PCa-Risiko.	RR für mehr als 20 Sex-Partner 1,17 (95%CI 1,04-1,29) RR für mehr als 3 Heiraten 1,11 (95%CI 0,96-1,29) RR für Sex mehr als 3x/Woche 1,18 (95%CI 1,08-1,28) RR für jegliche Geschlechtskr. 1,44 (95%CI 1,19-1,74) RR für jemals Syphilis 2,3 (95%CI 1,34-3,94) RR für jemals Gonorrhoe 1,34 (95%CI 1,10-1,64).	Schlussfolgerung der Autoren: „This meta-analysis found an association for prostate cancer with some measures of sexual activity, including sexual transmitted infections.“	2++	7-49
Meta-Analyse	Dennis 2002 [19]	21 Studien (5 Kohorten- und 16 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche von Medline und Cancerlit 1966-Juni 2001.	Vasektomie und PCa-Risiko.	RR für Vasektomie 1,37 (95%CI 1,15-1,62), aber stark heterogene Studien, nach Pooling der Ergebnisse nur der Kohorten-Studien, ist RR 1,22 (95%CI 0,90-1,64 = n.s.) RR für 20 Jahre seit Vasektomie 1,21 (95%CI 1,11-1,31) RR für 30 Jahre seit Vasektomie 1,32 (95%CI 1,17-1,50).	Schlussfolgerung der Autoren: „...men with a prior vasectomy may be at increased risk ..., however, the increase may not be causal since potential bias cannot be discounted, the overall association was small and therefore could be explained by bias.”	2++	5,6,8-10, 15-34
Meta-Analyse	Dennis 2002 [18]	11 Studien (6 Fall-Kontroll-Studien mit Bevölkerungskontrollen, 5 5 Fall-Kontroll-Studien mit Krankenhauskontrollen) aus systematischer Suche von Medline 1966-Dezember	Prostatitis und PCa-Risiko	RR in allen Studien 1,6 (95%CI 1,1-1,3) RR in Bevölkerungsstudien 1,8 (95%CI 1,1-3,0) RR in Krankenhausstudien 1,3 (95%CI 0,5-3,1).	Probleme mit Recall-Bias und Detection-Bias, trotzdem Verdacht auf PCa-Genese durch Entzündung, Studien überlappen z.T. mit Meta-Analyse zu sex. Aktivität und PCa.	2+	6-16

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
		2000					
Meta-Analyse	Dennis 2004 [700]	29 Studien aus 37 Publikationen (5 Kohorten-, 24 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche von Medline 1966-Oktober 2003).	Fett-Konsum und PCa-Risiko.	Sehr heterogene Studien mit z.T. widersprüchlichen Resultaten; Ergebnisse daher mit großer Vorsicht zu interpretieren RR für >45g Fett/d 1,17 (1,10-1,25) RR für >1,5 g alpha-Linolensäure/d 1,26 (1,10-1,45) Keine signifikanten Ergebnisse für Einfluss von gesättigten FS, Monounsaturierten FS, Polyunsaturierten FS, Linolensäure.	Studien zum großen Teil auch in Publikation von Astorg verwendet; Autoren verweisen auf sehr heterogene und z.T. nicht validierte Methoden, Nahrungsaufnahme von Fett zu quantifizieren, zusätzlich hohes Bias-Risiko.	2++	28, 34-69
Meta-Analyse	Etminan 2004 [14]	21 Studien (5 Kohorten-, 11 Fall-Kontroll-, 5 nested Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline und Embase 1966 bis März 2003.	Tomaten-Produkte-Konsum (roh, gekocht, Lycopen-Gehalt in Nahrung oder Blut) und PCa-Risiko.	RR für moderaten vs. niedrigen Konsum von rohen Tomaten 0,94 (95%CI 0,88-1,01) RR für extra Tomate pro Tag 0,97 (95%CI 0,85-1,10) in Fall-Kontroll-Studien und 0,78 (95%CI 0,66-0,92) in Kohorten-Studien RR für moderaten vs. niedrigen Konsum von gekochten Tomaten 1,07 (95%CI 1,06-1,08) RR für moderate vs. niedrige Aufnahme von Lycopen 0,99 (95%CI 0,93-1,06) RR für Lycopen-Gehalt einer extra Tomate pro Tag 0,95 (95%CI 0,89-1,26) in Fall-Kontroll-Studien und 0,38 (95%CI 0,34-0,42) in Kohorten-Studien RR für hohen vs niedrigen Konsum von rohen Tomaten 0,89 (95%CI 0,80-1,00) und von gekochten Tomaten 0,81 (95%CI 0,71-0,92).	Analyse aller Studien und aller Fall-Kontroll-Studien zeigt keinen protektiven Effekt, während Kohortestudien geringen bis mäßigen protektiven Effekt nachweisen. Protektiver Effekt stärker bei Vergleich hoher vs niedriger Konsum (Effekt geringer bei Vergleich moderater vs niedriger Konsum)Studienzahl nicht transparent.	2++	2-5, 9-27,
Meta-Analyse	Gao 2005 [701]	12 Studien (vermutlich alle Fall-Kontroll-	Milchprodukte- und Kalzium-Konsum und PCa-Risiko	RR für hoch vs niedrigen Konsum von Milchprodukten 1,11 (95%CI 1,00-1,22) (alle Studien).	Grenzwertig signifikante Befunde mit sehr geringem	2++	8-10, 14, 22-29

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
		Studien) aus systematischer Suche in Medline 1966 bis Mai 2005		RR für hoch vs niedrigen Konsum von Milchprodukten 1,08 (95%CI 0,92-1,28) (Studien mit validiertem Fragebogen). RR für hoch vs niedrigen Konsum von Kalzium 1,39 (95%CI 1,09-1,77) (alle Studien). RR für hoch vs niedrigen Konsum von Kalzium 1,30 (95%CI 0,97-1,66) Studien mit validiertem Fragebogen.	Effekt – klinische Relevanz fraglich.		
Meta-Analyse	Johns 2003 [6]	14 Studien (2 Kohorten- und 12 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline 1966 bis August 2002.	Verwandtschaft 1. Grades und PCa-Risiko	RR für jeglichen erstgradigen Verwandten 2,5 (95%CI 2,2-2,8) RR für Söhne von betroffenen Vätern 2,5 (95%CI 2,1-3,1) RR für Brüder 3,4 (95%CI 2,9-4,1) RR für jeglichen erstgradigen Verwandten jünger als 65 Jahre 4,3 (95%CI 2,9-6,3) RR für jeglichen erstgradigen Verwandten älter als 65 Jahre 2,4 (95%CI 2,0-2,9).	Verlässliche und gering bias-anfällige Daten, die für deutliche genetische Komponente sprechen.	2++	5, 13-25
Meta-Analyse	Kasper 2006 [21]	19 Studien (10 Kohorten-, 9 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline und Embase bis Februar 2006	Diabetes mellitus und PCa-Risiko	Relative risk für alle Studien (in random effects model): 0,84 (95% CI 0,76-0,93 = signifikant.), Studien aber heterogen RR für Kohortenstudien 0,81 (95% CI 0,71-0,92 = signifikant) RR für Fall-Kontroll-Studien 0,89 (95%CI 0,72-1,11 = n.s.) RR für alle Studien nach 2002 (weniger heterogen) 0,71 (95%CI 0,64-0,80 = signifikant)	Methodisch gute Meta-Analyse; Schlussfolgerung der Autoren: „...study suggests an inverse relationship between diabetes and prostate cancer.“	2++	6-11, 23-26, 29-37
Meta-Analyse	MacInnis 2006 [23]	56 Studien (31 Kohorten- und 25 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline 1966 bis Oktober 2004	Körpergröße und PCa-Risiko	RR für BMI-Zunahme um 5 kg/m2 1,05 (95%CI 1,01-1,08) RR für Größen-Zunahme um 10 cm 1,05 (95%CI 1,02-1,09) RR für Gewichtszunahme um 10 kg 1,01 (95%CI 0,97-1,04) RR für Bund-Umfangszunahme um 10 cm 1,03	Gering signifikanter Zusammenhang, rel. großes Bias-Risiko, fragliche klinische Relevanz	2++	15-70

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
				(95%CI 0,99-1,07) RR für Zunahme des Bund-Hüft-Quotienten um 0,1 1,11 (95%CI 0,95-1,30).			
Meta-Analyse	Mahmud 2004 [702]	12 Studien (5 Kohorten-, 5 Fall-Kontroll- und 2 nested Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline, preMedline, Biosis, Cancerlit, Web of Science, Cochrane Trial Register bis Januar 2003	Aspirin und andere Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und PCa-Risiko.	RR für Aspirin vs kein Aspirin 0,90 (95%CI 0,82-0,99) (alle PCa) RR für Aspirin vs kein Aspirin 0,70 (95%CI 0,52-0,94) (fortgeschrittene PCa) RR für andere NSAR außer Aspirin 0,87 (95%CI 0,61-1,23) (alle PCa) RR für Aspirin oder NSAR 0,67 (95%CI 0,37-1,22) (alle PCa).	Gering signifikanter Zusammenhang, rel. großes Bias-Risiko, fragliche klinische Relevanz.	2++	
Meta-Analyse	Taylor 2005 [7]	29 Fall-Kontroll-Studien aus systematischer Suche in Medline und Cinahl 1966 bis August 2004	Geschlechtskrankheiten und PCa-Risiko.	OR für jegliche Geschlechtskrankheit 1,48 (95%CI 1,26-1,73) OR für Gonorrhoe 1,39 (95%CI 1,05-1,83) OR für Syphilis 1,42 (95%CI 0,76-2,64) OR für HPV 1,52 (1,12-2,06).	17 Studien auch in Meta-Analyse zu Sex und PCa-Risiko enthalten, hier keine Kohorten-Studien enthalten; Übereinstimmung mit Daten von Dennis 2002 bzgl. jeglicher Geschlechtskrankheit und Gonorrhoe, interessante starke Diskrepanz bzgl. Syphilis.	2+	5-32
Meta-Analyse	Yan 2005 [703]	8 Studien (2 Kohorten- und 6 Fall-Kontroll-Studien) aus (systematischer)	Soja-Produkte-Konsum und PCa-Risiko.	RR für Konsum von Soja-Produkten 0,70 (0,59-0,83).	Suchstrategie/Zeitraum ungenau beschrieben, Vergleichsgruppen sehr heterogen,	2-	3,5,9,10-14

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
		Suche in Meldline.			keine Subgruppen-Analysen, unterschiedliche Populationen (USA, China, Adventisten).		
Meta-Analyse	Zeegers 2003 [5]	28 Studien (33 Publikationen) (8 Kohorten- und 20 Fall-Kontroll-Studien) aus systematischer Suche in Medline, Embase, Cancerlitbis Dezember 2002.	Verwandtschaft 1. Grades und PCa-Risiko.	RR für jeglichen erstgradigen Verwandten 2,53 (95%CI 2,24-2,85) RR für Söhne von betroffenen Vätern 2,17 (95%CI 1,90-2,49) RR für Brüder 3,37 (95%CI 2,97-3,83) RR für jeglichen erstgradigen Verwandten jünger als 65 Jahre 3,34 (95%CI 2,64-4,23) RR für jeglichen erstgradigen Verwandten älter als 65 Jahre 2,35 (95%CI 2,05-2,70) RR für erstgradige Verwandten, deren Vater oder Bruder im Alter von <65 Jahren diagnostiziert wurde 2,47 (95%CI 1,71-3,55) RR für erstgradige Verwandten, deren Vater oder Bruder im Alter von >65 Jahren diagnostiziert wurde 1,72 (95%CI 1,41-2,10) RR für einen erstgradigen erkrankten Verwandten 2,57 (95%CI 2,32-2,84) RR für zwei oder mehr erstgradige erkrankte Verwandte 5,08 (95%CI 3,31-7,79).	Überlappung mit Publikation von Johns 2003 in 11 Studien, insgesamt mehr Studien eingeschlossen, Ergebnisse stimmen mit den Johns-Resultaten überein; deutliche familiäre Assoziation.	2++	5-37

2.3 Testosteronsubstitution

Recherchezeitraum: 1.1.1996 - 26.4.2007

Suchstrategie: ("testosterone"[MeSH Terms] OR testosterone[Text Word]) AND (("replantation"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "replantation"[MeSH Terms] OR replacement[Text Word]) AND (("prostatic neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR prostate cancer[Text Word])

Ergebnis: 3 aggregierte Evidenzquellen, 12 Primärstudien, 19 Publikationen als Kontextliteratur

A) Entsprechende Empfehlungen derReferenzleitlinien HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

--

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien -typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
Meta-Analyse von RCTs	Calof 2005 [26]	19 randomisierte placebo-kontrollierte Studien zur Behandlung von 651 + 433 Männern; Publikationen aus systematischer Suche in Medline, Old Medline, PubMed bis April 2004	Testosteron-Substitution bei Männern mit niedrigen oder niedrig-normalen Testosteron-Spiegeln versus Plazebo	Einzige signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: erhöhte Wahrscheinlichkeit für „prostate event „ (Biopsien, PCas, IPSS>4, PSA >4 oder PSA-Anstieg >1,5) OR 1,78 (95%CI 1,07-2,95) erhöhte Wahrscheinlichkeit für Hämatokrit >50% OR 3,69 (95%CI 1,82-7,51) Keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für PCa: OR 1,09 (95%CI 0,48-2,49)	Klinische Signifikanz von Zahlen, die auf einem mittleren Zeitraum (Therapie+follow-up) von 10 Monaten beruhen? Die meisten Männern werden sicher viel länger behandelt! Die Entstehung des Prostatakarzinoms nimmt wohl auch mehr als 10 Monate in Anspruch. Kommentar der Experten der Autorengruppe: Testosteronsubstitution bei hypo-gonadalen Männern geht nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Prostata-Karzinom einher.	1++	Amory 2004, Blackman 2002, Christmas 2002, Drinka 1995, Ferrando 2002, Ferrando 2003, Kenny 2002, Kenny 2004, Marin 1992, Munzer 2001, Sih 1997, Simon 2001, Snyder 1999, Snyder 1999, Snyder 2001, Tenover 1992, Wittert 2003

Studien -typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
Meta-Analyse	Eaton 1999 [25]	7 eingebettete Fall-Kontroll-Studien und 1 Kohorten-Studie mit insgesamt 817 Fällen und 2107 Kontrollen; Publikationen aus systematischer Suche in Medline bis 1998	Vergleich der medianen Testosteron-Spiegel in Männern vor deren PCa-Erkrankung und in Männern ohne PCa	OR für Testosteron-Konzentration in Fällen/Kontrollen = 0,99 (95%CI 0,95-1,02) Lt. Autoren zeigt dieser Wert keine signifikanten Unterschiede in der Testosteron-Konzentration zwischen Fällen und Kontrollen	Gegenstand der Studie waren physiologische interindividuelle Spiegel-Unterschiede von Testosteron. Die externe Testosteron-Substitution wurde nicht untersucht. Wann und wie oft wurde Testosteron bestimmt? Kommentar der Experten der Autorengruppe: Testosteron ist kein prädiktiver Wert für ein Prostatakarzinom.	2++	Barrett-Connor 1990, Carter 1995, Comstock 1993, Dorgan 1998, Gann 1996, Guess 1997, Hsing 1993, Nomura 1988, Nomura 1996, Vatten 1997
Meta-Analyse	Shaneyfelt 2000 [32]	3 eingebettete Fall-Kontroll-Analysen aus 3 prospektiven Kohortenstudien; separate Analyse von 21 Fall-Kontroll-Studien+4 eingebetteten Fall-Kontroll-Studien; Publikationen aus systematischer Suche in Medline und Cancerlit bis Juli 1998	Vergleich der medianen Testosteron- und anderer Sexualhormonspiegel in Männern vor deren PCa-Erkrankung und in Männern ohne PCa	Von 5 existenten prospektiven Kohortenstudien schlossen die Autoren 2 aus, weil keine Angaben über weitere Sexualhormone vorlagen. Laut Autoren ist eine Adjustierung für den Effekt der anderen Hormone essentiell, um den Effekt von Testosteron beurteilen zu können Die berechnete OR für die Wahrscheinlichkeit eines PCa bei Testosteron-Werten der 4. Quartile im Vergleich zur 1. Quartile beträgt unadjustiert 1,25 (95%CI 0,86-1,81) n.s. (Resultat beruht auf 3 Studien) Die berechnete OR für die Wahrscheinlichkeit eines PCa bei Testosteron-Werten der 4. Quartile im Vergleich zur 1. Quartile beträgt adjustiert 2,34 (95%CI 1,30-4,20). (Resultat beruht auf 2 Studien) Die Analyse aller 24 Fall-Kontroll-Studien (!) ergibt keinen Zusammenhang zwischen der	Argumentation der Autoren nicht sicher nachvollziehbar. Gegenstand der Studie waren physiologische interindividuelle Spiegel-Unterschiede von Testosteron. Die externe Testosteron-Substitution wurde nicht untersucht. Kommentar der Experten der Autorengruppe: Durch eine ungerechtfertigte Selektion der Studien und der Patientenkollektive innerhalb dieser kann aus dieser Arbeit keine	2++	Barrett-Connor 1990, Gann 1996, Guess 1997, Hsing 1993, Nomura 1996, zusätzliche Fall-Kontroll-Studien in Publikation: 6, 10, 17, 19-40

Studien -typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
				Höhe der Testosteron-Konzentration und PCa	Aussage über ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Serum-Testosteron gezogen werden.		

B) Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (vorzugsweise RCT´s)

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien -typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
Meta-Analyse von RCTs	Calof 2005 [26]	19 randomisierte placebo-kontrollierte Studien zur Behandlung von 651 + 433 Männern; Publikationen aus systematischer Suche in Medline, Old Medline, PubMed bis April 2004	Testosteron-Substitution bei Männern mit niedrigen oder niedrig-normalen Testosteron-Spiegeln versus Plazebo	Einzige signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: erhöhte Wahrscheinlichkeit für „prostate event „ (Biopsien, PCas, IPSS>4, PSA >4 oder PSA-Anstieg >1,5) OR 1,78 (95%CI 1,07-2,95) erhöhte Wahrscheinlichkeit für Hämatokrit >50% OR 3,69 (95%CI 1,82-7,51) Keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für PCa: OR 1,09 (95%CI 0,48-2,49)	Klinische Signifikanz von Zahlen, die auf einem mittleren Zeitraum (Therapie+follow-up) von 10 Monaten beruhen? Die meisten Männern werden sicher viel länger behandelt! Die Entstehung des Prostatakarzinoms nimmt wohl auch mehr als 10 Monate in Anspruch. Kommentar der Experten der Autorengruppe: Testosteronsubstitution bei hypo-gonadalen Männern geht nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Prostata-Karzinom einher.	1++	Amory 2004, Blackman 2002, Christmas 2002, Drinka 1995, Ferrando 2002, Ferrando 2003, Kenny 2002, Kenny 2004, Marin 1992, Munzer 2001, Sih 1997, Simon 2001, Snyder 1999, Snyder 1999, Snyder 2001, Tenover 1992, Wittert 2003
Meta-	Eaton	7 eingebettete Fall-	Vergleich der	OR für Testosteron-Konzentration in	Gegenstand der Studie	2++	Barrett-

Studien -typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
Analyse	1999 [25]	Kontroll-Studien und 1 Kohorten-Studie mit insgesamt 817 Fällen und 2107 Kontrollen; Publikationen aus systematischer Suche in Medline bis 1998	medianen Testosteron-Spiegel in Männern vor deren PCa-Erkrankung und in Männern ohne PCa	Fällen/Kontrollen = 0,99 (95%CI 0,95-1,02) Lt. Autoren zeigt dieser Wert keine signifikanten Unterschiede in der Testosteron-Konzentration zwischen Fällen und Kontrollen	waren physiologische interindividuelle Spiegel-Unterschiede von Testosteron. Die externe Testosteron-Substitution wurde nicht untersucht. Wann und wie oft wurde Testosteron bestimmt? Kommentar der Experten der Autorengruppe: Testosteron ist kein prädiktiver Wert für ein Prostatakarzinom.		Connor 1990, Carter 1995, Comstock 1993, Dorgan 1998, Gann 1996, Guess 1997, Hsing 1993, Nomura 1988, Nomura 1996, Vatten 1997
Meta-Analyse	Shaneyfelt 2000 [32]	3 eingebettete Fall-Kontroll-Analysen aus 3 prospektiven Kohortenstudien; separate Analyse von 21 Fall-Kontroll-Studien+4 eingebetteten Fall-Kontroll-Studien; Publikationen aus systematischer Suche in Medline und Cancerlit bis Juli 1998	Vergleich der medianen Testosteron- und anderer Sexualhormonspiegel in Männern vor deren PCa-Erkrankung und in Männern ohne PCa	Von 5 existenten prospektiven Kohortenstudien schlossen die Autoren 2 aus, weil keine Angaben über weitere Sexualhormone vorlagen. Laut Autoren ist eine Adjustierung für den Effekt der anderen Hormone essentiell, um den Effekt von Testosteron beurteilen zu können Die berechnete OR für die Wahrscheinlichkeit eines PCa bei Testosteron-Werten der 4. Quartile im Vergleich zur 1. Quartile beträgt unadjustiert 1,25 (95%CI 0,86-1,81) n.s. (Resultat beruht auf 3 Studien) Die berechnete OR für die Wahrscheinlichkeit eines PCa bei Testosteron-Werten der 4. Quartile im Vergleich zur 1. Quartile beträgt adjustiert 2,34 (95%CI 1,30-4,20). (Resultat beruht auf 2 Studien) Die Analyse aller 24 Fall-Kontroll-Studien (!) ergibt keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Testosteron-Konzentration und PCa	Argumentation der Autoren nicht sicher nachvollziehbar. Gegenstand der Studie waren physiologische interindividuelle Spiegel-Unterschiede von Testosteron. Die externe Testosteron-Substitution wurde nicht untersucht. Kommentar der Experten der Autorengruppe: Durch eine ungerechtfertigte Selektion der Studien und der Patientenkollektive innerhalb dieser kann aus dieser Arbeit keine Aussage über ein	2++	Barrett-Connor 1990, Gann 1996, Guess 1997, Hsing 1993, Nomura 1996, zusätzliche Fall-Kontroll-Studien in Publikation: 6, 10, 17, 19-40

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
					erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Serum-Testosteron gezogen werden.		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patien-ten	Patienten-merkmale	Interv-ention	Ver-gleichs-inter-vention	Beo-bachtungszeitraum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
El-Sakka 2005 [704]	prospektive Kortenstudie	187	Hypogonadale Männer mit ED, vor Therapie PSA <4ng/ml und DRE o.B.	Testosteron Enanthat i.m. 2-4 wö. über 1 Jahr	keine	1 Jahr	PSA-Level vor und nach 1Jahr Therapie	PSA Spiegel hat sich nach 1 J. Testosterontherapie nicht signifikant verändert: Mittl.PSA vor Beh.: 1,8 +/-1,4 (0,4-3,2) Mittl.PSA nach Beh.:2,7+/-2,3 (0,4-4,1) p> 0,05		2+
Gersten-bluth 2002 [27]	retrospektive Studie	54	Hypogonadale Männer mit ED, vor Therapie PSA<4ng/ml und DRE o.B. oder negative Biopsie	Testosteron i.m. 2-4 wö	keine	Mittel-wert: 30 Mo (2-82)	PSA-Level vor und unter Therapie, Risiko für Prostata-karzinom	Mittl. PSA vor Beh: 1.86 ng/mL (median 1.01 ng/mL, range 0.0–15.80), Mittl. PSA unter Beh: 2.82 ng/mL (median 1.56 ng/mL, range 0.–32.36) P<0,01 11,1% (6/54) mit Prostatabiopsie wegen PSA-Anstieg unter Therapie > 4ng/ml. 1x Diagnose ProstataCa	Aufgrund der kleinen Fallzahl keine valide Aussage möglich	2-
Guay 2000 [705]	retrospektive Kohorten-studie	90	Hypogonadale Männer mit ED	Testosteron i.m. (n=25)	Clomi-phen-zitrat-stimu-	2-3Mo	PSA-Level vor und unter Therapie	Mittl. PSA Anstieg bei allen Therapievarianten v.a. bei > 60 relevant Testosteron i.m.:	Sehr kleine Gruppen, Für Autoren überraschend war	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patien-ten	Patienten-merkmale	Interv-ention	Ver-gleichs-inter-vention	Beo-bachtungszeitraum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
	konsekutiv?			oder Testosteron dermal (n=16)	lation (n=49)			Pat < 60J: von 0,69-auf 1,01 p=0,055 Pat > 60J: von 1,75 auf 2,64 p = 0,018 Testosteron dermal: Pat < 60 J: von 0,78 auf 0,98 p= 0,214 Pat > 60J: von 1,01 auf 1,24 p= 0,005 Clomiphenzitrat: Pat < 60 J: von 2,0 auf 2,8 p= 0,068 Pat > 60 J: von 2,0 auf 3,2 p= 0,063 10x Biopsie, 3x ProstataCa	der vergleichsweise starke PSA-Anstieg unter Clomiphenzitrat Folgerung: grundsätzlich PSA und DRE, dann nach 6 Mo Therapie PSA und jährlich. Da bei Hypogonadismus niedrige PSA-Werte, Vorsicht bei ausgangs hochnormalen Werten oder überdurch-schnittlichem Anstieg unter Therapie in Bezug auf die Altersgruppe	
Hajjar 1997 [28]	retrospektive Kohorten-studie	58	Hypogonadale Männer ohne Prostata-Karzinom aus Sexualsprechstunde einer US-Klinik	Testosteron i.m. (31 Pat.)	KeineTestosteron-Substitution (27 Pat.)	2/3 der Probanden über 2 J	Vergleich der Libido und Serumwerte beider Gruppen nach 2 Jahren (u.a. PSA), Langzeit-Verträglichkeit der	Vergleich Serumwerte nach 2 Jahren: signifikant höherer Hämatokrit in Substitutionsgruppe Kein signifikanter PSA-Unterschied (diesem Vergleich liegt eine Zahl von 26 Substitutionspatienten und 15 Kontrollen zu Grunde) Libido-Veränderung stärker in Substitutionsgrupppe (es ist anzunehmen, dass die Kontrollgruppe gar keine Libidostörungen hatte und deshalb	viel zu kleine Gruppen für valide Aussagen, statistisch unterpowert!! keine Randomisation, keine Angabe von Gründen, auf Grund welcher Beschwerden Studien-Pat.	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patien-ten	Patienten-merkmale	Interv-ention	Ver-gleichs-inter-vention	Beo-bachtungszeitraum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							Hormonsubstitution	auch die Testosteronsubstitution nicht wollte) Plazebo-Effekt? 31% Therapie-Abbrecher in der Substitutionsgruppe wegen NW	überhaupt Testosteron erhielten	
Marks 2006 [29]	RCT	44	Hypogonadale Männer (Gesamt-Testosteron ≤ 300ng/dl	alle 2 Wochen Testosteron-Enanthat 150 mg über 6 Monate	Placebo i.m.	6 Mo	Primär: Prostate-tissue-androgen-level Sekundär: Prostatabezogene klinische Parameter: Histologie, Biomarker, epitheliale 'cell gene expression' (u.a.PSA)	1. Bei Hypogonadalen beeinflusst die exogene Testosteron-Substitution das gewebespezifische Testosteron-Milieu in der Prostata nicht signifikant 2. Für Behandelte gibt es wie für Nicht-Behandelte ein spontanes Prostatakarzinomrisiko von 1/7 3. PSA-Level stiegen in beiden Gruppen statistisch signifikant an PSA TRT vor Beh.: 1.55 (0.30-5.80) Nach Beh: 2.29 (0.40-7.10) p<0,001 PSA Placebo vor Beh: : 0.97 (0.10-2.50) Nach Beh: 1.10 (0.02-6.90) P=0,006	Zu kleine Studiengruppen, um anhand der erhobenen Parameter eine Aussage über das Prostatarisiko unter TRT zu machen! Auch in Bezug auf Kurzzeittherapie. Dieser RCT war geplant als short-term efficacy-trial für größeren Safety-RCT (gepl. N=6000) mit viel längerer Nachbeobachtung!	1-
Morgen-taler 1996 [706]	Retrospektive Fallserie, konsekutiv	77	Hypogonadale Männer mit normalem Tastbefund und PSA 4ng/ml und kleiner	Stanzbiopsie der Prostata	keine	Keine Beobachtung	Vorliegen eines okkulten Prostata-karzinoms	Nachweis von Pca. in 14%	Schlussfolgerung der Autoren: hoher Anteil an okkulten Prostatakarzinomen bei hypogonadalen	2+-3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patien-ten	Patienten-merkmale	Interv-ention	Ver-gleichs-inter-vention	Beo-bachtungszeitraum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
									Männern Vorliegen eines Prostatakarzinoms war nicht korreliert mit der Höhe des Testosteron- Spiegels	
Morgen-taler 2006 [707]	Retrospektive Querschnitts-studie	345	Hypogonadale Männer (PSA ≤ 4ng/ml; Alter 58,9 J + 8,1) jeweils digito-rektale Untersuchung u. Prostata-PE (vor Testosteron-Substitution)	digito-rektale Untersuchung u. Prostata-PE	keine	keiner	Vorliegen eines okkulten Prostatakarzinoms	Prävalenz von Prostatakarzinom: 15.1%. PSA-level %PCa </=1 5,6% 1,1-2,0 17,5% 2,1-3,0 26,4% 3,1-4,0 36,4% p< 0,05 21% der Männer mit Testosteron </= 250 ng/dL hatten ein okkulte PCa 12% der Männer mit Testosteron > 250ng/dL hatten ein okkultes PCa P = 0.04	Hypogonadale Patienten > 50 J mit einem PSA-Wert von 2-4 ng/ml haben ein hohes Risiko für ein Prostata-Karzinom und sollten deswegen intensiv überwacht und ggf. diagnostiziert werden.	2+
Parsons 2005 [33]	retrospektive Kohorten-analyse	794	primär gesunde Männer, von denen serienmäßige Hormonbestimmungen vorlagen	Vergleich bezüglich Outcome in verschiedenen Kohorten, die sich durch untersch. Hormonkonzentratio	Vergleich bezüglich Outcome in verschiedenen Kohorten, die sich durch untersch. Hormonkonzentratio	Median 18,5 J	PCa-Rate, MVA für Einfluss von Testosteron, DHEAS, SHBG, FT, FTI	1. es wurden 114 PCas diagnostiziert 2. Probanden mit einer freien Testosteronkonzentration in der oberen Quartile des Normbreichs (zum Zeitpunkt der Erstbestimmung) haben ein erhöhtes Prostata-Karzinom-Risiko gegenüber der niedrigsten Quartile: RR 2,59 (95%CI 1,28-5,25)	Signifikante Assoziation zwischen hohem freien Testosteronspiegel und PCa	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patien-ten	Patienten-merkmale	Interv-ention	Ver-gleichs-inter-vention	Beo-bachtungszeitraum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				nen unterschieden	nen unterschieden			3. Hypogonadale Männer (FTI-Schwelle von 0,153) haben ein vermindertes Prostata-Karzinom-Risiko: 0,51 (95%CI 0,31-0,82) 4. Es kann keine Korrelation zwischen PCa-Rate und Gesamt-Testosteron hergestellt werden.		
Rhoden 2006 [708]	retrospektive Kohorte/ Fallserie	58	Hypogonadale Männer (symptomatisch+laborchemisch) ohne Prostata-Symptome, negative Biopsie, Durchschnittsalter 58,3 J	Testosteron-Substitution für 1 Jahr	Keine, Vergleich des Outcomes in verschiedenen Strata	1 J.	PSA vorher vs. nachher, univariate Analyse auf Einfluss von Alter, Applikationsform, TT, FT, initiales PSA	Initialer PSA-Durchschnitt 1,83 Follow-up PSA-Durchschnitt 2,14, d.h. Anstieg des Durchschnitts-PSA um 0,31 (17%) (n.s.) Univariate Anaylse für alle getesteten Parameter ergab ebenfalls keine sign. PSA-Änderung nach vs vor Substitutionsbeginn PSA-Anstieg > 0,5 in 14 Pat. (24%) PSA-Anstieg >1,0 in 6 Pat. (10,3%), davon 4 (!) bioptiert, davon 1 mit PCa (1,7%)	sehr kurzes follow-up, kleine Fallzahl, insbesondere in den Subgruppen der univariaten Analyse. Die nicht signifikanten Ergebnisse können allein durch die kleine Zahl der Gruppen entstanden sein; keine klinisch relevante Aussagekraft bzgl. PCa-Risiko (sonst könnte man auch provokant sagen, dass nach 1 Jahr Testosteronsubstitution 1,7 % der Pat. ein PCa bekommen)	2- bis 3
Rhoden 2003	retrospektive Kohorten	75	Hypogonadale Männer davon: 20 mit	Testosteron-Substituti	Keine, Vergleich zwischen Männern	1 J	PSA, DRE-Befund, bioptisches PCa	Durchschnittl. PSA-Werte baseline in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (1,53 bzw. 1,49)	Sehr kurzes follow-up, kleine Fallzahlen mit fraglichem	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patien-ten	Patienten-merkmale	Interv-ention	Ver-gleichs-inter-vention	Beo-bachtungszeitraum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[30]	-studie		highgrade PIN, der Rest ohne, Durchschnittsalter 59,6 J	on	mit PIN (20) und ohne PIN (55)		(Biopsie bei allen PIN-Patienten, bei allen Patienten mit PSA-Anstieg um >1 oder auffälliger DRE)	Durchschnittl. PSA-Anstieg nach 1 J in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (0,25 bzw.0,33) in highgrade PIN-Gruppe entwickelte 1 Proband ein PCa unter der Testosteron-Substitution (ein weiterer Patient mit auffälligem PSA verweigerte Biopsie), in Gruppe ohne PIN kein PCa (vier Biopsien mit negativem Ergebnis)	statistischen Wert und ohne Generalisierbarkeit	
Sarosdy 2007 [660]	Fallserie (retrospektiv erhobene Daten)	31	Hypogonadale Männer (laborchemisch oder symptomatisch) nach (kurativer) Brachytherapie; überwiegend low risk: 64% T1, 61% G6, median PSA 5,3, medianes Alter 65 J	Testosteron-Substitution	keine	Median 5 J	PSA-Spiegel	1. Unter der Testosteron-Substitution kam es nur bei einem Probanden zu einem Anstieg des PSA-Wertes 2. Unter der Testosteron-Substitution kam es bei keinem Probanden zu einem Rezidiv (Biopsie nur bei 1 Patienten durchgeführt)	Überwiegend niedrig-Risiko-Patienten, keine Vergleichsgruppe, sehr variables follow-up, sehr niedrige Patientenzahl	3
Wang 2004 [31]	Fallserie (prospektiv erhobene Daten)	123	Hypogonadale Männer (49 primär, 27 sekundär, übrige „symptomatisch-altersbezogen“ oder	Testosteron transdermal in 3 verschiedenen Dosen	keine	42 M	Hormonspiegel, Muskelkraft, Knochendichte, sex. Funktion, Körpergewicht, PSA-Level	Signifikanter Anstieg des durchschnittlichen PSA-Levels aller Probanden von 0,85 auf 1,11 nach 6 Monaten, dann kein weiterer signifikanter Anstieg. 7 Probanden mit PSA-Anstieg >5,5, aber Biopsie nur bei 4 Probanden: 3 PCa	Feasibility-Studie zur Anwendung von Testosteron-Pflaster, PCa kein primärer Endpunkt, kein Vergleichskollektiv, selbst nach Angaben der	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patien-ten	Patienten-merkmale	Interv-ention	Ver-gleichs-inter-vention	Beo-bachtungszeitraum	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			normogonadotroper Hypogonadismus), Durchschnittsalter 51,4 Jahre						Autoren erlaubt die Studie keine Aussage zum PCa-Risiko unter Testosteron-Substitution	

C) Zusätzliche Primärliteratur

Artikel(Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Verg-leichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Agarwal 2005 [661]	Fallserie	10	Patienten nach kurativer Radikaler Prostatektomie mit negativem postoperativem PSA, präoperativer PSA-Wert 6-9 ng/ml	Testosteron-Substitution	keine	Median 19 M	PCa(PSA-)-Rezidiv	Es kam zu keinem biochemischen oder klinischen Rezidiv unter Testosteron-Substitution	Schlussfolgerung der Autoren: Bei einer Untergruppe von Patienten nach kurativer Radikaler Prostatektomie mit einem präoperativen PSA-Wert von 6-9 ng/ml und einem postoperativ nicht detektierbarem PSA darf unter sorgfältiger Beobachtung eine Testosteron-Substitution durchgeführt werden	3
Arver 1997 [709]	prospektive Studie	37	Hypogonadale Männer	Unterschiedliche Dosen Testosteron-Substitution transdermal		16 M		Kein erhöhtes Prostata-Karzinom-Risiko	Hypogonadale Männer dürfen eine Testosteron-Substitution erhalten	
Behre 1999	retrospektive Studie	11	Hypogonadale Männer	Testosteron-Substitution		7-10 J		Kein Proband entwickelte ein Prostata-Karzinom	Hypogonadale Männer dürfen eine Testosteron-	

Artikel(Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Verg-leichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[710]				transdermal					Substitution erhalten	
Kaufmann 2004 [662]	Fallserie	7	Hypogonadale Männer nach kurativer Radikaler Prostatektomie	Testosteron-Substitution	keine	Sehr variabel zwischen 16 M und 12 J, in 4 von 7 Pat nicht nachvollziehbar	PCa-Rezidiv	Kein Proband entwickelte ein biochemisches oder klinisches Rezidiv	Auf Grund der Patientenzahl und der Nachbeobachtungszeiten ist keine generelle Aussage möglich Kommentar der Experten der Autorengruppe: Patienten dürfen nach kurativer Radikaler Prostatektomie unter sorgfältiger Beobachtung eine Testosteron-Substitution erhalten	3
Schubert 2004 [711]	prospektive Studie	54	Hypogonadale Männer	Testosteron		Gabe über 32 W; Nachbeobachtung 32 W		Kein erhöhtes Prostata-Karzinom-Risiko	Zu kurzer Beobachtungszeitraum	
Snyder 2001 [712]	prospektive Studie	108	Hypogonadale Männer > 65 J	Testosteron-Substitution transdermal / täglich	Placebo	3 J		Kein erhöhtes Prostata-Karzinom-Risiko	Hypogonadale Männer dürfen eine Testosteron-Substitution erhalten	

2.4 Prävention

Recherchezeitraum: 1.1.2000- 18.10.2007

Such-Strategien zu Ernährung und Prävention:

Suchstrategie 1 (Leitlinien und aggregierte Evidenz):

Suchworte „prostate“ und „cancer“

Datenbanken: Cochrane Collaboration, National Guidelines Clearinghouse (NGC, USA), Guidelines International Network (GIN), AWMF

Suchstrategie 2 (Meta-Analysen und Leitlinien in PubMed):
Suchworte “prostate” und “cancer”, Limits: ab 2000, English, German, Meta-Analysis, Practice Guideline, Clinical Conference, Consensus Development Conference, Guideline

Suchstrategie 3 (systematische Reviews in PubMed):

Suchworte: ((systematic and review) OR metaanalysis OR meta-analysis) AND ((prevention) OR ("prevention and control"[Subheading]) OR ("Primary Prevention"[Mesh]) AND ((prostate and cancer) OR ("Prostatic Neoplasms"[Mesh]))

Suchstrategie 4 (systematische Reviews in PubMed):

Suchworte: ((systematic and review) OR metaanalysis OR meta-analysis) AND ((prevention) OR ("prevention and control"[Subheading]) OR ("Primary Prevention"[Mesh]) OR (finasteride) OR ("Finasteride"[Mesh])) AND ((prostate and cancer) OR ("Prostatic Neoplasms"[Mesh]))

Suchstrategie 5 (ergänzende Primärpublikationen in PubMed):

Suchworte: (prevention and prostate and cancer AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/12/03"[PDat]))) AND (("Finasteride"[Mesh]) OR (finasteride OR dutasteride OR alpha-reductase OR (alpha and reductase)) OR ("Testosterone 5-alpha-Reductase"[Mesh]))

Suchstrategie 6 (ergänzende Primärpublikationen in PubMed):

Suchworte: (("Selenium"[Mesh]) OR (Selenium)) AND (prevention OR chemoprevention) AND (prostate and cancer) AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/12/04"[PDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR German[lang])).

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
National Cancer Institute 2007 [713]	Based on solid evidence, chemoprevention with finasteride reduces the incidence of prostate cancer, but the evidence is inadequate to determine whether chemoprevention with finasteride reduces mortality from prostate cancer. Men in the finasteride group had statistically significantly more erectile dysfunction, loss of libido, and gynecomastia than men in the placebo group. There is inadequate evidence to determine whether the prevention strategies of dietary change (i.e., reducing dietary fat or increasing fruits and vegetables), or vitamin E (alpha-tocopherol), selenium, or lycopene supplementation, are effective in reducing prostate cancer incidence or mortality.	-	-	

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
Meta-Analyse	Brink-man 2006 [714]	19 Publikationen mit 20 Studien aus systematischer Suche bis 2006, davon 9 nested Fall-Kontroll- und 9 Fall-Kontroll-Studien, 1 Kohorten- und 1 Fall-Kohortenstudie zum Zusammenhang Selenspiegel und Risiko für PCa.	Selenspiegel aus Serum (11), Fußnagel (6) oder Plasma (3) wurde mit Zahl der PCa-Fälle korreliert.	7 Studien zeigten keine Assoziation. 13 Studien berichteten eine inverse Assoziation, davon 8 statistisch signifikant, 4 insignifikant und eine nur signifkant bei hohem Gamma-Tocopherol-Spiegel. Meta-Analyse aller Studien zeigt geringfügig, statistisch signifikant niedrigeren Selenspiegel in PCa-Patienten, aber Studien sind heterogen; nach Ausschluss von 3 „Ausreißer-Studien“ ist Heterogenität zwischen den übrigen Studien nicht mehr signifikant, trotzdem haben PCa-Patienten einen gering niedrigeren Selen-Spiegel. Pooling der „Serum-Studien“ ergibt statistisch signifikant niedrigeren Selen-Spiegel bei PCa-Patienten, Studien sind aber heterogen. Pooling der „Fußnagel-Studien“ ergibt keinen signifikanten Unterschied der Spiegel trotz Homogenität der Studien. Pooling der „Plasma-Studien“ ergibt keinen signifikanten Unterschied der Spiegel trotz Homogenität der Studien.	Bekanntes Verzerrungsrisiko von Fall-Kontroll-Studien, Autoren schlussfolgern, dass es ein erhöhtes Risiko für PCa bei niedrigem Selen-Spiegel besteht.	2++	11-15,18,24-29, 64-70

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Risikofaktoren oder präventiven Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
Meta-Analyse	Etminan 2005 [715]	16 Studien aus systematischer Suche bis 2005, zum großen Teil Studien, die auch in Brinkman-Publikation hinzu gezogen wurden.	Selenspiegel aus Serum oder Nagel oder Plasma oder indirekt über Ernährungsfragebogen wurde mit Zahl der PCa-Fälle korreliert.	Pooling der Kohortenstudien ergab RR von 0,72-0,74 für höhere Selen-Aufnahme. Pooling der Fall-Kontroll-Studien ergab RR von 0,74 für Selen-Aufnahme.	Einteilung in drei Kategorien der Selen-Aufnahme (any, moderate, high intake) ist nicht transparent und nachvollziehbar, bekanntes Verzerrungsrisiko bei Beobachtungsstudien; Autoren schlussfolgern einen protektiven Effekt von Selen.	2+	5,6,13-26
System. Review	Dagnelie 2004 [698]	6 Studien zu Selen, 9 Studien zu Vitamin E aus systematischer Suche bis 2003.	Ernährung (inkl. Vit. E, Selen).	4 Studien untersuchten alpha-Tocopherol-Spiegel im Serum, davon zeigten 3 eine negative Assoziation und 1 keine Assoziation. 1 Studie untersuchte gamma-Tocopherol-Spiegel im Serum und fand eine negative Assoziation. 6 Studien untersuchten Vitamin-E-Supplementierung, davon fanden 5 keinen Zusammenhang zum PCa und 1 ein reduziertes PCa-Risiko. 6 Studien untersuchten Selen-Spiegel in Blut oder Fußnägeln, davon zeigten 5 eine inverse Assoziation mit dem PCa, 1 zeigte keinen Effekt.	Keine Meta-Analyse, Fall-Kontroll-Studien ausgeschlossen, ungewichtete Darstellung der Studienergebnisse.	2+	1,23,48,26,40,51,78,69,75 21,28,41,48,52,40

B) Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (vorzugsweise in den Quellen aggregierter Evidenz unberücksichtigte Literatur)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Andriole 2004 [716]	RCT	8.000 geplant	Patienten mit erhöhtem PCa-Risiko (Alter, PSA)	Dutasteride (0,5 mg/d) vs. keine Prävention	Primär 4 J	PCa-Inzidenz, High-Grade PIN, Gleason bei Diagnose, overall survival...	Artikel beschreibt das Studiendesign des REDUCE-Trials, bislang keine Ergebnisse.	Beschreibung eines aktuell rekrutierenden Studienprotokolls, noch keine Ergebnisse.	
Andriole 2004 [717]	RCT multi-zentrisch (Daten aus 3 Trials)	4.325 (2.167 Duta-steride, 2.158 Placebo)	BPH ohne PCa-Verdacht	Dutasteride (0,5 mg/d) vs. keine Therapie	27 Mo	Bioptisch ge-sicherte PCa-Inzidenz (Biopsien lagen im Er-messen des Behandlers: PSA, DRE)	RR für PCa nach 24 Monaten 0,61 für protektiven Effekt von Dutasteride – dieser Effekt aber nicht signifikant (95%CI 0,37-1,02). RR nach 27 Monaten 0,49 (95%CI 0,31-0,77 = signifikant).	Biopsien lagen im Ermessen des Be-handlers (multizen-trische Studie), auch bei Ein-schluss wurde ein PCa nicht bioptisch ausgeschlossen; es wird nicht deutlich, wie viele der Pat-ienten länger als die geplanten 24 Monate in der Studie verblieben bzw.die Zahl der drop-outs; die vorliegenden Ergebnisse gaben den Ausschlag für die Initiation des REDUCE-Trials	1-
Thompson 2007 [46]	RCT	18.882, davon 4.886 auswertbar in Placebo-Gruppe und	Keine An-zeichen von PCa (weder PSA noch DRE)	Finasteride (5 mg/d) vs. keine Prävention	7 J	High-Grade intraepiethlia le Neoplasie (PIN) in Biopsie	High-grade PIN ohne invasives PCa in 276 Patienten der Finasteride-Gruppe und 347 in der Placebo-Gruppe (p=0,04). High-grade PIN mit invasivem PCa in 144 vs 233 in Finasteride- bzw. Placebo-Gruppe (p=0,0004).	Leicht unterschied-lich hohe drop-out-Raten in beiden Therapiearmen (48% in Placebo-Gruppe und 52% in Finasteride-Gruppe).	1++

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		4.568 in Finasteride-Gruppe					High-grade PIN mit oder ohne invasives PCa in 420 vs 570 in Finasteride- bzw. Placebo-Gruppe (p<0,001).		
Thompson 2003 [45]	RCT, multi-zentrisch	18.882 (9.060 ausgewertet)	Kein Anhalt für PCa (DRE, PSA)	Finasteride (5 mg/d) vs. keine Prävention	7 J	Inzidenz bioptische gesichertes PCa, Gleason-Score, Neben-wirkungen	PCa-Inzidenz: 803 von 4368 Finasteride-Patienten (18,4%) 1147 von 4692 Placebo-Patienten (24,4%) = 6% Reduktion durch Finasteride = 24,8%ige Reduktion des relativen Risikos (signifikant). Inzidenz höhergradiger Tumoren (Gleason 7,8,9,10): 280 von 4368 Finasteride-Patienten (6,4%). 237 von 4692 Placebo-Patienten (5,1%) = RR für höhergradige Tumoren 1,67 für Finasteride-Patienten (signifikant). Inzidenz von erektiler Dysfunktion, Libidoverlust, Gynäkomastie höher in Finasteride-Gruppe. Inzidenz von Harndrang, höherer Harnfrequenz, Prostatitis, Harnwegsinfektionen und Harnverhalt höher in Placebo-Gruppe.	Größter existierender Prävention-Trial – der Reduktion der PCa-Inzidenz steht die erhöhte Zahl höhergradiger PCa 's in der Finasteride-Gruppe gegenüber; mögliche Erklärungen: 1. selektive Unterdrückung niedrig-gradiger Tumoren, 2. morphologische Veränderung der PCa-Zellen durch Finasteride.	1++
Blot 1993 [718]	RCT	29.584	Gesunde Probanden in China	Selen, Vit E, Carotin und andere Vitamine/Spurenele	5,25 J	Krebs-Inzidenz (primär Öso-	Niedrigere overall mortality durch niedrigere Krebs-Inzidenz in Supplementierungsgruppe, die	Keine PCa-Fälle dokumentiert, daher für die	1- (aus-schließen)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				mente in Kombination vs. Placebo		phagus- und Magenkarzinom), overall mortality.	Vit.E, Carotin und Selen erhielt.	Leitlinie irrelevant (ausschließen).	
Clark 1996 [719]				Selen			Erstpublikation des Nutritional Prevention of Cancer Trials zum Effekt von Selen in Selen-Mangel-Gebieten der USA auf Hautkrebs-Rezidive, Analyse der Prostata-Subgruppe mit längerem Follow-up in Publikation von Duffield-Lillico 2003 (s.o.)		
Duffield-Lillico 2003 [720]	RCT	980	Subgruppe des Nutritional Prevention of Cancer Trials zum Effekt von Selen in Selen-Mangel-Gebieten der USA auf Hautkrebs-Rezidive.	Selen (200µg/d) vs. Keine Prävention	7,3-7,6 J	PCa-Inzidenz (vermutlich bioptisch gesichert).	RR für Selen-Supplementierung 0,51 (95%CI 0,29-0,88). HR nach Adjustierung für Alter und Rauchen 0,48 (95%CI 0,28-0,80).	PCa war nicht primärer Studienendpunkt, PSA-Testung wurde erst während des Studienzeitraums eingeführt, Patienten in Selen-Arm erhielten bei gleichen PSA-Werten deutlich weniger Biopsien als im Placebo-Arm.	1-
Ghadirian 2000 [721]				Selen			Teil der Meta-Analyse von Brinkman (s.o.)		
Helzlsouer 2000 [722]				Selen, Alpha- und Gamma-Tocopherol (Vit. E)			Teil der Meta-Analyse von Brinkman (s.o.).		
Li 2004 [723]				Selen			Teil der Meta-Analyse von Brinkman (s.o.)		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Lipsky 2004 [724]				Selen			Teil der Meta-Analyse von Brinkman (s.o.).		
Meyer 2005 [725]	RCT	3.616	Gesunde Patienten ohne PCa-Verdacht, Subgruppe aus SU.VI. MAX trial	Supplementierung mit Selen, Vit C, E, Carotin, Zink täglich	8,8-9,0 J	Inzidenz PCa (bioptisch gesichert)	Inzidenz: 49 von 2.522 supplementierten Patienten, 54 von 2.512 Placebo-Patienten. Hazard ratio PCa für Supplementierung 0,88 (95%CI 0,60-1,29) (n.s.). Hazard ratio PCa für Supplementierung bei PSA <3µg/L 0,52 (95%CI 0,29-0,92). Hazard ratio PCa für Supplementierung bei PSA >=3µg/L 1,54 (95%CI 0,87-2,72) (n.s.).	Schlussfolgerung der Autoren: „...our results and those of previous studies do not provide sufficient evidence in favor of or against the hypothesis that the effect of the supplementation on prostate cancer prevention is greater among those with low baseline vitamin or mineral status.“	1+
Vogt 2003 [726]				Selen			Teil der Meta-Analyse von Brinkman (s.o.).		
Yoshizawa 1998 [727]				Selen			Teil der Meta-Analyse von Brinkman (s.o.).		
Coulter 2006 [728]				Vit E, C				Unsystematischer Review, nicht LL-relevant, ausschließen	
Heinonen 1998 [729]	RCT	29.133	Gesunde Raucher (Finland)	Vit E, Carotin vs. keine Supplementation	5-8 J	PCa-Inzidenz	Signifikant geringere Inzidenz und Sterblichkeit für PCa in Vit-E-Supplementierungsgruppe, inkonklusive Ergebnisse für Carotin.	Detaillierte Analyse der PCa-Fälle des erstmals 1994 publizierten ATBC Trials (s.o.).	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Kirsh 2006 [730]	Prospektive Kohorte	29.361	Gesunde Männer (USA)	Vit E, C, Carotin (Erfragung der Ernährungsgewohnheiten per Fragebogen)	4,2 J im Durchschnitt	PCa-Inzidenz (Fragebogen)	Nach multivariater Risikoanalyse: Keine Assoziation zwischen Vitamin-E-, C und Carotin-Supplementation und PCa-Risiko. Aber signifikante Reduktion des PCa-Risikos durch langzeitige Einnahme von hochdosiertem Vit. E bei aktuellen und ehemaligen Rauchern.	Beobachtungsstudie mit entsprechendem Bias-Risiko, rel. Kurzes Follow-up; Schlussfolgerung der Autoren: "Our cohort findings…do not provide strong support for population-wide implementation of high-dose antioxidant supplementation for the prevention of prostate cancer. They do suggest, however, that in certain population subgroups there was an association between supplement intake and reduced risks of prostate cancer.	2+
Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group 1994 [731]	RCT	29.133	Gesunde Raucher (Finland)	Vit E, Carotin vs. keine Supplementation	5-8 J	Krebs-Inzidenz (primär Lungenkrebs).	Geringere Zahl von PCa-Fällen in der Tocopherol-Supplementationsgruppe (11,7% vs 17,8%).	Erstpublikation des ATBC Trials, unadjustierte Analyse, PCa nicht primärer Endpunkt, relativ kurzes Follow-up (s. Publikation von Weinstein 2007), Generalisierbarkeit durch Raucher-Kohorte einge-	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								schränkt.	
Peters 2008 [732]	Prospektive Kohorte	35.242	Gesunde Probanden in USA	Vit E-, Selen-Aufnahme vs. Keine Supplementation	?	PCa-Inzidenz (aus Krebs-register)	Hazard ratio für Vit. E bezüglich aller PCas 0,86 (95% CI 0,65-1,1 = n.s.). Hazard ratio für Vit E bezüglich fortgeschrittener PCas 0,43 (95%CI 0,19-1,0 = grenzwertig signifikant). Kein Effekt von Selen-Supplementierung auf PCa-Inzidenz.	Beobachtungsstudie, z.Zt. nur Abstract erhältlich, es ist nicht ersichtlich, ob multivariate Analysen zum Ausschluss von Confoundern durchgeführt wurden.	2+
Price 2006 [733]	RCT	447	Patienten mit High-Grade-PIN	Toremifen 20, 40, 60 mg vs. Placebo	12 Mo	PCa-Inzidenz bzw. risk.	Kumulative Evidenz nach 12 Monaten Toremifen 20: 24,4% Placebo: 31,2% p=0,04.	Ergebnisse basieren auf 109 Placebo- und 114 Toremifen – Patienten. Keine signifikante Reduktion der Inzidenz durch Toremifen 40 oder 60.	1+
Schuurman 2002 [734]	Fall-Kontroll-Studie	2.167 (642 Fälle, 1.525 Kontrollen)	PCa-Patienten und gesunde Kontrollen der Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer.	Aufnahme bzw. Supplementation von Vit E, C, Retinol, Carotin in Nahrung und –eränzungsprodukten (Fragebogen).	-	Odds ratio für PCa in Abhängigkeit von Vitamin-Aufnahme oder –Suplementation.	Keine Assoziation zwischen jeglicher Vitamin-Supplementation und PCa-Risiko. Keine Assoziation zwischen Vitamin- und Lycopen-Aufnahme (mit der Nahrung) und PCa-Risiko. Grenzwertig positive Assoziation zwischen Aufnahme von beta-Cryptoxanthin und PCa. Inverse Assoziation (protektiver Effekt) zwischen Aufnahme von Retinol und PCa-Risiko bei Nicht-Alkoholikern, nichtsignifi-	Keine Adjustierung für Rauchen in Analyse, Fall-Kontroll-Studie mit entsprechendem Bias-Risiko.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							kanter protektiver Effekt für Carotin in dieser Gruppe, keine Assoziationen bei Alkohol-Trinkern.		
Weinstein 2005 [735]	Nested Fall-Kontroll-Studie	300 (100 Fälle, 200 Kontrollen)	PCa-Patienten und gesunde Kontrollen der ATBC-Teilnehmer (männliche Raucher in Finnland).	Prä-therapeutische Vit E- (Alpha- und Gamma-Tocopherol) Spiegel und Assoziation zu PCa-Risiko.	-	Odds ratio für PCa in Abhängigkeit von Tocopherol-Spiegel	OR für höchste vs niedrigste alpha-Tocopherol-Konzentration: 0,49 (95%CI 0,24-1,01 = n.s.). OR für höchste vs niedrigste gamma-Tocopherol-Konzentration: 0,57(95%CI 0,31-1,06 = n.s.).	Obgleich eine inverse Assoziation zwischen Vitamin-E-Spiegel und PCa-Risiko besteht, ist sie weder für alpha- noch für gamma-Tocopherol statistisch signifikant.	2+
Weinstein 2007 [736]	RCT	29.102	Gesunde männliche Raucher der ATBC-Studie, primär zur Prävention von Krebs (Finland).	Vit E (alpha-Tocopherol 50 mg/d) vs. Placebo für 5-8 J.	9 J	PCa-Indzidenz	Obgleich Risiko für PCa invers mit dem Serumspiegel von alpha-Tocopherol assoziiert ist, hat die Supplementierung mit Tocopherol oder Carotin keinen Einfluss auf die PCa-Inzidenz.	Generalisierbarkeit eingeschränkt durch Untersuchung nur an Rauchern. Schlussfolgerung der Autoren „whereas we found no association between vitamin E intake and prostate cancer risk in this cohort of smokers, higher serum alpha-tocopherol concentrations...were significantly associated with reduced risks of prostate cancer...	1++
Wright 2007 [737]	Prospective Kohorte	295.344	gesunde Männer	Erfragung der Ernährungsgewohn	5 J	PCa-Inzidenz	Keine Assoziation zwischen Vitamin-E-Aufnahme und PCa-	Beobachtungsstudie mit entsprechen-	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Präventive Intervention	Follow-up	Outcome Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			(USA)	heiten per Frage-bogen.		(aus Krebs-register/ Akten)	Risiko (RR zwischen 0,97 und 1,03; 95%CI 0,87-1,07 = n.s.). Inverse Assoziation zwischen gamma-Tocopherol-Aufnahme und fortgeschrittenem PCa.	dem Bias-Risiko; Schlussfo-lgerung der Autoren: „...supplemental vitamin E does not protect against prostate cancer, but that increased consumption of gamma-tocopherol from foods is asso-ciated with a reduced risk of clinically relevant disease.”	

3. Früherkennung und Biopsie

3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening

Recherchedatum: 1.1.2000- 22.10.2007

Suchstrategie: prostate and cancer and screening and ((systematic and review) or metaanalysis or meta-analysis)

Treffer: 203

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
EAU 2007 [66]	At the present time, there is a lack of evidence to support or disregard widely adopted, population-based screening programmes for early detection of CaP aimed at all men in a given population.	-	3	1-10
UK National Screening Committee; NHS Cancer Screening Programme 2008 [64]	Until there is clear evidence to show that a national screening programme will bring more benefit than harm, the NHS will not be inviting men who have no symptoms for prostate cancer screening. In 1968, Wilson and Jungner of the World Health Organisation developed ten principles which should govern a national screening programme. These are: • The condition is an important health problem • Its natural history is well understood • It is recognisable at an early stage • Treatment is better at an early stage • A suitable test exists • An acceptable test exists • Adequate facilities exist to cope with abnormalities detected • Screening is done at repeated intervals when the onset is insidious • The chance of harm is less than the chance of benefit • The cost is balanced against benefit To date, prostate cancer screening fulfils only the first condition. See the Health Technology Assessment Programme's monograph Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer: a review. for details. **The UK National Screening Committee has recommended that a prostate cancer screening programme should not be introduced in England at this time.**	-	-	-
Dutch Urological Association 2007 [67]	Screening is not discussed and no recommendations regarding screening are made, given the lack of sufficient scientific evidence.	-	-	-
Leitlinien amerikanischer Fachgesellschaften 2007 [75]	No major scientific or medical organizations, including the American Cancer Society (ACS), American Urological Association (AUA), US Preventive Services Task Force (USPSTF), American College of Physicians (ACP), National Cancer Institute (NCI), American Academy of Family Physicians (AAFP), and American College of Preventive Medicine (ACPM) support routine testing for prostate cancer at this time. The USPSTF has concluded that studies completed so far do not provide enough evidence to know whether the benefits of testing for early prostate cancer outweigh the possible risks. The ACS, AUA, ACP, NCI, AAFP, and ACPM recommend that health care professionals discuss the possible benefits, side effects, and questions about early prostate cancer detection and treatment so that men can make informed decisions taking into account their own situation and risk. In addition, the American Cancer Society and the American Urological Association	-	-	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	recommend that health care professionals offer the option of testing for early detection of prostate cancer to all men who are at least 50 years old (or younger if at higher risk).			
American Cancer Society 2004 [738][75]	The PSA test and the DRE should be offered annually beginning at age 50 to men who have a life expectancy of at least 10 years. Men at high risk should begin testing at age 45. Information should be provided to patients about benefits and limitations of testing. Specifically, prior to testing, men should have an opportunity to learn about the benefits and limitations of testing for early prostate cancer detection and treatment. Men at high risk should begin testing at age 45 (African descent…, first degrees relative with disease diagnosed … <65 y). Men at even greater risk … should begin testing at age 40 (more than one relative with disease diagnosed… <65 y) …if the PSA level is less than 1 ng/ml, no additional testing is needed until age 45, …if the PSA is greater than 1 ng/ml but less than 2.5 ng/ml, annual testing is recommended, …if the PSA is 2.5 ng/ml or greater, further evaluation with biopsy should be considered.	-	-	Keine transparente Methodik bzw. Literaturverknüpfung.
National Comprehensive Cancer Network 2007 [74]	Start risk and benefit discussion and offer DRE and PSA at age 40. PSA initial ≥0.6 ng/ml or African-Amercian or Family History -> annual Follow-up: DRE, PSA. PSA initial <0.6 ng/ml ->repeat at age 45. PSA ≤0.6 ng/ml -> regular screening at age 50. PSA >0.6 ng/ml -> annual Follow-up: DRE, PSA. Men over 80 y should be considered individually. DRE positive regardless of PSA results -> TRUS guided biopsy. DRE negative, PSA not performed -> annual DRE. PSA ≤ 2.5 ng/ml + PSAV <0.35 ng/ml/y if available -> annual DRE and PSA. PSA 2.6-4 ng/ml OR PSAV ≥0.35 ng/ml/y+PSA≤2.5 ng/ml ->consider TRUS-guided biopsy. PSA 4-10 ng/ml -> TRUS-guided biopsy preferred (selected patients %fPSA). PSA >10 ng/ml -> Biopsy. The guidelines for baseline PSA and lowering the PSA thresholds for biopsy were recommended by most panel members, but a consensus was not reached.	2B 2B	- -	-
US Preventive Services Task Force 2008 [65]	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of prostate cancer screening in men younger than age 75 years. This is an I statement.			

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	The USPSTF recommends against screening for prostate cancer in men age 75 years or older. This is a grade D recommendation.			
AUA 2000 [76]	The decision to use PSA for the early detection of prostate cancer should be individualized. Patients should be informed of the known risks and the potential benefits. PSA testing detects more tumors than does DRE, and it detects them earlier. However, the most sensitive method for early detection or prostate cancer uses both DRE and PSA. Both tests should be employed in a program of early prostate cancer detection. Early detection of prostate cancer should be offered to asymptomatic men 50 years of age or older with an estimated life expectancy of more than 10 years. It is reasonable to offer testing at an earlier age to men with defined risk factors, including men with a first-degree relative who has prostate cancer and African-American men. A urologist should be consulted for a prostate biopsy when any of the following findings are present: • PSA is 4.0 ng/ml or more • A significant PSA rise from one test to the next • DRE is abnormal			
Belgian Health Care Knowledge Centre 2006 [210]	The diagnostic accuracy of the PSA level is different in studies using biopsy as a reference test than in studies using clinically detected prostate cancer. When compared to biopsy, the sensitivity of total serum PSA is 20%, specificity is over 90%. When compared to clinically detected prostate cancer, specificity is similar, but sensitivity is around 50%. The incremental value of f/tPSA or PSA velocity is unclear. Neither a positive nor a negative DRE result is sufficient to enable conclusions on the presence of prostate cancer without further confirmation.	-	-	Harris 2002 (22) ANAES 2004 (16) Selley 1997 (23) Thompson 2005 (24) Schröder 2000 (25) Gann 1995 (26) Helzlsouer1992 (27) Roddam 2004 (28) Berger 2005 (29) Raaijmakers

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
				2004 (30) Roobol 2004 (31) Schröder 2005 (32) Hoogendam 1999 (33) Catalona 1994 (34)
National Health Committee Neuseeland 2004 [68]	• Prostate cancer is largely a disease of older men and is rare in men below the age of 50. • Prostate cancers range from slow growing tumours to very aggressive tumours. Slow growing tumours are common and may not cause any symptoms or shorten a man's life. • The majority of men with prostate cancer will not die from it. • There is no conclusive evidence that population screening using the PSA test will reduce the chances of men dying from prostate cancer. • The PSA test does identify many prostate cancers, but is not completely reliable and can miss some cancers. • At present there are no tests that can accurately predict which localised prostate cancers are likely to progress and spread outside the prostate and metastasise. • Many men with a positive PSA test who proceed with further investigations and treatment will end up with a poorer quality of life than if they had not had any treatment at all. • At present there is no good evidence from randomised controlled trials (RCTs) that any active treatment of screen-detected prostate cancer, compared with watchful waiting, results in fewer deaths among men. • Active treatments for prostate cancer have significant potential for adverse outcomes which may include impotence, urinary incontinence, diarrhoea, and even death. These outcomes could be experienced by men who may never have been aware that they had localised prostate cancer during their lifetime, nor had any symptoms, had they not undergone screening	-	-	

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien / Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien / Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
System. Review/ Meta-Analyse	Ilic 2006 [54]	2 RCTs aus systematischer Suche in Cochrane, Medline, Embase, Cancerlit, NHS-EED.	Screening vs kein Screening (PSA+DRE) bezüglich Mortalität.	Relatives Risiko für PCa-spezifische Mortalität nach 11 bzw. 15 Jahren zeigt keinen Unterschied beim Vergleich von gescreenten und nicht-gescreenten Patienten: RR 1,01 (95%CI 0,80-1,29).	Suchzeitraum nicht angegeben.	1+	16-18
System. Review	Harris et al., 2002 [55]	1 RCT (in Ilic 2006 enthalten), 3 Fall-Kontroll-Studien, 7 andere Beobachtungsstudien (ecologic studies) aus systematischer Suche in Cochrane und Medline Jan 1994-Sept 2002	Screening vs kein Screening (PSA und/oder DRE) bezüglich Mortalität.	RCT (Labrie 1999): deutliche Reduktion der Mortalität durch Screening (PSA+DRU), aber sehr geringe compliance, starkes cross-over und keine intention-to treat Analyse, daher keine Evidenz für oder gegen Screening. Fall-Kontroll-Studien (DRU): zwei Studien ohne signifikante Effekte, eine mit protektivem Effekt durch DRU; aber Patienten z.T. symptomatisch, d.h. DRU bei Beschwerden und nicht beim asymptomatischen Patienten. Beobachtungsstudien: stellen Verbindung zwischen Anstieg der Inzidenz mit nachfolgendem Abfall der PCa-spezifischen Mortalität her und Einführung von PSA-Screening her (in USA Ende der 80er/frühe 90er). Studie aus Österreich bringt niedrigere PCa-spezifische Mortalität in Tirol mit Routine-PSA-Screening in Zusammenhang. Problem mit Beobachtungsstudien: keine Nachweis eines kausalen Zusammenhangs, nur hypothesengenerierend, alternative Erklärungen für beobachtete Effekte.	Inkonklusive Daten, Autoren schlussfolgern: „If screening is effective, we are not able to determine to any degree of precision from these data the magnituede of the benefit.“	1- bis 3	21,22,23,9 ,28,30,31, 33,42, 205
System. Review	Harris et al., 2002 [55]	Aus systematischer Suche in Cochrane und Medline Jan 1994-Sept 2002.	Testgüteparameter für Screening mit PSA.	<u>Physicians' Health Study (35):</u> Sensitivität PSA ≥4 ng/ml für aggressive PCa 87-91%. Sensitivität PSA ≥4 ng/ml für nichtaggressive PCa 53-56%. Spezifität PSA ≥4 ng/ml 91%. Andere Studien PSA ≥4 ng/ml	Zwei Probleme bei der Bestimmung der Testgüteparameter: 1. signifikantes vs nicht signifikantes PCa – welche Tumoren liegen der Berechnung	2	35,58, 59, 43, 60

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien / Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
				Sensitivität 63-83% (58,59,43) Spezifität 81-98% (58,59) Spezifität geringer bei Männern mit BPH (60) Erniedrigung der Schwelle erhöht die Sensitivität und senkt die Spezifität – ein Nutzen bzgl. Mortalität ist unklar.	Zugrunde? 2. Biopsie als Referenzstandard ebenfalls mit Fehlerquellen verbunden		
System. Review	Harris et al., 2002 [55]	Aus systematischer Suche in Cochrane und Medline Jan 1994-Sept 2002.	Testgüteparameter für Screening mit DRU.	Sensitivität DRU 59-64% (98). Cancer detection rates im Vergleich mit PSA (44): DRU allein 3,2% PSA (≥4 ng/ml) allein 4,6% PSA+DRU 5,8% Screening-Studie Candas et al. 2000 (100): 90% aller PCas durch PSA allein identifiziert ohne DRU.		2	98, 44, 100
Meta-Analyse	Mistry 2003 [69]	13 Studien aus systematischer Suche 1966 bis 1999, unselektierte asymptomatische Patienten.	DRE, PSA (cut-off > 4ng/mL), Referenzstandard: Histologie aus Biopsie.	Gepoolte PSA-Positivität aller Patienten: 10,1 % Gepoolte Zahl auffälliger DREs aller Patienten: 5,0% Gepoolte Ergebnisse PSA: Sensitivität 72,1% (66,7-100%) Spezifität 93,2% (63,1-100%) PPW*25,1% (17-57%) Gepoolte Ergebnisse DRE: Sensitivität 53,2% (49,0-69,2%) Spezifität 83,6% (18,0-99,5%) PPW* 17,8% (5-33,1%).	Studien wurden nach Teilnehmerzahl gewichtet.	2++	3, 5, 7, 14-23,

B) Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (vorzugsweise in den Quellen aggregierter Evidenz unberücksichtigte Literatur)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Agalliu 2007 [56]	Fall-Kontroll-Studie	689	50-64 J, 44 Fälle (Tod an PCa), 645 Kontrollen (kein PCa)	Screening (PSA u/o DRU)	Kein Screening	11,1 J im Durchschnitt	OR für PCa-spezifische Mortalität Screening vs. kein Screening	OR 0,38 (95%CI 0,19-0,77).	Fall-Kontroll-Zuordnung nicht klar dargestellt, Gefahr des Reporting-Bias.	2-
Andriole GL, 2009 [62]	RCT (PLCO Trial)	76.693	55-74 J	Screening PSA und DRU n=38.343	Kein Screening n=38.350	11,5 J im Durchschnitt	• PCa-spez. Todesfälle • Inzidenz • Staging	• 85% compliance für PSA-Screening • 865 compliance für DRU • PCa-spez. Todesfälle • nach 10 Jahren n=92 in Screening-Gruppe vs. n=82 in Kontroll-Gruppe; Rate ratio 1,11 [95% CI 0,83-1,50] • Inzidenz von PCa • nach 7 Jahren Follow-up 116/ 10.000 Personenjahre (2820 PCa-Fälle) in Screening-Gruppe vs. 95/10.000 Personenjahre (2322 PCa-Fälle) in Kontroll-Gruppe; Rate ratio 1,22, [95% CI 1,16-1,29]. <u>Inzidenz Todesfälle</u> • 2/10.000 Personenjahre (50 Todesfälle) in Screening-Gruppe vs. 1,7/10.000 Personenjahre (44 Todesfälle) in Kontroll-Gruppe; Rate ratio 1,13 [95% CI 0,75-1,70] • Stading • Diagnosestellung meist in Stadium II	Schlussfolgerung der Autoren: Nach 7-10 J Follow-up war die PCa-sepz. Rate an Todesfällen sehr niedrig. Kein signifikanter Unterschied zwischen Screening- und Kontroll-Gruppe. Follow-up komplett für 67% der Patienten.	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								• Anz. der Pat. mit Stadium III/IV in beiden Gruppen gleich..		
Aus 2005 [739]	Prospektive Kohorte	5.855	50-66 J, randomisiert aus Bevölker-ungsregister in Göteborg.	PSA-Screening; bei ≥3 ng/ml DRU+Biopsie, Screening-Intervalle 2 J.	Keine	Median 7,6 J	Kumulatives Risiko für PCa in Follow-up-Periode in Abhängigkeit von Baseline-PSA.	PSA / Risiko f. PCa <0,5 / 0% 0,5-0,99 / 0,9% 1,0-1,49 / 4,7% 1,5-1,99 / 12,3% 2,0-2,49 / 21,4% 2,5-2,99 / 25,2% 3,0-3,99 / 33,3% Bei Baseline-PSA <1,5 wären 3 (0,07%)Tumoren übersehen worden, wenn Screening-Intervalle 3 statt 2 J gewesen wären bzw. 6 (0,15%) bei Intervall von 4 J.	Klinische Signifikanz der entdeckten PCas unklar.	2+
Auvinen 2004 [70]	Prospektive Kohorte	20.790 (ge-screente, 48.458 Kontrol-len)	55-67 J, randomisiert in Finnland	PSA-Screen-ing; bei ≥4 ng/ml oder auffälliger DRU oder fPSA bei 3,0-3,9 Biopsie, Screening-Intervall.	Keine	4 J	Sensitivität (Vergleich Intervallkar-zinome mit erwarteter Zahl in Kon-trollarm), Zahl von Intervall-PCas.	513 PCas in 1823 Männern mit PSA ≥4 ng/ml = PPW 28%. 140 PCas in 1071 Männern mit PSA 3,0-3,9+auffälliger DRU/fPSA = PPW 14%. Sensitivität für PSA <3 ng/ml = 0,89; Sensitivität für PSA <4 ng/ml +DRU/fPSA = 0,87 (d.h. 87-89% der Intervall-karzinome wurden durch PSA-Test erfasst).	Der PPW ist niedrig (nach-berechnet), klinische Signi-fikanz der Be-funde unklar.	2+
Berger 2005 [740]	Retros-pektive Kohorte	2.462+ 353	Tiroler Männer, 40-94J	PSA-Velocity bei Männern mit PCa	PSA-Velocity bei Männern mit PCa	6-10 Jahre (media n nicht angeg	PSA-Velocity im Vergleich PCa- und nicht-PCa-Patienten	PSA-Velocity (über 10J berechnet) bei PCa-Patienten 0,409 ng/ml/J, bei übrigen Patienten 0,03 ng/ml/J	Patienten-Charakteristka nicht dargestellt, kleine	2(-)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
						eben)		Bei PSA ≤2 ng/ml/J 11% Patienten mit PSA >4 ng/ml nach 2 Jahren Bei PSA ≤1 ng/ml/J 0,6% Patienten mit PSA >4 ng/ml nach 2 Jahren	Fallzahlen	
Berger 2007 [741]	Retros-pektive Kohorte	4.272 + 528	Tiroler Männer, Screening-Kohorte.	PSA-Velocity bei Männern mit PCa.	PSA-Velocity bei Männern mit PCa.	10 J	PSA-Velocity im Vergleich PCa- und nicht-PCa-Patienten.	PSA-Velocity (über 10 J berechnet) bei PCa-Patienten 0,30 ng/ml/J, bei übrigen Patienten 0,03 ng/ml/J, bei pT3/4-Patienten 0,53 ng/ml/J, bei pT1/2-Patienten 0,32 ng/ml/J.	Update der Studie von 2005.	
Candas 2000 [71]	Prospektive Kohorte	7.195	45-80 J, randomisiert in Quebec (Canada).	Biopsie aller Patienten und Korrelation zwischen PSA und PCa-positiver Biopsie.		Jähr-liche Follow-ups bis zu 11 J	% detektierte PCas pro PSA-Schwellen-wert.	Mit PSA-Schwellenwert von 3 ng/ml wurden 90% der PCas diagnostiziert, mit DRU nur 24-40%. Unterhalb Schwellenwerts müssen 344 bzw. 1.919 erneute DRUs durchgeführt werden, um ein PCa zu finden.		2+
Carter 1992 [96]	Fall-Kontroll-Studie	54	>60 J; 16 Kontrollen, 20 BPH-Pat., 18 PCa-Pat.	PSA-Velocity in PCa-Pat.	PSA-Velocity in Kontrollen.	Median 14-17J	Vergleich PSA-Velocity.	Signifikanter Unterschied in PSA-Velocity zwischen Kon-trollen und PCa-Patienten. ruierter Grenzwert von 0,75 ng/ml/J zeigte diagnost. Sensitivität/Spezifität ca. 5J vor Diagnose von 72% und 90%.	geringe Fall-zahl, spärliche Pat.-Angaben, Alters-Differ-enz Kontrolle vs Fall.	2-
Carter 1997	Querschnitt	389	RPE bei nicht palpablem (PSA-detek-	Verteilung von chirurgisch heilbaren („highly likely to be curable": organbegrenzt oder		-	% heilbarer Tumoren und kleiner	PSA heilbar kleine PCas ≤4 94% 69%	Schluss-folgerung der Autoren: PSA-	2(+)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
(1.Teil der Studie) [80]			tiertem) PCa	Kapselinfiltration + Gleason <7+R0) und nicht kurablen PCas. Verteilung von kleinen Tumoren („small cancers“: ≤0,5 cm3+ohne Gleason 4 oder 5).			Tumoren je nach prä-therapeu-tischem PSA.	4,1 - ≤5 89% 33% >5 70%	Schwelle von 4-5 erlaubt rechtzeitige und effektive (chirurg.) Intervention bei PCa. Problem: kleine Fall-zahlen.	
Carter 1997 (2.Teil der Studie) [80]	Retros-pektive Kohorte	312 (272+40)	40 Pat. mit PCa im Ver-lauf, 272 ohne.	Zahl der Patienten, die innerhalb von 2 bzw. 4 J eine PSA-Erhöhung entwickeln.		?(>4 J)	% PSA-Progression je nach initi-alem PSA	Initiales PSA <2: Progression auf Werte >5 in 0% der Fälle innerhalb von 2 oder 4 J. Progression auf Werte von 4,1-5,0 in 0-4% der Fälle innerhalb von 2 J. Initiales PSA 2,1-3,0: Progression auf Werte von 4,1-5,0 in 27% der Fälle innerhalb von 2 J. Initiales PSA 3,1-4,0: Progression auf Werte von 4,1-5,0 in 36% der Fälle innerhalb von 2 J.	Schluss-folgerung der Autoren: Screening-Intervall von 2 J für Pat. mit initialem PSA <2 ng/ml ist sicher. Problem: kleine Fall-zahlen.	2(+)
Carter 2006 [742]	Retros.pekti ve Kohorte	980 (856 ohne PCa, 104 lebendige mit PCa und 20 an PCa ver-storbene) .	Kohortenstudi e USA, me-dian 49,8 J bei erstem Test, 63,8 J bei letztem Test.	PSA-Velocity ≤ 0,35 ng/ml/J vs > 0,35 ng/ml/J als Risikofaktor für PCa-Mortalität.		9,5 J median	PCa-freies Überleben nach 25 J; Risiko für PCa-Tod nach 5-10 J und 10-15 J.	PCa-freies Überleben nach 25 J: ≤ 0,35 ng/ml/J: 92% > 0,35 ng/ml/J: 54% Rel. Risiko für > 0,35 ng/ml/J /≤ 0,35 ng/ml/J für PCa-Tod nach 5-10 J: 10,7 10-15 J: 4,7.	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Ciatto 2001 [743]	Prospektive Kohorte	179	Ital. Teilnehmer der ERSPC-Studie.	DRU, TRUS, PSA, PSAD, fPSA/PSA und Ihre Aussagekraft für PCa-Detektion.	Keine	-	PPW für Vorliegen von PCa in Biopsie.	PPW für Verfahren: DRU: 82,9% TRUS: 56,3% PSA ≥ 4ng/ml: 26,6% PSA ≥ 10ng/ml: 47,4% PSAD ≥ 0,15: 42,0% PSAD ≥ 0,20: 59,2% fPSA/PSA ≤ 0,20: 34,0% fPSA/PSA ≤ 0,15: 40,0% keine wesentliche Steigerung der PPW durch Kombination der Verfahren.	Relativ kleine Patientenzahl	2+
Concato 2006 [57]	Fall-Kontroll-Studie	501 Fälle 501 Kontrollen	≥50 J (median 72,5 J); Fälle: PCa-Tod 1991-99. Kontrollen: kein Tod durch PCa.	Screening mit PSA und/oder DRU.	Kein Screening.		OR für PCa-Mortalität in Abhängigkeit von Screening.	Adjustierte (Rasse+ Komorbidität) overall-mortality OR für PSA-Screening vs kein Screening = 1,08 (95%CI 0,71-1,64). Adjustierte PCa-Mortalität für PSAund/oder DRU-Screening vs. kein Screening = 1,13 (95%CI 0,63-2,06).	--	2+
Fang 2001 [744]	Retrospektive Kohorte	1.054 (911+ 143)	Kohortenstudie USA, zwei Kohorten: 351 Pat. 40-49,9 J 50-59,9 J	Relatives Risiko für PCa-Entstehung sowie 25-Jahres kranheitsspez. Überleben in zwei Kohorten je nach initialem PSA-Wert.		12,6-23,2 J median	Relatives Risiko für PCa-Entstehung sowie 25-Jahres krankheitsspez. Überleben.	Rel. Risiko für Männer zwischen 40-49,9 J bei PSA oberhalb 0,60 ng/ml (= Median der Altergruppe) vs. unterhalb: 3,6. Rel. Risiko für Männer zwischen 50-59,9 J bei PSA oberhalb 0,70 ng/ml (Median) vs. unterhalb: 3,5. 25-Jahres kranheitsspez. Überleben 40-49,9 J bei PSA oberhalb 0,60 ng/ml vs.	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								unterhalb: 89,6% vs 71,6%. 25-Jahres kranheitsspez. Überleben für Männer zwischen 50-59,9 J bei PSA oberhalb 0,70 ng/ml vs. unterhalb: 83,6% vs 58,9%.		
Gosselaar 2007 [745]	Querschnitt	1.877+ 801	55-75 J (median 65-66,5J), PSA 2,0-3,9 ng/ml.	Gruppe 1: Biopsie nur bei auffälliger DRU.	Gruppe 2: Biopsie bei allen Pat.	--	Cancer detection rates (CDR), Gleason (GS) und Stadium.	CDR Gruppe 1: 49/1877 = 2,6% CDR Gruppe 2: 120/801 = 15,0% cT1+2 Gruppe 1: 77,6% cT1+2 Gruppe 2: 96,6% GS ≥7 Gruppe 1: 46,9% GS ≥7 Gruppe 2: 15,0%.	Zwei Gruppen stammen aus verschiedenen Zeitpunkten der Studie, unterschiedliche Gruppengröße.	2+
Horninger 2005 [58]	Beobachtungsstudie (ecologic)	70% der tiroler Männer	40-75 J, PSA >altersspezifische Normalwerte + fPSA	Screening für Männer in Tirol.	Kein Screening für Männer im übrigen Österreich.	7 J Beobachtung	PCa-spezifische Mortalität in Tirol vs übriges Österreich	Signifikant größere Reduktion der PCa-spezifischen Mortalität in Tirol vs Österreich 1993-2000. Starke Zunahme der organbegrenzten Stadien, starke Abnahme der metastasierten Stadien.	Kein Kausalitäts-Nachweis mittels Beobachtungsstudie möglich.	2+
Loeb 2006 [84]	Retrospektive Kohorte	13.943	<60 Jahre, Familien-Anamnese oder schwarz bei 40-49-jährigen.	Initiales PSA (baseline) im Verhältnis zu altersspezifischem Median in Assoziation zu Outcome.		38 Mo	OR für PCa-Erkrankung.	40-49J: PSA 0,7-2,5 ng/ml -> OR 14,6 jedes PSA>0,7 ng/ml -> OR 30,9 50-59 J: PSA 0,9-2,5 ng/ml -> OR 7,6 jedes PSA>0,9 ng/ml -> OR 13,2	Starke Schwankungen und riesige Konfidenzintervalle bei 40-49J wegen wenigen Ereignissen, Hochrisiko-kollektiv.	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Loeb 2007 [746]	Retros-pektive Kohorte	6.844 (6.498+ 346)	<60 J, durchschn. 54 J	PSAV und initiales PSA als Prädiktor für PCa-Entstehung, PSAV-Schwellenwert.		?	Testgüte-Parameter für spätere PCa-Diagnose.	Mediane PSAV bei Männern mit späterer PCa-Diagnose 0,84 ng/ml/J. Mediane PSAV bei Männern ohne späterer PCa-Diagnose 0,094 ng/ml/J. PSAV-cutoff 0,75 ng/ml/J: Sensitivität 52,3% Spezifität 89% PSAV-cutoff 0,5 ng/ml/J: Sensitivität 68% Spezifität 88% PPW 13% NPW 99% PSA-cutoff 0,4 ng/ml/J: Sensitivität 62% Spezifität 92% PPW 16% NPW 99%.	Kein Follow-up angegeben, starkes “Da-ten-Drehen”, d.h. Wahr-scheinlichkeit zufälliger Er-gebnisse re-lativ hoch.	2(+)
Määttänen 2007 [72]	Kohorte	20.794	55-67 J	Screening: PSA ≥4 ng/ml oder 3,0-3,9+ pos. DRU oder auffälligem PSA.	-	-	Testgütepa-rameter, insbesondere Spezifität.	Erste Screening-Runde: Sensitivität 92,4% Spezifität 93,3% PPW 27,2% NPW 99,8% Zweite Screening-Runde: Sensitivität 92,8% Spezifität 91,2% PPW 27,0% NPW 99,7% Spezifität sinkt mit steigendem Alter (96,6% mit		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								55 J; 88,1% mit 67 J).		
McLernon 2006 [73]	Retrospektive Kohorte	19.660	30-70+ J, opportunistisches Screening.	PSA-Screening.	-	10 J	Testgüteparameter, modelliert mit logistischer Regression für verschiedene PSA-Schwellenwerte und Altersgruppen.	Sensitivitäts-Spezifitätspaare sehr unterschiedlich nach Alter und Schwellenwert Schwellenwert / Sens / Spez 2 ng/ml / 98,1% / 52,5% 3 ng/ml / 96,6% / 64,5% 4 ng/ml / 96,1% / 71,1% 10 ng/ml / 86,1% / 88,1% Die angegebenen Werte gelten für alle Altersgruppen; die Spezifität sinkt ab 60 J deutlich ab.	Autoren schließen, dass sich kein fester Schwellenwert festlegen lässt und insbesondere bei Männern über 60 die Spezifität ein großes Problem darstellt.	2+
Oesterling 1993 [747]	Prospektive Kohorte	471	Gesunde Männer ohne PCa	Berechnung altersspezifischer Normalwerte für PSA.		?	PSA-Referenzbereiche	PSA-Referenzbereiche: 40-49 J: 0,0-2,5 ng/ml 50-59 J: 0,0-3,5 ng/ml 60-69 J: 0,0-4,5 ng/ml 70-79 J: 0,0-6,5 ng/ml	Kleine Patientenzahlen, kein Follow-up angegeben.	2-
Perron 2002 [59]	Beobachtungsstudie (ecologic)	alle Männer in Quebec (Canada) 50+	--	Vergleich Trends in PCa-Indzidenz 1989-1993 und PCa-Mortalität 1995-1999.		--	--	Anstieg der PCa-Inzidenz konnte nicht invers mit der Abnahmne der PCa-Mortalität in 15 separaten Geburtenkohorten korreliert werden.	Autoren resümieren: „for our study population PSA screenig was not associtated with and therefore cannot explain the decline in prostate cancer mortality.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Punglia 2003 [748]	Retros-pektive Kohorte	6.691	Gesunde Männer, durchschnittl. 56 J	Rechnerische Adjustierung für „Verification Bias“ im Patientenkollektiv (705 Biopsien).		?	Testgüte-Parameter für verschiede Schwellen-werte.	<u><60 J:</u> PSA-Schwelle / Sens. / Spez. 0,9 / 100% / 56% 1,4 / 74% / 79% 2,6 / 36% / 94% 4,1 / 18% / 98% 6,1 / 8% / 99% <u>>60 J:</u> PSA-Schwelle / Sens. / Spez. 1,1 / 84% / 43% 2,1 / 68% / 70% 4,1 / 35% / 88% 6,1 / 19% / 94% 10,1 / 8% / 99%	Auffällig niedrige Sensitivitäten, unklares Follow-up.	2(+)
Raaijmakers 2004 [97]	Prospektive Kohorte	9.575	55-74 J	Vergleich intiales PSA, PSAV, PSADT in Patienten mit und ohne PCa 4 Jahre nach initialem Screening.		4 J	Prädiktiver Wert von PSA, PSAV, PSADT für PCa-positive Biopsie.	Signifikante Unterschiede in PSAV u. PSADT: PCa innerhalb von 4 J: PSAV 0,62 ng/ml/J, PSADT 5,1 J. Neg. Biopsie innerhalb von 4 J: PSAV 0,46 ng/ml/J, PSADT 6,1 J. aber: Vorhersagekraft der Parameter für Biopsieergebnis minimal.	--	2+
Roobol 2007 [749]	Prospektive Kohorte	4.202+ 13.301	55-65 J	Screening-Intervall 2 J (Gothenburg).	Screening-Intervall 4 J (Rotterdam).	10 J	Inzidenz von Intervall-PCa.	10-Jahres-Inzidenz aller PCas 13,14% (2J-Intervall) vs. 8,41% (4J-Intervall); p<0,001.	Kein signifi-kanter Unter-schied zwi-schen 2 und 4 J Screening-	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Inzidenz aller Inverall-PCas. 0,74% (2J-Intervall) vs. 0,43% (4J-Intervall); p=0,51. Inzidenz aggressiver Inverall-PCas. 0,12% (2J-Intervall) vs. 0,11% (4J-Intervall); p=0,72.	Intervall.	
Roobol 2007 [750]	Prospektive Kohorte	2.483	66,5J (Durchschnitt), PSA ≥4 ng/ml, 40% schon einmal biopsiert (4 J zuvor).	Biopsie bei allen Männern, Korrelation von möglichen Einflussparametern PSA, PSAV, Prostatavolumen, DRU- und TRUS-Ergebnis mit Outcome .		4 J	PCa in der Biopsie.	Signifikante Prädiktoren für PCa in Biopsie bei Männern ohne vorherige Biopsie: PSA, DRU, TRUS, Prostata-Volumen. Signifikante Prädiktoren für PCa in Biopsie bei Männern mit vorheriger Biopsie: Prostata-Volumen. Starke Schwankungen bzgl. Aussagewert von TRUS und DRU zwischen Studienzentren.	Bei Männern mit vorheriger Biopsie hat selbst PSA keinen signifikanten Vorhersagewert für eine positive Biopsie! Relativ kleine Patientenzahl.	2-
Schröder 2008 [81]	Retros-pektive Kohorte	5.771	55-77 J asympt. Pat. f. Screening	Korrelation zwischen PSA in Runde 1 und PSA in Runde 2 (4 J später) (Vgl. Carter 1997).		4 J	Häufigkeit von PSA≥3 in 2. Runde.	PSA1 / n / PSA2≥3 < 1,0 / 2.622 / 23 (0,9 %) 1,0-1,9 / 2.268 / 211 (9,3%) 2,0-2,0 / 881 / 428 (48,6)	Ähnliche Daten wie Carter 1997.	2+
Schröder 2009 [63]	RCT (ERSPC)	162.243	50-74 J	PSA- Screening alle 4 J n=72.952 Kein Screening n=89.435		9J (median Follow up)	PCa-spez. Todesfälle.	• 82,2% in Screeninggruppe mit - mind. 1 PSA-Messung • insg. 126.462 PSA-Messungen • 5.990 (8,2%) PCa-Fälle in Screening-Gruppe vs. 4.307 (4,8%) PCa-Fälle in	Schlussfolger-ung der Autoren: PSA-basiertes Screening reduziert die Rate an PCa-spezifischen	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow-up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Kontrollgruppe entdeckt; positiver prädiktiver Wert 24,1% (18,6-29,6) • PCa-spez. Todesfälle • 241 PCa-spez. Todesfälle in Screening-Gruppe vs. 326 PCa-spez. Todesfälle in Kontrollgruppe • adjustierte Anzahl von Todesfällen (adjusted rate ratio for death) in Screening-Gruppe 0,80 ([95% CI 0,67- 0,95], p=0,01) • absoluter Risikounterschied 0,71 Tode/1000 Männern • n=1.410 müssten gescreent warden und 48 PCa-Fälle müssten therapiert werden um einen Tod durch PCa zu verhindern.	Todesfällen um 20%, ist aber mit einem hohen Risiko der Überdiagnostik assoziiert.	
Shaw 2004 [60]	Beobachtungsstudie (ecologic)	Alle Männer von 9 US-Bundesstaaten	65-84 J, weiße Hautfarbe.	Korrelation zwischen Unterschieden in PSA-Screening-Häufitkeit und Mortalität zwischen 1985 und 1999.		--	Korrelation PCa-Mortalität und PSA-Screening-Häufigkeit.	Schwacher Trend zwischen Regionen höherer Screening-Häufigkeit und niedrigerer PCa-Mortalität, aber starke Variationen des Trends.	Kein Kausalitäts-Nachweis mittels Beobachtungsstudie möglich.	2+
Weinmann 2005 [61]	Fall-Kontroll-Studie	769 Fälle+ 929 Kontrollen	Alle Altersgruppen bis 84 J, 608 weiße und 160 dunkle Hautfarbe.	Tod durch PCa.	Kein Tod durch PCa.	„>10 J“	Häufigkeit des Screenings (DRU+/-PSA) in beiden Gruppen.	OR für PCa-Tod mit Screening vs ohne Screening 0,73 (95%CI 0,55-0,97) für “weiße” Männer. Nichtsignifikanter protektiver Effekt durch Screening für “schwarze” Männer.	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studientyp, prospektiv/ retrospektiv	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention/ Risikofaktor	Vergleichs-intervention	Follow -up	Outcome-Parameter	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Effekt größtenteils bezüglich DRU, nur geringer Prozent-satz erhielt PSA-Screening.		

3.2 Stanzbiopsie der Prostata

Recherchedatum: 1.1. 2000 - 03.03.2008

Suchstrategie: (biopsy or biopsies) and prostate and ((systematic and review) or metaanalysis or meta-analysis)

Trefferzahl: 187

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
EAU 2007 [66]	Ultrasound-guided transrectal 18G core biopsy has become the standard way to obtain material for histopathological examination. Multiple cores can be taken with a low risk of complications if antibiotic prophylaxis is used. Lesion-guided biopsies can be used in cases where there is a palpable nodule in combination with a high PSA-level. Recently, the standard way of obtaining sextant biopsies has been replaced by laterally directed sextant biopsies in order to optimize the CaP detection rate (35,36). Biopsy cores obtained this way include biopsies from the posterolateral aspect of the peripheral zone, which is the most common location for early CaP. The number of biopsies required for the optimal detection of CaP is controversial. If the first set of biopsies is negative, repeated biopsies can be recommended. In cases where high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) or atypical small acinar	-	-	31,32 - 35,36 43,44

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	proliferation (ASAP) is present, as many as 50-100% of prostates harbour a concomitant cancer and re-biopsy is indicated. With an increasing number of men undergoing more extensive biopsies on possibly two or even more occasions, the need for analgesia has become more important in clinical practice. Of various methods examined, the use of a periprostatic injection with a local anaesthetic seems to combine best high-efficacy with easy application and low complication rates. Of 23 studies, 20 showed good efficacy when compared to placebo or intrarectal gel with local anaesthetic (level of evidence: 1a).		1a	49-71
NICE 2008 [102]	To help men decide whether to have a prostate biopsy, healthcare professionals should discuss with them their prostate specific antigen (PSA) level, digital rectal examination (DRE) findings (including an estimate of prostate size) and comorbidities, together with their risk factors (including increasing age and black African and black Caribbean ethnicity) and any history of a previous negative prostate biopsy. The serum PSA level alone should not automatically lead to a prostate biopsy. Men and their partners or carers should be given information, support and adequate time to decide whether or not they wish to undergo prostate biopsy. The information should include an explanation of the risks (including the increased chance of having to live with the diagnosis of clinically insignificant prostate cancer) and benefits of prostate biopsy. If the clinical suspicion of prostate cancer is high, because of a high PSA value and evidence of bone metastases (identified by a positive isotope bone scan or sclerotic metastases on plain radiographs), prostate biopsy for histological confirmation should not be performed, unless this is required as part of a clinical trial. Healthcare professionals should carry out prostate biopsy following the procedure recommended in 'Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate' (PCRMP 2006). The results of all prostate biopsies should be reviewed by a urological cancer MDT. Men should only be re-biopsied following a negative biopsy after a multidisciplinary team (MDT) review of the risk characteristics including life expectancy, PSA, DRE and prostate volume. Men should decide whether or not to have a re-biopsy following a negative bioposy, having had the risks and benefits explained to them.	--	--	--
Dutch Urological Association 2007 [67]	Sextant biopsy of the peripheral zone overlooks 20-35% of prostate cancers in patients with PSA 4-10 ng/mL. Additional bilateral biopsy of the anterolateral peripheral zone increases the probability of detecting prostate cancer. If the first set of serial biopsies is negative in a patient with clinically suspected malignancy and PSA 4-10 ng/mL, subsequent biopsies will detect prostate cancer in 20-35% of cases. For patients diagnosed with high grade PIN (HGPIN) based on an initial cancer-negative biopsy series, the probability of detecting prostate cancer in subsequent biopsies does not appear to be as high as originally reported. There is evidence that multifocal HGPIN does confer an	A2	Level 2:	59 70; 118; 78; 94 91, 106

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	independently increased risk of finding prostate cancer in subsequent biopsies. The probability of finding prostate cancer in subsequent set of biopsies after a diagnosis of abnormalities 'suspicious of malignancy' is approximately 50%.			65, 117
National Comprehensive Cancer Network 2007 [74]	Initial and Repeat; Extended pattern biopsy (12 cores) Number of Cores: • Sextant (6) and • Lateral peripheral zone (6) and • Lesion-directed at palpable nodule or suspicious image. Transition zone biopsy is not supported in routine biopsy. However, the addition of a transition zone biopsy to an extended biopsy protocol may be considered in a repeat biopsy if PSA is persistently elevated. After 2 negative extended TRUS biopsies, prostate cancer is not commonly found at repeat biopsy. For high risk men with multiple negative biopsies, consideration can be given to a saturation biopsy strategy. Local anesthesia can decrease pain/discomfort associated with prostate biopsy. Follow-up for TRUS Biopsies: Cancer -> treatment Atypia suspicious for cancer -> extended pattern rebiopsy (within 3 mo) with increased sampling of ASAP site and adjacent areas. If no cancer found, close Follow-up with PSA and DRE. High-grade PIN -> if initial sextant biopsy used, rebiopsy using extended pattern, if extended pattern used initially, immediate repeat biopsy is probably not necessary within the first year. Benign: Follow-up, based on DRE and PSA findings.	2A	--	--

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
System. Review/ Meta-Analyse	Eichler 2006 [103]	87 Studien (7 RCTs) mit 20.698 Patienten aus systematischer Suche in Medline, Premedline, Cochrane Library,	PCa-Nachweis (Cancer Yield) bei erweiterten Biopsie-Protokollen im Vergleich zu	18-22 Zylinder aus Zonen 1-5* (LPZ+MPZ+TZ+MLiPZ) ergeben 48% mehr PCa-Nachweise (signifikant). 12 Zylinder aus Zonen 1 und 5, 2 und 4 (MPZ+LPZ) ergeben 31% mehr PCa-Nachweise (signifikant).	Autoren empfehlen zur Erlangung eines höheren PCa-Nachweises	1++	18, 43-45, 52-60, 63,67, 70-76, 85-91

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
		Embase, Biosis, Pascal, Lilacs u.a. bis Mai 2004.	Standard-Biopsie (systematic sextant biopsy protocol) = insg. 6 Zylinder bilateral aus MPZ* (=Zonen 2+4).	10 Zylinder aus Zonen 1 und 5, 2 und 4 (MPZ+LPZ) ergeben 25%% mehr PCa-Nachweise (signifikant). Die zusätzliche Entnahme von Zylindern aus TZ zu bereits durchgeführten MPZ+LPZ-Zylindern erbringt keinen signifikanten Mehr-Nachweis. In multivarianter Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied in PCa-Nachweis zwischen 18-22 Zylindern aus Zonen 1-5 oder 12 Zylindern aus MPZ+LPZ oder 10 Zylindern aus Zonen 1-5. Spärliche Ergebnisse zu Nebenwirkungen, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen Verfahren; schwere Komplikationen selten: Infektionen in 0-1,8%, schwere Blutungen 0-0,6%, keine Todesfälle.	entweder 12 Zylinder in MPZ+LPZ oder 10 Zylinder in MPZ+LPZ. Es wird jedoch auch die klinische Signifikanz eines höheren Nachweises und die Gefahr von Überdiagnose diskutiert.		
System. Review	Heijmink 2006 [751]	35 Studien aus systematischer Suche in Medline, Zeitraum unklar.	Ultraschall-basierte Biopsietechnik vs. systematischer Biopsie.	Testgüteparameter für systematische Biopsien (2 Studien): Sensitivität 39-52% Spezifität 81-82% Testgüteparameter für hypodense Regionen im TRUS (10 Studien): Sensitivität 35-96% Spezifität 23-82% Testgüteparameter für Farb-Doppler (8 Studien): Sensitivität 43-87% Spezifität 38-93% Testgüteparameter für Power-Doppler (6 Studien): Sensitivität 17-92% Spezifität 51-84% Testgüteparameter für Sono-Kontrastmittel (6 Studien): Sensitivität 40-94% Spezifität 40-88%	Keine Gewichtung der Ergebnisse nach Grösse der Studie, kein Qualitätsassessment; eingeschlossene Publikationen zum großen Teil an nicht PSA-gescreenten Patienten (vor PSA-Ära); stark variierende sonographische Parameter deuten auf Untersucher-Abhängigkeit hin.	2(-)	11-13, 16, 18, 48,49, 57-119, 121-137

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
System. Review/ Meta-Analyse	Hergan 2007 [106]	14 RCTs aus systematischer Suche in Medline, Cochrane, Embase, Handsuche und AUA-Abstracts bis Oktober 2005).	Infiltrative periprostatische Lokalanästhesie vs keine Lokalanästhesie; Studien zu lokalen Gels oder systemischer Analgesie/Anästhesie wurden ausgeschlossen.	Durchschnittliche Differenz in Schmerz-Scores (VAS 0-10) von -1,05 (95%CI -1,40 bis -0,71 = signifikant) mit Lokalanästhesie vs ohne.	Methodisch einwandfreie Arbeit.	1++	7,8,10, 12-22
System. Review/ Meta-Analyse	Richman 2006 [107]	16 RCTs aus systematischer Suche in Pubmed bis August 2005.	Periprostatischer Block vs. keine Lokalanästhesie.	Durchschnittliche Differenz in Schmerz-Scores (VAS) in allen Studien von -1,66 (95%CI -2,03 bis -1,29 = signifikant) mit Lokalanästhesie vs ohne. Durchschnittliche Differenz in Schmerz-Scores (VAS) nur in verblindeten Studien von -1,36 (95%CI -1,90 bis -0,82 = signifikant) mit Lokalanästhesie vs ohne.	11 Studien wurden auch in Review von Hergan et al. verwendet.	1++	5-20
System. Review/ Meta-Analyse	Tiong 2007 [108]	25 RCTs aus systematischer Suche in Medline, Cochrane, Embase bis August 2005.	Periprostatischer Block vs keine Anästhesie, verschiedene Techniken und Dosierungen bei periprostatischem Block untereinander, Schmerzreduktion in Abhängigkeit von Zahl der Biopsien, topische Anästhesie vs periprostatischer Block, topische Anästhesie vs keine Anästhesie.	Durchschnittliche Differenzen in Schmerz Scores (VAS) für die verschiedenen Vergleichsgruppen: Block vs keine Anästhesie (20 Studien): -2,09 (95%CI -2,44 bis -1,75 = signifikant). Verschiedene Techniken (20) und Dosierungen (20) für Block: mit Ausnahme der Injektionstechnik lateral der Prostata oder Samenbläschen kein signifikanter Unterschied in Schmerzreduktion zwischen den verschiedenen Techniken. Scherzreduktion und Zahl der Biopsien (20 Studien) kein signifikanter Unterschied. Topische Anästhesie vs Block (6 Studien): signifikant stärkere Schmerzreduktion durch Block (-1,53). Topische Anästhesie vs keine Anästhesie (5 Studien): keine signifikante Differenz in Schmerzreduktion: -0,22 (95%CI -0,56 bis 0,12).	Noch umfangreichere Arbeit als Richman und Hergan.	1++	14, 19, 34-56
System.	Bootsma 2008	6 RCTs aus systematischer Suche in	Antibiotika-Prophylaxe vor Biopsie vs. keine	Bakteriurie: 4 Studien mit signifikant weniger in Antibiotika-Gruppe, 2 Studien ohne signifikante	Suchzeitraum nicht klar fest-	1+ - 1(-)	27-32

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Interventionen wurden geprüft	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
Review	[105]	Medline, Embase, Cochrane bis 2006 oder März 2007.	Prophylaxe bezüglich verschiedener Out-comes: Bakteriurie, Bakteriämie, Fieber, Harnwegsinfekt.	Unterschiede. Bakteriämie: kein signifikanter Unterschied (4 RCTs). Fieber: kein signifikanter Unterschied in 4 RCTs, signifikanter Unterschied in 1 kleinem RCT. HWI: kein signifikanter Unterschied in 1 RCT (457 Pat.), signifikanter Unterschied in 1 anderen RCT (231 Pat.).	gelegt, keine Meta-Analyse, Evidenztabellen z.T. missver-ständlich (Signi-fikanz).		

4. Diagnostik und Stadieneinteilung

Recherchedaten: 26.7.2006/ 27.7.2006 / 02.10.2006 / 16.08.2007 / 21.9.2006 / 25.09.2007/ 12.10.2007

Such-Strategien zur apparativen Diagnostik:
Suchstrategie 1 (Leitlinien und aggregierte Evidenz):
Suchworte „prostate“ und „cancer“
Datenbanken: Cochrane Collaboration, National Guidelines Clearinghouse (NGC, USA), Guidelines International Network (GIN),

Suchstrategie 2 (Meta-Analysen und Leitlinien):
Suchworte “prostate” und “cancer”, Limits: ab 2000, English, German, Meta-Analysis, Practice Guideline, Clinical Conference, Consensus Development Conference, Guideline
Datenbanken: PubMed

Suchstrategie 3 (systematische Reviews):
Suchworte: (CT OR (compute* AND and tomogra*)) AND ("Prostatic Neoplasms"[Mesh]) AND ((systematic and review) OR meta-analysis OR metaanalysis)
Datenbanken: PubMed

CT:
Suchstrategie 4 (ergänzende Primärpublikationen in PubMed) vor 2000:
Suchworte: (((diagnosis OR diagnoses OR diagnostic OR diagnostical) OR (accurate OR accuracy OR accurately)) OR ("Sensitivity and Specificity"[Mesh])) AND ("Prostatic Neoplasms"[MeSH Major Topic]) AND ("Tomography, X-Ray Computed"[MeSH Major Topic]) AND (English[lang] OR German[lang])) Limits: Publication Date from 1990/01/01 to 2000/01/01, Humans, English, German
(((diagnosis OR diagnoses OR diagnostic OR diagnostical) OR (accurate OR accuracy OR accurately)) OR ("Sensitivity and Specificity"[Mesh])) AND ("Prostatic Neoplasms"[MeSH Major Topic]) AND ("Tomography, X-Ray Computed"[MeSH Major Topic]) AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/11/19"[PDat]) AND (English[lang] OR German[lang]))
Datenbanken: PubMed

DRE:
Suchstrategie 5 (ergänzende Primärpublikationen in PubMed):
Suchworte: (DRE OR clinical examination) AND prostate AND (prostatectomy or RPE) AND (stage or staging)
Datenbanken: PubMed

MRT:
Suchstrategie 6 (systematische Reviews in PubMed):
Suchworte: ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) AND (("Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND (Humans[Mesh])) AND ((systematic and review) OR meta-analysis OR metaanalysis AND (Humans[Mesh])) AND (Humans[Mesh]))
Datenbanken: PubMed

Suchstrategie 7 (ergänzende Primärpublikationen in PubMedab 2000):
Suchworte: (((diagnosis OR diagnoses OR diagnostic OR diagnostical) OR (accurate OR accuracy OR accurately)) OR ("Sensitivity and Specificity"[Mesh])) AND ("Prostatic Neoplasms"[MeSH Major Topic]) AND ("Magnetic Resonance Imaging"[MeSH Major Topic]) AND (("2000/06/01"[PDat] : "2007/11/19"[PDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR German[lang]))
Datenbanken: PubMed

Szintigraphie:
Suchstrategie 8 (systematische Reviews in PubMed ab 2000):
Suchworte: ("Radionuclide Imaging"[Mesh] AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/11/06"[PDat]) AND (Humans[Mesh]))) and ("Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/11/06"[PDat]) AND (Humans[Mesh]))) AND ((systematic and review) OR meta-analysis OR metaanalysis AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/11/06"[PDat]) AND (Humans[Mesh]))) AND (("2000/01/01"[PDat] :

"2007/11/06"[PDat]) AND (Humans[Mesh]))
Datenbanken: PubMed

Suchstrategie 9 (ergänzende Primärpublikationen in PubMed):
Suchworte: (prostate and cancer) AND (((diagnosis OR diagnoses OR diagnostic OR diagnostical) OR (accurate OR accuracy OR accurately)) OR ("Sensitivity and Specificity"[Mesh])) AND ((bone and scan) OR scintigraphy OR (radionuclide and imaging)) AND (("2002/07/01"[PDat] : "2007/11/19"[PDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR German[lang]))
Datenbanken: PubMed

TRUS:
Suchstrategie 10 (systematische Reviews in PubMed):
Suchworte: (("Ultrasonography"[Mesh] AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/11/06"[PDat]) AND (Humans[Mesh]))) AND ("Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/11/06"[PDat]) AND (Humans[Mesh]))) AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/11/06"[PDat]) AND (Humans[Mesh]))) AND ((systematic and review) OR metaanalysis OR meta-analysis AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/11/06"[PDat]) AND (Humans[Mesh]))) AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/11/06"[PDat]) AND (Humans[Mesh]))
Datenbanken: PubMed

Suchstrategie 11 (ergänzende Primärpublikationen in PubMed):
Suchworte: ("Ultrasonography"[MeSH Major Topic]) AND ("Prostatic Neoplasms"[MeSH Major Topic]) AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic OR diagnostical OR accurate OR accuracy OR accurately OR sensitivity OR specificity) AND (("2000/01/01"[PDat] : "2007/11/20"[PDat]) AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR German[lang]))
("Ultrasonography"[MeSH Major Topic]) AND ("Prostatic Neoplasms"[MeSH Major Topic]) AND (diagnosis OR diagnoses OR diagnostic OR diagnostical OR accurate OR accuracy OR accurately OR sensitivity OR specificity) AND (Humans[Mesh]) AND (English[lang] OR German[lang]) Limits: Publication Date from 1990/01/01 to 1999/12/31
Datenbanken: PubMed

Ergebnis: 9 aggregierte Evidenzquellen, 51 Primärstudien

Suchstrategie 7 (ergänzende relevante Literatur):
Handsuche in Reviews und Publikationen der Suchstrategien 3 und 4

Suchstrategie 8 (ergänzende Primärpublikationen in PubMed):
Suchworte: (prostate and cancer) AND ((vitamin and e) OR (vitamin e) OR (tocopherol) OR ("Vitamin E"[Mesh])) AND (prevention OR

chemoprevention) Limits:
Datenbanken: PubMed

Ergebnis: 23 aggregierte Evidenzquellen, 23 Primärstudien, 7 Publikationen als Kontextliteratur

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	When men with prostate cancer develop biochemical evidence of hormone-refractory disease, their treatment options should be discussed by the urological cancer multidisciplinary team (MDT) with a view to seeking an oncological and/or specialist palliative care opinion as appropriate. Docetaxel is recommended, within its licensed indications, as a treatment option for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer only if their Karnofsky performance-status score is 60% or more. It is recommended that treatment with docetaxel should be stopped: at the completion of planned treatment of up to 10 cycles, or if severe adverse events occur, or in the presence of progression of disease as evidenced by clinical or laboratory criteria, or by imaging studies. Repeat cycles of treatment with docetaxel are not recommended if the disease recurs after completion of the planned course of chemotherapy. A corticosteroid such as dexamethasone (0.5 mg daily) daily is recommended as thirdline hormonal therapy after androgen withdrawal and anti-androgen therapy for men with hormone-refractory prostate.	--
EAU 2007 [66]	1. It is recommended to cease antiandrogen therapy once PSA progression is documented. 2. Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual antiandrogen withdrawal effect will become apparent. 3. No clear-cut recommendation can be made regarding the most effective drug for secondary hormonal manipulations since data from randomized trials are scarce. 1. In patients with a PSA rise only, two consecutive increases of PSA serum levels above a previous reference level should be documented. 2. Prior to treatment, PSA serum levels should be > 5 ng/mL to assure correct interpretation of therapeutic efficacy. 3. Potential benefits of cytotoxic therapy and expected side-effects should be discussed with each individual patient. 4. In patients with metastatic HRPCa, and who are candidates for cytotoxic therapy, docetaxel at 75 mg/m2 every 3 weeks has shown a significant survival benefit. 5. In patients with symptomatic osseous metastases due to HRPCa, either docetaxel or mitoxantrone with prednisone or hydrocortisone are viable therapeutic options.	grade B grade B grade C grade B grade B grade C grade A grade A

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
Dutch Urological Association 2007 [67]	Should hormone therapy be continued in patients who develop HRPC? Hormone therapy should be continued in patients with hormone-resistant metastatic prostate cancer (HRPC). Is secondary hormone therapy beneficial in patients with HRPC? Treatment with prednisone 5 mg twice daily should be considered for patients with symptomatic, advanced stage HRPC. Is chemotherapy beneficial for patients with HRPC? Patients with HRPC may be offered treatment with docetaxel given at a dose of 75 mg/m2 every 3 weeks combined with prednisone given at a dose of 5 mg twice daily. The combination of docetaxel and estramustine is not recommended given the increased risk of adverse events. Asymptomatic patients with HRPC who refuse docetaxel/prednisone are preferably treated with watchful waiting and symptom management.	--

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Winquist 2006 [541]	Syst. Review	27 RCTs aus Suche in Embase,Medline, Cochrane Library, DSR, ASCO conference proceedings bis März 2004, Ausschluss: nichtrandomisierte Studien, RTCs mit <50 Pat. pro Arm. Einschluss: Z.n. AD, klinisch relevante Endpunkte: OS, PFS, TTF, tumor response, PSA response, QOL,	nichthormonelle medikamentöse Therapien, keine Zweitlinien-therapien, keine Radionuklide, keine Bisphosphonate.	Aufteilung der Ergebnisse in Substanzklassen: verschiedene Zytostatika (4 ältere RCTs): Cisplatin, MTX, Cyclophosphamid, 5-FU, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin C Ergebnisse: keine Verbesserung des OS (4 RCTs) oder DP (2 RCTs), keine Verbesserung tumor response (3 RCTs), keine Verbesserung von Symptomen bzw. Schmerzen (1 RCT), Verbesserung der TTF durch Mitomycin vs Epirubicin+EMP (1RCT), keine QOL erhoben. nichtzytostatische Substanzen (8 RCTs): Liarozol, Suramin, Atrasentan, Prinomastat, APC8015 Ergebnisse: keine Verbesserung des OS (4 RCTs), z.T. Verbesserung von TP oder PFS (2 RCTs), Verbesserung der PSA-Response (7 RCTs), keine Verbesserung der QOL (3 RCTs). Mitoxantron (3 RCTs): M+Steroid vs Steroid allein Ergebnisse: keine Verbesserung des OS (3 RCTs),	Schlussfolgerung der Autoren: Docetaxel-based chemotherapy given every three weeks was the only treatment that demonstrated an overall survival benefit in men with HRPC . Most men receiving docetaxel had metastases, so the timing of docetaxel therapy in men without metastases should not only be carefully considered but also studied further. Use of	1++	Weißbach 1998, Newling 1993, Murphy 1988, LoEning 1983 Carducci 2003/4, Small 2000/2/3, Ahmann 2001, Debruyne 1998 Berry 2002, Kantoff 1999,

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
		Tox.		TTP-Verlängerung durch M+Steroid (um 4 bzw. 1,4 Monate), keine Verbesserung des tumor response (2 RCTs), Verbesserung der PSA-Response (1 RCT), Verbesserung von Stärke und Dauer von Schmerzen (1 RCT), Verbesserung in QOL. Doxorubicin und Epirubicin (6 RCTs): Kombinationen aus Doxorubicin, 5-FU, Mitomycin, EMP mit inkonsistenten Ergebnissen auf Grund unterschiedlicher Kombinationen, Verbesserung des OS durch Doxo-FAM vs FAM. Vinorelbin (1 RCT): Vinorelbine+Hydrocortison vs Hydrocortison Ergebnisse: Verbesserung PFS (+0,9 Monate), keine Verbesserung OS, Verbesserung PSA-Response, clinical benefit response (Schmerz etc.), keine Verbesserung von QOL, häufigere hämatolog. Tox bei Vinorelbin. Estramustin EMP (6 RCTs): EMP vs Placebo oder AD, EMP+Paclitaxel o. MPA o. Prednimustin vs. kein EMP in Kombination Ergebnisse: keine Verbesserung OS (6 RCTs), Verbesserung von TTP in 1 von 5 RCTs (+1,5 Monate), keine Verbesserung von Schmerz, Performance oder subjective Response (2 RCTs), keine Verbesserung tumor response (3 RCTs), bessere PSA-Response (3 RCTs). höhere GI-Tox, mehr Brustschmerz/Gynäkomastie, Beinödeme, Thrombosen und kardiovaskuläre Todesfälle, weniger Neutropenie. Docetaxel (2 RCTs): Docetaxel+Prednison vs Mitoxantron+Prednison (1RCT). Ergebnisse: Verbesserung OS (+2,4 M) bei dreiwöchentlicher Gabe, Verbesserung Schmerz und QOL, PSA-Response, geringe Toxizitäten häufiger bei Docetaxel, schwere Tox nicht häufiger. Docetaxel+EMP vs Mitoxantron+Prednison (1RCT)	EMP in combination with other cytotoxic agnts is probably not worthwhile due to the increased risk of clinically important toxicities without clear evidence of improved survival or palliation. Mitoxantrone-prednisone and weekly docetaxel-prednisone are associated with symptom palliation and improved disease control without improved OS, and can be considered clinical alternatives to docetaxel given every three weeks.		Tannock 1996 Anderström 1995, Laurie 1992, Saxman 1992, Murphy 1988, Stephens 1984 Abratt 2004 Berry 2001, Hudes 1999, Iversen 1997, Johansson 1991, De Kernion 1988, Murphy 1979 Tannock 2004 Petrylak 2004

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
				Ergebnisse: Verbesserung OS (+1,9 M), Verbesserung PFS, keine Verbesserung Schmerz, Verbesserung PSA-Response, mehr Thrombosen, höhere gastrointestinale und neurologische Tox.			

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Verg-leichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Berthold 2008 [540]	RCT	1.006	cTxNxM1, hormon-resistent	Docetaxel alle 3 Wo + Pre-dnison (D3P)	Doc-etaxel alle 1 Wo + Prednison (D1P) Mitoxantron + Prednison (MP)	?	OS	D3P / D1P / MP OS: 19,2 M / 17,8 M / 16,3 M 3-J-OS: 18,6% / 16,8% / 13,5% HR: 0,79 / 0,87 p: 0,004 / 0,086	Update von Tannock 2004. Signifikante Verbesserung des Über-lebens mit Docetaxel alle 3 Wo.	1+
Carducci 2007 [752]	RCT	809	cTxNxM1, kastrationsresistent, Alter durchschn. 72 J	Atra-sentan	Placebo	?	TTP, OS, TTPSA, BAP, BSI	keine signifikante Veränderung in TTP, OS, TTPSA, BSI. signifikant geringere Zeit bis zum BAP-Anstieg mit Atrasentan. signifikant mehr Herzinsuffizienzen im Atrasentan-Arm.	Ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis.	1+
Fossa 2008 [753]	RCT	134	cTxNxM1, kastrationsresistent, Alter median 70-72 J	Docetaxel wöchent-lich + Pred-nisolon.	Pred-nisolon	?	OS, PFS	DP / P PFS: 11 M / 4 M p=0,08 OS: 27 M / 18 M p=0,015	Randomisation / Verblindung nicht beschrie-ben, generell schlechtes Reporting, kleine Patien-tenzahl.	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Verg-leichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Fossa 2007 [542]	RCT	109	cTxNxM1, kastrationsresistent, Alter median 70-72 J	Docetaxel wöchentlich + Pre-dnisolon	Prednisolon	?	OS, PFS	DP / P PFS 11 M / 4 M OS 27 M / 18 M 1-J-OS 82% / 67% 2-J-OS 61% / 29%	Diese Publikation liegt der Fossa 2008 Zugrunde.	1+
Fossa 2001 [527]	RCT	201	cTxNxM1, kastrationsresistent und symptomatisch, Alter ,median 72J	Flutamide	Prednison	?	TTP, OS, SR, BR, QOL	kein Unterschied bzgl. TTP, OS, SR, BR. SR in 45% vs 56%. BR in 23% vs 21%. signifikant bessere QOL-Werte für Predni bezüglich Schmerz, Müdigkeit, Appetit, GI-Symptomen, allgemeine QOL.	Wirksamkeit von Predni nicht gegen Placebo, sondern als vorher-nachher-Vergleich (Fallserien-design).	1+ (3)
Oudard 2005 [754]	RCT	127	cTxNxM1 kastrationsresistent, Alter ,median 68J	Docetaxel in zwei versch. Gaben plus Predni plus Warfarin.	Mitoxantron plus Predni	median 12 Mo (1 J)	TTPSA, OS	signifikant verlängerte TTPSA in beiden Docetaxel-Armen. OS 18,6 bzw. 18,4 M (Docetaxel) vs 13,4 M (Mitoxantron) nicht signifikant.	--	1+
Small 2000 [755]	RCT	--	--	--	--	--	--	--	--	--

4.1 Pathomorphologische Diagnostik

Dieses Kapitel orientiert sich an den Empfehlungen des College of American Pathologists [121], der WHO/UICC [122], des Royal College of Pathologists (RCPath, UK) [123] sowie des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie [124]. Dabei geht es in den Anforderungen an einigen Stellen über die genannten Konsensuspapiere hinauf. Dem Kapitel liegt weiterhin vom Autor eingebrachte Literatur zugrunde.

5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

5.1 Therapieplanung und Aufklärung

Das Kapitel beruht auf den Quell-Leitlinien {{12251 National Collaborating Centre for Cancer 2008;12252 Dutch Urological Association 2007;5720 Heidenreich,A. 2007;}} und einer tabellarischen Zusammenstellung der Therapieeffekt aus den zu den Therapieverfahrenen vorhandenen Studien oder agggregierten Evidenzquellen.

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-grad	Literatur-belege
NICE 2008 [102]	Healthcare professionals should discuss all relevant management options recommended in this guideline with men with prostate cancer and their partners or carers, irrespective of whether they are available through local services. Healthcare professionals should ensure that mechanisms are in place to allow men with prostate cancer and their primary care providers to gain access to specialist services throughout the course of their disease. Healthcare professionals should adequately inform men with prostate cancer and their partners or carers about the effects of prostate cancer and the treatment options on their sexual function, physical appearance, continence and other aspects of masculinity. Healthcare professionals should support men and their partners or carers in making treatment decisions, taking into account the effects on quality of life as well as survival. Healthcare professionals should offer men with prostate cancer and their partners or carers the opportunity to talk to a healthcare professional experienced in dealing with psychosexual issues at any stage of the illness and its treatment. Given the range of treatment modalities and their serious side effects, men with prostate cancer who are candidates for radical treatment should have the opportunity to discuss their treatment options with both a specialist surgical oncologist and a specialist clinical oncologist.	--	--	--
NICE 2008 [102]	Prior to treatment, men and their partners should be warned that treatment for prostate cancer will result in an alteration of sexual experience, and may result in loss of sexual function. Men and their partners should be warned about the potential loss of ejaculation and fertility associated with treatment for prostate cancer. Sperm storage should be offered. Healthcare professionals should ensure that men and their partners have early and ongoing access to specialist erectile dysfunction services. Men undergoing treatment for prostate cancer should be warned of the likely effects of the treatment on their urinary function.	--	--	--
Dutch	To determine the role of radical prostatectomy (external radiotherapy, brachytherapy) as a treatment option for	--	--	--

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-grad	Literatur-belege
Urological Association 2007 [67]	patients with localised prostate cancer, the advantages and disadvantages of the various treatment options, including external radiotherapy and brachytherapy (radical prostatectomy), must be weighed against active monitoring. Based on the available evidence on the treatment of patients with localised prostate cancer, the working group cannot make any recommendations regarding which treatment is preferred. The working group also cannot recommend a specific treatment based on the reported adverse events and complications. The choice of treatment is determined after consultation with the patient whom the physician should inform thoroughly and as objectively as possible regarding the efficacy and toxicity of each treatment modality. The patient's age and general condition are taken into account in the decision, particularly when considering the option of withholding treatment.			
Dutch Urological Association 2007 [67]	It appears that adverse events and complications vary depending on the treatment modality. The risk of incontinence and strictures is greatest after surgery. The risk of acute retention is greatest after brachytherapy. The risk of rectal symptoms is greatest after external radiotherapy. The risk of erectile dysfunction is lowest after brachytherapy. It is advisable to assume that men with prostate cancer have specific psychosocial issues arising from disease- or treatment-related sexual dysfunction, urinary symptoms, gastrointestinal symptoms, and the slow course of the disease. Men with prostate cancer should be provided with sufficient counselling regarding the disease, treatment options, and the possible side effects of treatment. Men and their partners should be made aware of the educational materials available, the time and location of educational meetings, the services provided by patient organisations, and the contact information for discussion groups. Involving men and their partners in treatment decisions is recommended. Specialised (oncology or urology) nurses can play an important role in the detection of psychosocial issues and in counselling men and their partners on the disease and treatment. The emotional processing and functioning of the partner of a man with prostate cancer warrants explicit attention in the management of the disease. Participation in group meetings or support groups may be offered to men with prostate cancer to gain more social support and enhance emotional processing of the disease and the consequences of therapy.	--	--	--
AUA 2007 [117]	An assessment of the patient’s life expectancy, overall health status, and tumor characteristics should be undertaken before any treatment decisions can be made. A patient with clinically localized prostate cancer should be informed about the commonly accepted initial interventions including, at a minimum, active surveillance, radiotherapy (EBRT and interstitial), and RP. A discussion of the estimates for benefits and harms of each intervention should be offered to the patient. Patients with localized prostate cancer should be offered the opportunity to enroll in available clinical trials examining new forms of therapy, including combination therapies, with the goal of improved outcomes.	--	--	--

A2) Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung

	Radikale Prostatektomie **Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren**	**EBRT**	**LDR**	**HDR**
Erektile Dysfunktion				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [67]	70%, markedly reduced by nerve sparing operation (14%-56,6%)	50-70%	10-70%	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [66]	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) [207]	<5-86%	77%	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. preventive TaskForce, Screening for prostate Cancer 2002 (syst. Review) [209]	20-70%	20-45%	45%-57%	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [210]	76-80%	45-63,5%	36%?	Keine Angaben
Vargas 2005, Grills 2004 (Kohortenstudien) [216; 217]	--	--	--	45%- 61,6%
Blasenstörungen (Harninkontinenz/ Entleerungsstörungen)				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [67]	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) [66]	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) [207]	5-62%	2-23,9%	2-32%	Keine Angaben
U.S. preventive TaskForce, Screening for prostate Cancer 2002 (syst. Review) [209]	15%-50%	2%-16%	6%-57%	Keine Angaben

	Radikale Prostatektomie **Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren**	**EBRT**	**LDR**	**HDR**
Mambourg 2006 (HTA) [210]	10-20%	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
Vargas 2005 (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 (Kohortenstudien) [216; 217]	--	--	--	13,7%-32%
Interstinale Problematik (ohne Blutung)				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [67]	keine	30% (persistent events: 10%)	3-21% (Grade II/III proctitis)	Keine Angaben
EAU 2007 (Leitlinie) [66]	keine	12,4% (only persistent events)	--	--
Wilt 2008 (syst. Review) [207]	15%	31,8%	8-13%	Keine Angaben
U.S. preventive TaskForce, Screening for prostate Cancer 2002 (syst. Review) [209]	0%	6%-25%	18%	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [210]	20,9-23,9%	26,7-43%	Keine Angaben	Keine Angaben
Vargas 2005 (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 (Kohortenstudien) [216; 217]	--	--	--	3,9%-6%
Andere Nebenwirkungen				
Rektale Blutung				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [67]	-	< 30%, 8% required treatment	Keine Angaben	Keine Angaben
Wilt 2008 (syst. Review) [207]	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
U.S. preventive TaskForce, Screening for prostate Cancer 2002 (syst. Review) [209]	Keine Angaben	Keine Angaben	19%	Keine Angaben
Mambourg 2006 (HTA) [210]	0%	8%-25%	Keine Angaben	Keine Angaben
Grills 2004 (Kohortenstudie) [217]	--	--	--	2%

	Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren	EBRT	LDR	HDR
Rektale Verletzung				
EAU 2007 (Leitlinie) [66]	0-5,4%	--	--	--
Strahleninduziertes Karzinom				
Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [67]	--	RR 1-1,7	--	--
EAU 2007 (Leitlinie) [66]	--	RR 1,7-2,34 (Baxter, Liauw, s.u.)	--	--

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Baxter 2005 [218]	Kohorte	85.815	PCa-Patien-ten nach RPE oder RT, Über-leben mind. 5 J	EBRT (n=30.552)	RPE (n=55.263)	Median 9-9,5J	Rate an kolo-rekta-len Tu-moren .	Tumoren in RPE-Gruppe: Rektal (Bestrahlungsareal): 143 (0,3%). Rektal, sigmoidal, zaekal (potentielles Bestrahlungsareal: 437 (0,8%). Übriges Kolon (kein Bestrahlungsareal): 324 (0,6%). Tumoren in EBRT-Gruppe: Rektal (Bestrahlungsareal): 124 (0,4%). Rektal, sigmoidal, zaekal (potentielles Bestrahlungsareal: 249 (0,8%). Übriges Kolon (kein Bestrahlungsareal): 160 (0,5%). In multivariater Analyse erhöhtes relativesRisiko von 1,7, bei EBRT im Bestrahlungsareal ein kolorektales Ca zu bekommen.	Geringe Fallzahlen .	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Brenner 2000 [219]	Kohorte	122.123	PCa-Patien-ten nach RPE oder RT, Über-leben mindestens 2 Mo (SEER-Datenbank).	EBRT (n=51.584)	RPE (n=70.539)	durch schn. 4,3 J (Über-leben)	Rate an Zweit-mali-gnomen.	<u>signifikant erhöhtes Risiko eines Zweitmalignoms im Vergleich EBRT vs RPE:</u> jegliches Zweitmalignom irgendwann nach 2 Monaten: 1/290 Patienten. jegliches Zweitmalignom nach 5 J: 1/125 Patienten. jegliches Zweimalignom nach 10 J: 1/70 Patienten. häufigste Tumoren: Blase, Lunge, Rektum, Sarkom im Bestrahlungsfeld.	--	2+
Liauw 2006 [220]	Fallserie	348	medianes Alter 69-70,	LDR (144 Gy) oder LDR+EBRT (100-108 Gy +45 Gy) keine Vergleichsintervention		Median 10-11 J	Rate der Spätneoplasien (>5J)	15 Spätneoplasien (4,3%) = 11 Blasen-, 3 Kolorektale und 1 urethrales Ca Zahl der Blasenkarzinome übersteigt die der in der Normalbevölkerung erwartete Zahl von Malignomen (11 vs 4,7), der Unterschied ist aber nicht signifikant		3

5.2 Active Surveillance

Recherchedatum: 01.08.2006 ; Aktualisierungsrecherche: 19.3.2009

Such-Strategie zum Stellenwert des Watchful-Waiting beim Prostatakarzinom:

("Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom")
AND
("watchful-waiting"[tiab] OR "wait-and-see"[tiab] OR "expectant management"[tiab] OR "conservative management"[tiab] OR "deferred treatment"[tiab])

Such-Strategie zum Stellenwert der active-surveillance-Strategie:

("Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom")
AND
(Nach Ergebnisprüfung entfernt: Filter für Studienqualität)
AND ("active-surveillance"[tiab] OR "expectant management"[tiab])

Ergebnis: 7 aggregierte Evidenzquellen, 14 Primärstudien, 7 Publikationen als Kontextliteratur, 4 Publikationen zur Lebensqualität

A) Entsprechende Empfehlungen der Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews (Studien bis 2002 werden berücksichigt)

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
Australian Cancer Network – NHMRC, 2002 [279]	Verglichen wurden Studien zu Prostatektomie, Externe Strahlenherapie, Brachytherapie mit Watchful-Waiting. Die Evidenz für die Über- oder Unterlegenheit einer der untersuchten Therapien wird als unvollständig angesehen. Auch die Ergebnisse der Skandinavischen Studien werden nicht als eindeutig aufgefaßt.. Active-Surveillance wird nicht eigenständig untersucht.	--	1+	Albertsen 1995 Albertsen 1998 Adolfsson 1998 Johanssen 1997 Borre 1997 Chodak 1994 Brasso 1998 Lu-Yao 1997

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Systematischer Review	Saad, 2006 [260]	Studien zu Patienten auf Wartelisten, die sich bereits für eine chirurgische Intervention entschieden haben. Es wurden Patienten	Untersucht wurde ein quasi "watchful-waiting", Patienten waren auf der Warteliste für Prostatektomie; Wartezeiten von Tagen bis mehr als 5 Monaten.	Es wurde kein Unterschied zwischen den Wartelistengruppen und den sofort behandelten Patienten gefunden. Berichtet wird ein - statistisch nicht signifikanter - Trend zugunsten der später therapierten Patienten.	--	2++	

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
		unterschiedlicher Tumorstadien und histologischer Schweregrade einbezogen.					
Systematischer Review	Alibhai, 2004 [258]	Therapievergleichsstudien in Form randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) in englischer Sprache (es wurden vor allem ältere Studien aus den 80er Jahren gefunden).	radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, Watchful-Waiting, Antiandrogen.	Es wurden zwei RCTs gefunden: Graverson 1990 - dort folgende Ergebnisse: nach 5 Jahren haben Patienten im klinischen Stadium II einen Vorteil durch Watchful-Waiting mit 84% Gesamt-Überleben versus 76% Überlebenden (Gesamt) nach Prostatektomie; Bei Holmberg-Bill-Axelson 2002 haben Patienten im klin. Stadium I einen Vorteil von der Prostatektomie: (0% Gesamtüberlebenden standen 60% Überlebende aus der Watchful-Waiting-Gruppe gegenüber (damals keine stat. Signifikanz; CI 0,87 - 2,67).	Der eine eingeschlossene RCT (Graverson) ist relativ alt und untersucht nur eine kleine Patientenzahl.	1-	
Review	Parker, 2004 [254]	Studien zu Watchful-Waiting, Active-surveillance und krankheitsspezifischem Überleben. Eine systematische Recherche-Strategie wird nicht angegeben.	Watchful-Waiting, Active-surveillance, Andere Therapien im Vergleich.	--	Kein systematisches Review, alle relevanten Studien werden aber erfasst und diskutiert. Der Einsatz der PSA-DT als Entscheidungsparameter ist abhängig von Kenntnissen über Schwellenwerte und notwendige Zahl der Wiederholungs-messungen bzw. Messzeit-räume; diese Kriterien sind noch nicht ausreichend belegt und untersucht.	1-	
Systematischer Review	Harris, 2002 [756]	--	radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, Watchful-Waiting, Antiandrogen.	Krankheitsspezifisches Überleben: Prostatektomie versus Watchful-Waiting: 96.6%. Prostatektomie versus Radiotherapie: 84.6% (p=0.02; über 5 J).	Es wurden auch Schadwir-kungen der unterschiedlichen Vorgehensweisen analysiert: 12 Monate nach Prostatektomie ist bei 20% - 70% der prostatek-tomierten Männer mit redu-	1++	

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
				Anti-A (oestrogen) Mortalität: 12% bei Östrogen - 28% unter Watchful-Waiting; p=0.03. Gesamt-Überleben: 47% unter Östrogen versus 40% auf der Warteliste (deferred treatment); p=0.48.	zierter Sexualfunktion zu rechnen; bei 15% - 50% Probleme mit der Miktion.		
Pooled analysis of six cohort studies	Chodak, 1994 [265]	--	--	87% 10 -year disease-specific survival with low or intermediate grade tumours. "An argument for aggressive therapy is that overall survival after treatment closely approximates the expected survival among men of similar ages in the general population. Our data indicate, however, that essentially the same outcome can be achieved for at least 10 years with initially conservative management of grade 1 or grade 2 prostate cancer."	included in Harris 2002; included in Roayl Surgeons of Ireland 2002; included in Australian Guideline 2002.	1++	
Guideline	Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI), 2002 [757]	--	--	--	Die Leitlinie enthält in den tabellarischen Darstellungen einige Fehler und zitiert überwiegend ältere Literatur; neuere Studien wurden nicht berücksichtigt, obwohl sie zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung publiziert waren.	4	

B) Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (vorzugsweise ab 2002 und damit in den Quellen aufbereiteter Evidenz unberücksichtigte Literatur)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Out-comes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bill-Axelson, 2005 [78]	RCT	Ausgangs-gruppe: 695 Teilnehmer Prostatek-tomiegrup-pe 347 Männer Watchful-Waiting-Gruppe 348 Männer	Eingeschlossen waren Patienten mit neu dia-gnostiziertem Pros-tatakarzinom und klinischem Stadium T1b, T1c, oder T2; Rund 75% der Patienten (Altersmittel 64,7 Jahre) hatten tastbare Tumoren, die regelhaft größer waren als die durch PSA-Screening entdeckten Karzinome.	Radikale Prostatektomie, Watchful-Waiting.		mittlere Nach-beobacht-ungszeit 8 J.	Mortalität	Der Vorteil der Prostatektomie bezüglich der Gesamtmortalität war (auf 5%-Niveau) statistisch signifikant; jedoch war der Schutzeffekt bei jüngeren Patienten ausgeprägter: von den Patienten < 65 waren 19,2% in der Watchful-Waiting-Gruppe nach 10 Jahren verstorben und nur 8,5% in der operierten Gruppe. Bei Patienten > 65 waren 11,5% in der Watchful-Waiting-Gruppe verstorben versus 8,5% in der Prostatektmie-Gruppe. Absolute Risiko-Differenz: 2% nach 5 Jahren und 5% nach 10 Jahren. Operierte Männer hatten ein insgesamt geringeres Sterberisiko.	1+
Holmberg, 2002 [758]	RCT	Ausgangs-gruppe: 695 Teilnehmer Prostatekto miegruppe 347 Männer Watchful-Waiting-	Patienten mit neu dia-gnostiziertem Pros-tatakarzinom und klinischem Stadium T1b, T1c, oder T2. Durchschnittsalter bei Eintritt: 64,7 J. Ekrutierung: 1989-1999 Patienten aus 14 schwedischen Krankenhäusern.	Radikale Prostatektomie, Watchful-Waiting.		mittlere Nach-beobacht-ungszeit 6,2 J	Mortalität	Im Vergleich zur Watchful-Waiting-Gruppe reduzierte die radikale Prostatektomie das Todesrisiko durch Prostatakarzinom nach mittleren 6.2 Jahren signifikant: 16/374 [4.6%] der operierten Patienten verstarben an Prostatakarzinom. 31/348 [8.9%] Patienten aus der Beoabachtungsgruppe verstarben an Prostatakarzinom; 95% CI 0.27 to 0.91. Für das allgemeine Sterberisiko (death from any cause) ergab sich	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Out-comes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
		Gruppe 348 Männer.						kein statistisch signifikanter Unterschied: 53/347 [15.3%] Todesfälle bei Operierten. 62/348 [17.8%] Todesfälle in der Beobachtungsgruppe; 95% CI 0.57 to 1.20.	
Albertsen, 2005 [4]	Kohorten -studie	--	Patienten aus einer Kohorte von 1998: Im Tumorregister von Connecticut erfasste Patienten im Alter zwischen 65-75 J bei Diagnosestellung und mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom.	--		Mittlere Beobacht-ungszeit 24 J (Bereich, 16-33 J)	--	Es ereigneten sich 33 Todesfälle durch Prostatakarzinom pro 1.000 Personen-Jahre während der ersten 15 Jahre (95% CI, 28-38); in den späteren Jahren (also nach mehr als 15 Jahren) ereigneten sich 18 Prostatakarzinom-bedingte Todes-fälle pro 1.000 Personen-Jahre (95% CI, 10-29). In der verlängerten Nach-beobachtungszeit zeigte sich, dass eine Progression der diagnostizierten Prostatakarzinome nach mehr als 15 Jahren nicht zu beobachten war. Männer mit gut differenzierten Tumoren (low-grade) haben nur ein geringes Risiko einer Progression; selbst nach 20 Jahren des Zuwartens oder der alleinigen androgen-entziehenden Therapie.	2+
Aus, 2005 [259]	Kohorten -studie	Zwischen 1987-1999 wurden insgesamt 8.887 Patienten mit einem Prostata-karzinom registriert.	Beobachtungsdaten mit Angaben zu Überleben und Todesursachen bis einschließlich 31. Dezember 2002 konnten in die Analyse einbezogen werden. Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 75 Jahre; im Mittel 74,1	Watchful-Waiting.			Mortalität	Insgesamt betrug das Prostata-karzinomspezifische Todesfallrisiko nach 15 Jahren 56% bei Anwendung der im Beobachtungszeitraum üblichen Diagnose- und Behand-lungsstrategien. Die für das Ende des Beobachtungs-zeitraums berechnete Gesamtmorta-lität betrug 85%.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Out-comes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Jahre; Bereich 40-96 Jahre.						
Ali, 2007 [759]	Kohorten -studie	660 Männer	Prostatakarzinom	270 mit initialer Surveillance-Strategie – davon 104 aktive Behand-lung im Verlauf (Prostatektomie, Radiation, Hormon-behandlung).		Mittlere Beobach-tungszeit 63 Monate	freies PSA, PSA-Dichte, bioptische "total cancer length", klinische Symptomfre iheit, Tod	Männer mit frühem, low-grade und low stage PCa profitierten bei einem PSA-DT>4 Jahren von einer Surveillance-Strategie hinsichtlich der genannten Outcomes in höherem Maße als bei anderen Therapien.	2++
Barnholtz-Sloan, 2003 [760]	Kohorten -studie	3.337 Kaukasier, 1.947 Afro-Amerikaner	Fortgeschrittenes Prostatakarzinom.	Langzeit-Beobacht-ung nach Erst-diagnose.		Durch-schnittlich 20 J.	Relatives Überleben.	Relatives Überleben stieg in den letzten drei Dekaden an. Signifikanz erreichten dabei nur Männer, die länger als 24 Monaten nach Diagnosestellung überlebten.	2+
Klotz, 2004 [761]	Kohorten -studie	299 Patienten	“Good risk” oder “intermediate risk” prostate cancer, alter als 70	Kollektiv hatte primär Surveillance-Strategie, radikale Prostektomie erfolgte bei PSA-DT< 2 Jahre oder Progression unter Rebiopsie.		Follow-up bis zu 10 J.	Relatives (Tumorspe-zifisches Überleben) und Gesamt-überleben.	Gesamtüberleben nach 8 Jahren: 85%, relatives Überleben 99%.	3
Meng 2003 [268]	Kohorten -studie	457 Patienten	PCa in lokalen Stadien < T3a ohne positiven Nodalstatus oder Metastatiesierung.	Initiale WW-Strategie.		Follow-up bis 8 J.	Parameter, die im Ver-lauf zur Konversion einer aktiven Behandlung führten; Art der weiter-führenden aktiven	Jüngeres Gesamtalter, höheres Bildungsniveau, höheres PSA und erhöhter Gleason-Score führten bei 41% nach 1,7 Jahren (Median) zur aktiven Weitertherapie, die zu 72% als Androgen-Deprivation durchgeführt wird.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Out-comes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
							Therapie.		
Roemeling, 2007 [762]	Kohorten-studie	278 Patienten	PCa im lokalen Stadium (79,1% T1c; 20,9% T2); Alter 69,8 (Median); PSA 3,6 ng/ml (Median)	Erfassung von Baseline-Charakteristika und Outcomes		1993-2006	Gesamtüberleben; spezifisches Überleben	Nach 8 Jahren: Gesamtüberleben 89%, krankheit-spezifisches Überleben: 100%.	2+
Roemeling 2006 [262]	Kohorten-studie	293 Patienten	PCa im lokalen Stadium T1c oder T2; PSA 4,8 ng/ml (Durchschnitt); Alter 65,7 (Durchschnitt).	Alle Teilnehmer erfüllten Kriterien einer „Active Surveillance-Strategie“, drei Therapien wurden durchgeführt: Radikale Prostektomie (136), Radiotherapie (91), Watchful Waiting (64).		1993-1999	Gesamt-überleben, tumorspezifisches Über-leben.	Gesamtüberleben: 85,4%, tumorspezifisches Überleben 99,2% (RP 99,2 %; RT 98,6%; WW 100%).	2+
Klotz, 2005 [221]	Kohorten-studie	n=299	PSA ≤ 10, Gleason ≤ 6, T1c/T2a, 15 J. Lebenserwartung, < 3 Stanzen pos., < 50% pro Stanze	Langzeitbeobacht-ung, PSA-DT Messung.		64 Mo.	Überleben	2 PCa-Todesfälle, 34% ausgeschieden. 8 J. Überleben 85%, PCa-spez. Überleben 99,2%.	2+
Klotz, 2006 [264]	Kohorten-studie	n=299	--	Langzeitbeobacht-ung, PSA-DT Messung. 3-monatl. PSA u. DER über 2 J, dann 6 Mo, nach 1 J, 10-12 Stanzen, dann aller 3-5 J.		76 Mo.	--	24 Pat. RP mit PSA-DT < 2 J.	2++
Panagiotou 2004 [266]	Kohorten-studie	n=192 von 561 (34%)	T1-4	48% tumorbedingte Intervention: 63% biochem. oder klin. Progress, kurative		3,6 J.	Gesamt-überleben 78%, tu-morspez.	unabhängige Prädiktoren für die Intervention: PSA-DT, Gleason-Score, Zahl der pos. Biopsien.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Out-comes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
				Therapie 22%.			Überleben 98,8%.		
Hardie 2005 [269]	Kohorten -studie	n=80	T1, T2, PSA ≤ 20, Gleason-Score ≤ 7.	3-6 monatlich DRE und PSA.		Follow-up 42 Mo.		80% blieben unter AS, 14% RP/RT, 5 tot.	2++

Anhang: Verschiedene Definitionen von insignifikantem PCa in der Literatur

Autor, Jahr	Definition von insiginifikant	Vorhersage mittels	Patienten	Ergebnis
Augustin 2003 [239]	≤0,5 cc, GS≤6	cT, PSAD ≤0,1, 1% PCa in Gesamtbiopsie	1254	5,8% mit bestätigtem insignifikantem PCa; PPW 45%, NPW 93,3% für PSAD+%PCa, cT zeigte keine Korrelation
Carter 1997 [80]	Insignifikant: <0,2 cc, organbegrenzt, GS <7. Minimal: 0,2-0,5 cc, organbegrenzt, GS <7. moderat: >0,5 cc oder Kapseldurchbruch und GS <7. fortgeschritten: Kapseldurchbruch oder R1/2 und GS ≥7.	PSAD, GS, Zahl positiver Zylinder, % Tumor im Zylinder.	240 cT1c	17% mit bestätigtem insignifikantem PCa, minimal 12%, moderat 52%, fortgeschritten 19%.
Chan 2001 [228]	≤0,5 cc, GS<7, organbegrenzt.	Zahl der Zylinder (<9 Zylinder vs ≥9)	297	77,4% vs 74,6% mit bestätigtem insignifikantem PCa <9 Zylinder vs ≥9 Zylinder (kein Unterschied).
Cupp 1995 [245]	<0,5 cc.	Tumorvolumen in Biopsie.	130	2,3% mit bestätigtem insignifikantem PCa, keine relevante Korrelation zwischen Tumorvolumen in Biopsie und Volumen im RPE-Präparat.
Dong 2008 [224]	<0,5 cc, GS≤6, organbegrenzt.	Kattan-Nomogramm (PSA, Prostata-Volumen, cT, GS) und Steyerberg-Nomogramm (PSA, Prostata-Volumen, cT, GS, Verhältnis maligner/benigner Anteile in Zylinern).	296	27,4% mit bestätigtem insignifikantem PCa; AUCs 0,777 vs 0,772.
Elgamal 1997 [232]	<0,5 cc, GS<7, organbegrenzt.	Tumorlänge in Biopsie.	100 cT1c	22% mit bestätigtem insignifikantem PCa, 18 von 19 insignifikanten PCa richtig identifiziert, aber auch 19 von 78 signifikanten PCas als insignifikant eingestuft.

Autor, Jahr	Definition von insiginifikant	Vorhersage mittels	Patienten	Ergebnis
Epstein 1994 [230]	Insignifikant: <0,2 cc, organbegrenzt, GS <7. Minimal: 0,2-0,5 cc, organbegrenzt, GS <7. moderat: >0,5 cc oder Kapseldurchbruch und GS <7. fortgeschritten: Kapseldurchbruch oder R1/2 und GS ≥7.	PSAD <0,1, low-intermediate Grade, Tumor <3 mm in nur 1 Zylinder.	157+64+439	16% insignifikant, 10% minimal, 37% moderat, 37% fortgeschritten, PPW der Vorhersage-Parameter 95%, NPW 66%, PPW für insignifikant 73%.
Epstein 1999 [229]	„very limited“: <0,2 cc, kein Gleason pattern 4/5, organbegrenzt.	Biopsie-Ergebnisse	395 mit cT1c und bereits einmalig negativer Biopsie.	28,4% mit bestätigtem insignifikantem PCa, minimale Korrelation zwischen Biopsie-Ergebnissen und insignifikantem Tumor.
Ghavamian 1999 [236]	≤0,5 cc, GS<5	cT1c	1.041	nur 3,8% mit bestätigtem insignifikantem PCa.
Goto 1996 [233]	≤0,5 cc, organbegrenzt, gut oder mäßig differenziert	cT, PSA, PSA, Tumorlänge in Biopsie.	170	10% mit bestätigtem insignifikantem PCa; signifikante Einflussfaktoren waren Tumorlänge und PSAD.
Hirano 1998 [249]	Basierend auf Tumorvolumen, Tumor-Verdopplungszeit, Lebenserwartung und GS (Mayo-Kriterien).	Computer-Modell auf der Basis von Inzidentalomen zur Berechnung der Verdopplungszeit.	59 autoptische PCas	Etablierung des Konzepts der Tumor-Verdopplungszeit zur Signifikanzbestimmung: <3 Jahre = signifikant, >4 Jahre = insignifikant.
Horninger 1999 [237]	<0,5 cc, GS<7	PSA, %fPSA, PSAD, PSA	102	PSA und %fPSA korrelieren mit insignifikantem PCa.
Irwin 1994 [231]	Low volume, gut differenziert, organbegrenzt (nicht näher definiert).	PSAD, Tumorlänge, Gleason.	28	Gute Korrelation zwischen den Parametern und dem Volumen bei nicht genau definiertem insignifikantem PCa.
Jack 2002 [242]	<0,2 cc oder <0,5 cc	cT1 vs cT2	354	13% vs 7% mit bestätigtem insignifikantem PCa (0,2 cc-Definition) cT1c vs cT2. 22% vs 9% mit bestätigtem insignifikantem PCa (0,5 cc-Definition) cT1c vs cT2.
Kattan 2003 [184]	≤0,5 cc, organbegrenzt, keine gering differenzierten Elemente.	Kattan-Nomogramm (PSA, Prostata-Volumen, cT, GS).	409	20% mit bestätigtem insignifikantem PCa; ROC 0,64-0,79.
Lee 2003 [241]	„at most microscopic foci of Gleason grade ≤3”.	Tumorlänge im Zylinder (≤5% der Zylinder durch PCa infiltriert).	14	7% mit bestätigtem insignifikantem PCa; (PPW 7%).

Autor, Jahr	Definition von insiginifikant	Vorhersage mittels	Patienten	Ergebnis
Loeb 2008 [225]	<0,5 cc, ohne Gleason pattern 4 oder 5, organbegrenzt.	PSAD, Zahl positiver Zylinder, GS.	274	2,6% mit bestätigtem insignifikantem PCa (24,5% vorhergesagt); Sensitivität 57%, Spezifität 76%, PPW 6%, NPW 99%.
Miyake 2005 [240]	<0,5 cc.	GS, %Tumor in Zylinder, PSA.	195	14,4% mit bestätigtem insignifikantem PCa, keine Korrelationswerte angegeben.
Noguchi 2001 [243]	<0,5 cc.	PSA, PSAD, Zahl positiver Biopsien, Länge der malignen Zylinder-Anteile, % Gleason 4/5.	222	10 % mit bestätigtem insignifikantem PCa, minimale Korrelation zwischen Biopsie-Ergebnissen und insignifikantem Tumor.
Ochiai 2005 [238]	<0,5 cc, GS≤6.	Zahl positiver Zylinder, Tumorlänge, GS, Prostatavolumen.	207	21,7% mit bestätigtem insignifikantem PCa, Sensitivität 83,9%, Spezifität 61,9%.
Recker 2001 [235]	Insignifikant: <0,2 cc, Gleason grade ≤3, Minimal: <0,5 cc, Gleason grade ≤3.	PSA 1-3 ng/ml.	14	14,3% mit bestätigtem insignifikantem PCa; 7,1% mit bestätigtem minimalem PCa.
Roehl 2002 [227]	<0,5 cc, GS<7.	PSA, Zahl der Biopsie-Sitzungen.	2526	1% mit bestätigtem insignifikantem PCa.
Sokoloff 2004 [234]	<0,5 cc, GS<7.	keine	79, PSA <4	48% mit bestätigtem insignifikantem PCa (PPW 48%).
Spitz 2000 [244]	≤0,5 cc.	Evaluation möglicher prädiktiver Faktoren: Gewicht, Rachen, Alter, Screening-Verhalten.	103 mit insignifikantem PCa, 225 mit signifikantem PCa	Korrelationsversuch zwischen insignifikantem PCa und Gewicht, Rachen, Alter, Screening-Verhalten, keine prädiktiven Aussagen möglich.
Stamey 1993 [247]	<0,5 cc.	Keine	139 Zystoprostat-ektomie-Präparare.	In der Annahme, dass 8% aller Männer im Laufe ihres Lebens ein klinisch signifikantes PCa entwickeln werden, wurden die 8% größten detektierten Inzidentalome ausgemessen. Ihr Volumen lag zwischen 0,5 und 6,1 ml, woraus Stamey et al. den Schluss ziehe, dass alle anderen Tumoren mit einem Volumen <0,5 ml im Laufe des Lebens nicht signifikant werden.
Steyerberg 2007 [226]	≤0,5 cc, organbegrenzt, keine gering differenzierten Elemente.	Steyerberg-Nomogramm (PSA, Prostata-Volumen, cT, GS, Verhältnis maligner/benigner Anteile in Zylinern).	247	49% mit bestätigtem insignifikantem PCa, AUC 0,76.

Autor, Jahr	Definition von insiginifikant	Vorhersage mittels	Patienten	Ergebnis
Terris 1992 [248][246]	<0,5 cc.	“minute focus of cancer” (≤3 mm).	27 mit “minute focus”	30% mit bestätigtem insignifikantem PCa.
Terris 1995 [246]	<0,1 cc.	PSA, Prostatavolumen, Biopsie-Ergebnisse	124	Parameter für die individuelle Vorhersage des Tumorvolumens nicht geeignet.

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Was wurde geprüft?	Welche Outcomes?	Ergebnisse	Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur belege
Syst. Review/ Meta-Analyse	Harnden 2008 [250]	29 retrospektive Studien aus systematischer Suche in Scopus, Medline, Embase, Web of Knowledge bis März 2007.	Prognostischer Wert von “small volume prostate cancer” in der Biopsie.	a) extrakapsuläres Wachstum. b) R1/2-Status nach RPE. c) PSA-Rezidiv nach RPE. d) PSA-Rezidiv nach RT.	a) 4 - 45%, overall 17,6%. b) 12%. c) 0-26%, median 8,6%. d) 0 – 20%, 2% mit Metastasen, 2% mit Tod. Sehr variable Definitionen von „small volume“, aber selbst bei strengen Kriterien zeigt ein erheblicher Teil von Patienten mit „small volume“ negative Outcomes.	Fazit der Autoren: „... a significant proportion of patients with microfocal cancer, regardless of how it is defined, have adverse pathologic findings and a significant risk of PSA recurrences after radical prostatectomy. Biochemical and clinical recurrences also were observed after radiotherapy or watchful waiting. Therefore, patients with microfocal carcinoma on biopsy should be advised that their disease is not necessarily “insignificant”…”	2++	

5.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Recherchedatum: 15.5.2007

5.3.1 Radikale Prostatektomie

Such-Strategie zum Stellenwert der radikalen Prostatektomie beim lokal betrenzten Prostatakarzinom:

"localized prostate cancer" OR "localised prostate cancer" OR "local prostate cancer" OR "localized prostatic carcinoma" OR "organ confined" OR "locally confined" OR "clinical localized disease" OR "localized tumor" OR "localized tumour" OR "localised tumour" OR "localised cancer*" OR "localized cancer*"
AND
(prostatectomy[ti] OR (postprostatectomy OR post-prostatectomy OR preprostatectomy OR pre-prostatectomy))

Ergebnis: 3 aggrevierte Evidenzquellen, 3 Primärstudien

Weitere Primärliteratur zu Volumen vs. Morbidität bzw. Mortalität (Systematische Übersicht bei Nuttall et al., 2004) wurde durch die Autoren ergänzt.

A) Quellen aggregierter Evidenz und/oder B) Primärliteratur

A1) Entsprechende Empfehlungen der Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

Quelle	Text	Empfehlungs-grad	Metho-dische Bewertung	Literatur-belege
American Urological Association; 2007 [117]	…TREATMENT ALTERNATIVES Standard. A patient with clinically localized prostate cancer should be informed about the commonly accepted initial interventions including, at a minimum, active surveillance, radiotherapy (EBRT and interstitial), and RP. A discussion of the estimates for benefits and harms of each intervention should be offered to the patient. [Based on Panel consensus.] … (Seite 2115) Risk strata: Low risk: PSA <10 ng/mL and Gleason score of 6 or less and clinical stage T1c or T2a. Intermediate risk: PSA <10 to 20 ng/mL or a Gleason score of 7 or clinical stage T2b but not qualifygin for high risk. High risk: PSA> 20ng/mL or a Gleason score of 8 to 10 or clinical stage T2c. …TREATMENT RECOMMENDATIONS according to risk strata Treatment of the Low-Risk Patient Option. Active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, EBRT, and RP are appropriate monotherapy treatment options for the patient with low-risk localized prostate cancer. [Based on review of the data and Panel consensus.]	Option (C) Option (C)	Relevante , aktuelle und methodisch hochwertige Leitlinie.	

Quelle	Text	Empfehlungs-grad	Metho-dische Bewertung	Literatur-belege
	… (Seite 2115).			
	…Standard. Patient preferences and health conditions related to urinary, sexual, and bowel function should be considered in decision making. Particular treatments have the potential to improve, to exacerbate or to have no effect on individual health conditions in these areas, making no one treatment modality preferable for all patients. [Based on review of the data and Panel consensus.].	Standard (A)		
	Standard. When counseling patients regarding treatment options, physicians should consider the following: … Based on outcomes of one RCT, when WW and RP are compared, RP may be associated with a lower risk of cancer recurrence, cancer-related death, and improved survival (Bill-Axelson et al.) . [Based on review of the data and Panel consensus.].	Standard (A)		
	Standard. Patients who are considering specific treatment options should be informed of the findings of recent highquality clinical trials, including that: … When compared with WW, RP may lower the risk of cancer recurrence and improve survival (Bill-Axelson et al.). [Based on review of the data and Panel consensus.].	Standard (A)		
	… (Seite 2115).			
	…Treatment of the Intermediate-Risk Patient Option. Active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, EBRT, and RP are appropriate treatment options for the patient with intermediate- risk localized prostate cancer. [Based on review of the data and Panel consensus.].	Option (C)´		
	Active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, EBRT, and RP are all options for the treatment of intermediate- risk localized prostate cancer. Study outcomes data do not provide clear-cut evidence for the superiority of any one treatment.			
	Standard. Patient preferences and functional status with a specific focus on functional outcomes including urinary, sexual, and bowel function should be considered in decision making. [Based on review of the data and Panel consensus.]	Standard (A)		

Quelle	Text	Empfehlungs-grad	Metho-dische Bewertung	Literatur-belege
	Standard. When counseling patients regarding treatment options, physicians should consider the following: …… Based on outcomes of one RCT, when WW and RP are compared, RP may be associated with a lower risk of cancer recurrence, cancer-related death, and improved survival (Bill-Axelson et al.) . [Based on review of the data and Panel consensus.]	Standard (A)		
	Standard. Patients who are considering specific treatment options should be informed of the findings of recent highquality clinical trials, including that: … When compared with WW, RP may lower the risk of cancer recurrence and improve survival (Bill-Axelson et al.) [Based on review of the data and Panel consensus.]	Standard (A)		
	Treatment of the High-Risk Patient Option. Although active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, EBRT, and RP are options for the management of patients with high-risk localized prostate cancer, recurrence rates are high. [Based on review of the data.].	Option (C)		
	Standard. When counseling patients regarding treatment options, physicians should consider the following: …… Based on outcomes of one RCT, when WW and RP are compared, RP may be associated with a lower risk of cancer recurrence, cancer-related death, and improved survival (Bill-Axelson et al.). [Based on review of the data.].	Standard (A)		
	Standard. Patients who are considering specific treatment options should be informed of the findings of recent highquality clinical trials, including that: … When compared with WW, RP may lower the risk of cancer recurrence and improve survival (Bill-Axelson et al.) [Based on review of the data.] … (Seite 2116)	Standard (A)		
	…Additional Treatment Guidelines Recommendation. Patients with localized prostate cancer should be offered the opportunity to enroll in available clinical trials examining new forms of therapy, including combination therapies, with the goal of improved outcomes. [Based on Panel consensus.]	Recommendation (B)		

Quelle	Text	Empfehlungs-grad	Metho-dische Bewertung	Literatur-belege
	… (Seite 2116).			
EAU 2007 [66]	Stage T1a: Optional in young patients with a long life expectancy, especially for poorly differentiated tumours. Stage T1b-T2b: Standard treatment for patients with life expectancy > 10 years who accept treatment-related complications.	B A	Relevante und aktuelle LL	

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur-belege
Systematischer Review	Nuttall 2004 [276]	12 Studien zu operativer Therapie urologischen Neoplasien, davon 4 zu PCa.	Vergleich der postoperativen Mortalität zwischen Krankenhäusern mit vielen („high volume“) und wenigen („low volume“) Eingriffen pro Jahr.	Postoperative Mortalität in high-volume-Krankenhäusern signifikant niedriger .	Limitierte Angaben zu individuellen – Risikoparametern der Patienten (counfounding), unterschiedliche Definition high/low volume.	2+	11,12, 23, 24

B) Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (vorzugsweise RCT´s)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bill-Axelson, 2005 [78]	RCT	n=695	T1b-T2N0M0 WHO Grad 1-2 Gleason 2-10 PSA<50ng/ml	RPE (n=347)	WW (n=348)	Median 8,2 J	Dis.spec. mort. Distant mets. Local Progr. Overall mort.	RR (95 % CI) 0,56 (0,36-0,88) 0,60 (0,42-0,86) 0,33 (0,25-0,44) 0,74 (0,56-0,99).	1+
Ferrari 2006	Prospektive	n=341	T1-T3,N0M0 nach RPE	Quantifi-zierung von	Keine	4 J	Rate biochemisch	Korrelation: hohe Expression von PSA-N-100 in Beckenlymphknoten korreliert mit	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
[763]	Kohorte		oder Radiatio	PSA-N 100-Genexpres-sion in entfernten Becken-lymphknoten (pathologisch nicht befal-len).			er Rezidive (PSA).	höherer Wahrscheinlichkeit biochemischer Rezidive. Kommentar: keine etablierte Methode, biochemisches Rezidiv ist kein guter Outcome-Parameter, es wurden nicht Resektionsränder untersucht, sondern Lymphknoten, daher geringe Relevanz zum Thema RPE.	
Swindle 2005 [275]	Retrospe ktive Kohorte	n=1.389	T1-3 N und M nicht angegeben.	Erfassung Resektions-status und anderer prognos-tischer Parameter.	keine	Median 50 Mo	Progres-sionsfreie Überlebens-wahrschein-lichkeit.	Resektionsstatus stellt sich in multi-variater Analyse als unabhängiger prognost. Faktor für progressionsfreies Überleben dar (neben Gleason score, Kapseldurchbruch, Samenblasen-infiltration, N-Status, präop. PSA).	2+

Primärliteratur zu Volumen vs. Morbidität bzw. Mortalität (Systematische Übersicht bei Nuttall et al., 2004)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Begg 2002 [764]	Kohorte (SEER)	11.522 (hosp.) 10.737 (surg.)	1992-1997 Alter > 65	Hospital volume Surgeon Volume High surgeon volume.	Quartiles Quartiles Very high surgeon volume.	Mortality (30 d), morbidity (30d) & late urinary complications, long term incontinence.		n.s. hosp. v.high vs. low surgeon v. high vs. low, v. high vs. high hosp. n.s. surgeon wie vorher.	2+
Hollen-beck, 2007 [277]	Kohorte	14.1052	1993-2003	Hospital Volume	Deciles		Mortality LOS	OR 4,8 OR 3,8.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte		Evidenz-Niveau (SIGN)
Hu, 2003 [765]	Kohorte (Medi-care)	2.292 (hosp.) 2.072 (surg.)	1997-1998	Hospital volume <60 Surgeon Volume <40	Hospital volume ≥60 Surgeon Volume ≥ 40	In hosp. Complication, Anastomotic stricture, LOS.		Surgeon OR 0,53 n.s. p=0,3	Hospital n.s. n.s. n.s.	2+

5.3.2 Perkutane Strahlentherapie

Recherchedatum: 23.1.2008

Such-Strategie zum Stellenwert der Strahlentherapie:

("Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom")
AND
(radiotherapy[ti] OR radiotherapeutic[ti] OR radiation[ti] OR "Interstitial Radiation" OR brachytherapy[ti] OR "Dose Fractionation"[ti] OR fractionation[ti] OR fractionated[ti] OR Irradiation[ti])

Ergebnis: 4 aggrevierte Evidenzquellen, 35 Primärstudien

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
Australian Cancer Network Working Party 2002 [279]	Radical radiotherapy is an appropriate treatment for localised prostate cancer. It is generally recommended for patients with no significant risk factors for radiation toxicity and who have a preference for radiotherapy. Men who receive radiotherapy are slightly older than patients undertaking prostatectomy. The patient most likely to benefit from external beam radiotherapy is one with a relatively long life expectancy (> 10 years), has low volume low PSA, has a moderately differentiated tumour and who, after being informed of the risks andbenefits, prefers external beam radiotherapy. There is general agreement that EBRT is best indicated for patients with localised prostate cancer (low volume and PSA less than 15 ng/ml) and a life expectancy of greater than 10 years. As with surgery, patient	key finding Recommendation/Option	--	Keine Verknüpf-ungen, alle Referenzen Kap. 4.

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	preferences, including consideration of potential side effects, are identified as important when deciding about EBRT. The value of EBRT for patients with high grade tumours remains controversial.Selection bias makes comparison to surgery very difficult. Survival is high after EBRT in patients with favourable pre-treatment prognosticfactors. Biases against external beam radiotherapy have occurred in previouslyreported series (due to selection of patients with more advanced stages andhistological grades). There is less consensus on the definition of PSA recurrencecompared with surgery. There is increasingly better information on prognosticfactors allowing greater confidence in survival estimation although this is lessdeveloped when compared with surgery. Bowel side effects, and to a lesser extent sexual side effects, are the maincomplications of external beam radiotherapy. Patient questionnaires report ahigher incidence of these complications compared to physician reported data. Surgery following radiation failure has a very high complication rate. Combinations of neo-adjuvant and/or adjuvant hormone therapy with EBRThave been shown to delay recurrence and, or possibly lead to improvedsurvival.			
EAU 2007 [66]	1. In localized CaP T1c-T2c N0 M0, 3D-CRT with or without IMRT, is recommended, even for young patients who refuse surgical intervention. There is fairly strong evidence that intermediate-risk patients benefit from dose escalation (level of evidence: 2). For patients in the high-risk group, shortterm ADT prior to, and during, radiotherapy may result in increased OS (level of evidence: 2a). 2. Transperineal interstitial brachytherapy with permanent implants may be proposed to patients cT1-T2a, Gleason score < 7 (or 3+4), PSA < 10 ng/mL, prostate volume < 50 mL, without a previous TURP and with a good IPSS (level of evidence: 2b). 3. Immediate postoperative external irradiation after radical prostatectomy for patients with pathological tumour stage T3 N0 M0 prolongs biochemical and clinical disease-free survival (level of evidence: 2a). An alternative option is to give radiation at the time of biochemical failure but before PSA reaches above 1-1.5 ng/mL (level of evidence: 3). 4. In locally advanced CaP, OS is improved by concomitant and adjuvant hormonal therapy (with a total duration of 2-3 years) with external irradiation (level of evidence: 1). For a subset of patients, T2c-T3 N0-x with Gleason score 2-6, short-term ADT before, and during, radiotherapy may favourably influence OS (level of evidence: 1b).		2/2a 2b 2a/3 1/1b -	Keine Verknüpf-ung, Referenzen unter 9.9.

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
AUA 2007 [117]	Low risk:		--	
	Option. Active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, EBRT, and RP are appropriate monotherapy treatment options for the patient with low-risk localized prostate cancer.[Based on review of the data and Panel consensus.]	Option		
	Standard. When counseling patients regarding treatment options, physicians should considerthe following: Two RCTs show that higher dose radiation may decrease the risk of PSA recurrence;27,35	Standard		27,35
	Standard. Patients who are considering specific treatment options should be informed of the findings of recent high-quality clinical trials, including that: For those considering EBRT, higher dose radiation may decrease the risk of PSA recurrence.	Standard		27,35
AUA 2007 [117]	Intermediate risk:		--	
	Option. Active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, EBRT, and RP are appropriatetreatment options for the patient with intermediate- risk localized prostate cancer.[Based on review of the data and Panel consensus.].	Option		14
	Standard. When counseling patients regarding treatment options, physicians should considerthe following:	Standard		
	Based on outcomes of one RCT, the use of neoadjuvant and concurrent hormonal therapy for a total of six months may prolong survival in the patient who has opted for conventionaldose EBRT;14.			10
	based on outcomes of one RCT, when WW and RP are compared, RP may be associated with a lower risk of cancer recurrence, cancer-related death, and improved survival;10.	Standard		27,35
	based on outcomes of two RCTs, higher dose radiation may decrease the risk of PSA recurrence.27,35[Based on review of the data and Panel consensus.].			
	Standard. Patients who are considering specific treatment options should be informed of the findings of recent high-quality clinical trials, including that:	Standard		14 10 27,35
	For those considering EBRT, the use of hormonal therapy combined with conventionaldoseradiotherapy may prolong survival;14			
	When compared with WW, RP may lower the risk of cancer recurrence and improve survival;10			
	For those considering EBRT, higher dose radiation may decrease the risk of PSA recurrence.27,35[Based on review of the data and Panel consensus.].			

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
AUA 2007 [117]	High risk:		--	
	Option. Although active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, EBRT, and RP are options for the management of patients with high-risk localized prostate cancer, recurrence rates are high.[Based on review of the data.].	Option		10
	Standard. When counseling patients regarding treatment options, physicians should consider the following: ● Based on outcomes of one RCT, when WW and RP are compared, RP may be associated with a lower risk of cancer recurrence, cancer-related death, and improved survival;10 Based on results of two RCTs, the use of adjuvant and concurrent hormonal therapy may prolong survival in the patient who has opted for radiotherapy.11,14[Based on review of the data.].	Standard		11,14
	Standard. High-risk patients who are considering specific treatment options should be informed of findings of recent high-quality clinical trials, including that: When compared with WW, RP may lower the risk of cancer recurrence and improve survival;10 and For those considering EBRT, use of hormonal therapy combined with conventional radiotherapymay prolong survival.11,14.	Standard		10 11,14
Cancer Care Ontario 2002 [766]	Target Population These recommendations apply to adult men with early-stage prostate cancer (T1 or T2, clinical N0 or NX, with a Gleason score ≤ 7). Recommendations Patients who have external-beam radiotherapy should be treated using a 3-D conformal technique. In light of the preliminary nature of the available evidence for dose escalation from randomized studies, and the corresponding need for confirmatory studies, patients should be offered participation in randomized clinical trials investigating dose escalation if such trials are open to accrual. In the absence of such trials, patients with intermediate-risk disease (prostate-specific antigen [PSA] 10 to 20) who are treated with external-beam radiotherapy alone should be offered doses of 75 to 78 Gy in 180 to 200 cGy fractions. The weight of available evidence suggests that prescribed doses of 75 to 78 Gy reduce biochemical failure rates compared to 70 Gy, particularly in patients with intermediate-risk disease. Randomized controlled studies have shown such treatment to be safe. Qualifying Statements • The conclusions are largely based on bNED rates as a surrogate outcome measure for clinical disease recurrence. • There is insufficient clinical evidence at present to recommend doses above 70 Gy for patients with very favourable prognostic factors (e.g. PSA < 4, or PSA < 10 and Gleason < 7 with no perineural invasion	Recommendation Statement	--	1-81

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	evident). • Doses of 75 Gy or more can be delivered safely only with conformal radiotherapy techniques. • Conformal therapy requires that patients are planned using three-dimensional delineation of the target and treatment volumes, with individualized shielding constructed with a beam's-eye-view technique. There is no single prescriptive strategy for the appropriate deployment of conformal radiotherapy. Centres using this technique, however, must address the following elements of safe treatment delivery: □ reproducibility of treatment set-up in their local setting □ degree of internal organ movement □ number of treatment fields □ appropriate planning target volume margins.			
Australian and New Zealand 2004 [767]	1. Patient selection and risk stratification			
	Low risk: T1–T2a (AJCC 2002, Appendix I), and PSA <10 ng/mL, and GS <7.			
	Currently insufficient clinical evidence to recommend dose escalation above 70 Gy; however, 3DCRT reduces acute and late radiation proctitis.		II/III	1-4, 8
	Intermediate risk: T2b–T2c, PSA 10–20 ng/mL, GS 7. 3DCRT to >70 Gy improves biochemical bNED rates.			
	High risk: T3–T4, or PSA >20 ng/mL, or GS 8–10. 3DCRT to >70 Gy improves bNED rates.These patients are at high risk of pelvic lymph node involvement and occult metastases at diagnosis.		II/III II/III	3,6,8 3,5,6,8
	2. Simulation			
	CT Scan: Scan from bottom of SI joints to 1.5 cm below the level of ischial tuberosities. Maximal slice thickness of 5 mm			
	Patient set-up: It is recommended that patients be treated in the supine position. Fixed table height technique should be used, together with at least 3 skin reference points.		III	9,10
	Immobilization: Departments should employ immobilization system that keeps random and systematic errors to acceptable limits (see QA). Recommended devices include Hipfix, alpha cradle, knee supports and ankle stocks.		IV	11
	Bladder size should not vary between simulation and treatments. Consider specific bladder filling protocol (e.g. bladder to be emptied 1 h prior to treatment, patient to drink two glasses of water soon thereafter).		III	12
	Constant rectal volume is desirable. Consider starting patients on a fibre-bulking agent or laxative 1 week before planning and only cease this if bowel frequency develops. Instruct patients to evacuate their bowels prior to planning and treatment.		III	12
	Urethrogram is not indicated as it may result in contraction of urogenital diaphragm and superior shift of prostate. Use CT or MRI to determine position of prostate apex (sagittal and coronal reconstructions may assist).		III	13
	3. Planning			
	Treatment planning system:† A CT 3-D planning system should be employed, allowing definition of relevant structures in 3-D. Provides DVHs and DRRs.			
	Contouring: Prostate apex is not well visualized on CT. It is situated above the urogenital diaphragm			

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	(transversus perineus muscle) on sagittal reconstruction. Five millimetres above the bulbospongiosus on axial slice is a useful guide. Contour base of SV only, if no clinical SV involvement. Contour rectal wall from 1 cm above to 1 cm below the PTV. Consider contouring the whole length of the rectum. Contour external bladder wall from it's a pex to the dome.Contour the femoral heads from the inferior margin of PTV to the superior lip of acetabulum.		III	14
Australian and New Zealand 2004 [767]	*Treatment volume:* Low risk: GTV = prostate Intermediate risk: GTV1 = prostate and base of SV; GTV2 = prostate High risk: GTV = prostate and any extra-capsular spread and base of SV as well as any SV extension CTV = GTV PTV1 = CTV and 1–1.5 cm margin except posteriorly where 0.5–1.0 cm is used PTV2 = CTV and 0–1.0 cm margin except posteriorly where >= 0.5 cm is used. *Dose prescription:* Prescribe to ICRU 50 reference point and record the covering isodose. Record maximum and minimum dose to PTV. Deliver 2 Gy per fraction, 9–10 fractions per fortnight. *Total dose* Low risk: 70 Gy Intermediate risk: 74 Gy High risk: 74 Gy Assuming dose constraints for rectum and femoral heads are met. Change from PTV1 volume to PTV2 volume between 46 and 60 Gy. *Dose constraints*† The maximum dose to be delivered to a percentages of therectal volume: 65 Gy 40% 70 Gy 30% 75 Gy 5% There are no evidence based dose constraints for the bladder. The maximum dose to percentagefemoral headsshould not exceed these constraints: 35 Gy 100%		III III III III	14 12 15 16

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	45 Gy 60% 60 Gy 30%			
Australian and New Zealand 2004 [767]	4. Treatment delivery *Verification* As a minimum it is recommended that an isocentre check using AP and lateral films be acquired at least weekly during treatment. If available, daily localization with fiducial markers or ultrasound/CT imaging is preferred. *QA*† The following criteria should be met before escalating the dose For a dose prescription of 70–74 Gy, 90% of treatment isocentres should coincide with the planned isocentre within 5 mm along each of the orthogonal axes. For a dose prescription of 78 Gy, 90% of treatment isocentres should coincide with the planned isocentre within 3 mm along each of the orthogonal axes. 5. Toxicity reportingIt is recommended that the following toxicity data be collected: *Acute effects* MD Anderson modified RTOG criteria (Appendix II) *Late effects* MD Anderson modified RTOG-LENT scales for rectal and urinary morbidity scoring (Appendix III) Short version of the International Index of Erectile Function for scoring sexual dysfunction (Appendix IV)		III III	17 18 19 19 20

† Recommendations as per RADAR protocol

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben		Level of Evidence	Literatur-belege
Syst. Review	Morris 2005 [286]	72 Publikationen aus systematischer Suche in Medline, Cinahl, Cochrane bis Januar 2002.	Vergleich 3DRT mit konventioneller zweidimensionaler RT, Suche und Auswertung nach 7 Schlüsselfragen.	1. *Does CRT reduce acute toxicity (particularly GI and GU toxicity) compared with conventional RT?*	Review of the data by the Task Force suggested a reduction in acute toxicity when 3D-CRT was used. Furthermore, higher radiation doses were achieved with 3D-CRT and resulted in similar acute toxicity compared with the lower dose delivered with conventional RT.	--	2-5, 7-34

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben		Level of Evidence	Literatur-belege
--	--	--	--	*2. Does CRT reduce late toxicity (particularly GI, GU, sexual toxicity) compared with conventional RT?*	The data suggested that 3D-CRT reduces late morbidity, particularly GI late morbidity, providing the dose to the rectum was limited. The benefit in terms of GU symptoms or sexual function was not observed. Orthopedic morbidity has not been reported.	--	3,5,7-12,14,15,17-19, 21, 23-25, 27, 29-32, 35-45
--	--	--	--	*3. Does CRT improve local control as determined by biopsy or clinical signs/symptom compared with conventional RT?*	The data are limited and have failed to demonstrate a consistent improvement in local control compared with conventional RT. The data were limited by few studies with small numbers of patients and the inherent problems of prostate biopsy interpretation after RT. No study reported the results determined solely by clinical signs or symptoms. The Task Force concluded that the data are insufficient to determine a benefit to local control as documented by biopsy or digital rectal examination.	--	6,10,14,48
--	--	--	--	*4. Does CRT improve disease-free survival clinically or biochemically (i.e., PSA failure) compared with conventional RT?*	The data available from mature randomized trials were very limited, but did suggest that for similar doses a clear benefit from clinical or biologic disease-free survival does not exist that is statistically significant for 3D-CRT. When 3D-CRT was combined with dose escalation, there appeared to be a benefit, but Follow-up remains short. The randomized trial from M.D. Anderson Cancer Center and the sequential prospective	--	3, 5, 9, 10, 13, 14, 17, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 39, 41, 45-64
--	--	--	--	--	dose-escalation studies from other institutions with sufficient long term Follow-up have suggested that patients with less than favorable (i.e., greater than Stage T1, PSA _10 but _20 ng/mL, Gleason score _6) characteristics are likely to benefit from dose escalation with regard to biochemical freedom from failure. The data were insufficient to suggest a biochemical freedom from failure benefit for other subsets.	--	--

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben		Level of Evidence	Literatur-belege
--	--	--	--	*5. Does CRT improve overall survival compared with conventional RT?*	No overall survival advantage was observed for 3D-CRT. The studies that reported overall studies had a limited Follow-up time. The Task Force considered the data not yet sufficient to state that 3D-CRT improves survival compared with conventional RT.	--	3, 6, 9, 14, 23, 26, 41, 54
--	--	--	--	*6. Are there subsets of patients who are more likely to benefit from 3D-CRT based on pathologic or pretreatment markers?*	The data remain inconclusive on one specific patient population that would benefit based on pretreatment markers such as PSA level, Gleason score, pathologic findings, or stage. One randomized trial using a dose-escalation technique suggested a benefit for patients with a PSA level _10 ng/mL (Pollack *et al.* [6]), and data from a standard radiation dose study failed to demonstrate a statistically significant benefit (Dearnaley *et al.* [3]). A retrospective singleinstitution review (63) from the Fox Chase Cancer Center suggested that patients with pathologically unfavorable features such as perineural invasion might benefit, and one multi-institutional retrospective review (54) suggested a benefit to patients with a Gleason score of 8–10.	--	10, 33, 36, 63
--	--	--	--	*7. Is there a benefit to 3D-CRT in conjunction with hormonal therapy compared with conventional RT and hormonal therapy for the previous six questions?*	No formal comparisons of CRT with or without hormonal therapy have been performed against conventional RT delivered with either short- or long-term hormonal adjuvant therapy. Without definitive evidence to the contrary, the Task Force had no reason to believe that the relative benefits of 3D-CRT would be different for patients with or without hormonal therapy.	--	3
Syst. Review	Nilsson 2004 [285]	296 Publikationen aus systematischer Suche in Medline bis Januar 2003.	RT bei Prostata-karzinom.	There are no randomized studies that compare the outcome of surgery (radical prostatectomy) with either external beam radiotherapy or brachytherapy for patients with clinically localized low-risk prostate cancer. However, with the advent of widely accepted prognostic markers for prostate cancer (pre-treatment PSA, Gleason score and T-stage), such comparison have been made possible. There is substantial documentation from large			3; 11; 14-32; 33-41; 49; 50-52; 54-56; 60-62; 66-73; 75-85;

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Level of Evidence	Literatur-belege
				single-institutional and multi-institutional series on patients with this disease category (PSA < 10, GS ≤ 6, ≤ T2b) showing that the outcome of external beam radiotherapy and brachytherapy is similar to those of surgery.		87; 88; 90-92; 94-96; 98-102; 104-113; 115-122; 129; 131; 134-136; 138; 140-142; 159; 173; 184; 185; 191-205; 207-211; 214-226; 228-230; 232-236; 238-244; 246-257; 260-266; 269-272; 278-280; 282-284; 285-292; 294-299; 321; 323-334; 339-341; 351-353; 355; 356; 360; 365-371; 373-381; 389; 390
				There is fairly strong evidence that patients with localized, intermediate risk, and high risk (pre-treatment PSA ≥ 10 and/or GS ≥ 7 and/or > T2) disease, i.e. patients normally not suited for surgery, benefit from higher than conventional total dose. No overall survival benefit has yet been shown.	fairly strong	
				Dose escalation to patients with intermediate-risk or high-risk disease can be performed with 3D conformal radiotherapy (photon or proton) boost, with Ir-192 high dose rate brachytherapy boost, or brachytherapy boost with permanent seed implantations. Despite an increased risk of urinary tract and/or rectal side effects, dose-escalated therapy can generally be safely delivered with all three techniques.		
				There is some evidence that 3D conformal radiotherapy results in reduced late rectal toxicity and acute anal toxicity compared with radiotherapy administered with non-conformal treatment volumes.	some evidence	
				There is some evidence that postoperative external beam radiotherapy after radical prostatectomy in patients with pT3 disease prolongs biochemical disease-free survival and that the likelihood of achieving long-term DFS is higher when treatment is given in an adjuvant rather than a salvage settings. A breakpoint seems to exist around a PSA level or 1.0 ng/mL, above which the likelihood for eradication of the recurrence of cancer diminishes.	some evidence	
				After prostatectomy, endocrine therapy prior to and during adjuvant radiotherapy may results in longer biochemical disease-free survival than if only adjuvant radiotherapy is given. No impact on overall survival has been shown.		
				There is fairly strong evidence that short-term endocrine therapy prior to and during radiotherapy results in increased disease-free survival, increased local control, reduced incidence of distant metastases, and reduced cause-specific mortality in patients with locally advanced disease.	fairly strong	

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Level of Evidence	Literatur-belege
				There is some evidence that short-term endocrine therapy prior to and during radiotherapy results in increased overall survival in a subset (GS 2-6) of patients with locally advanced disease. There is strong evidence that adjuvant endocrine treatment after curative radiotherapy results in improved local control, increased freedom from distant metastases, and increased disease-free survival in patients with loco-regionally advanced and/or high-risk disease. There is moderately strong evidence that adjuvant endocrine treatment after radiotherapy results in longer overall survival compared with radiotherapy alone in patients with loco-regionally advanced disease.	some evidence strong evidence moderately strong	
Syst, Review	Van Tol-Gerdink, 2006 [768]	38 Studien (aus eine syst. Suche) in Pub-med bis 2003. Alle Studien, die nicht ausschließlich 3DCRT eingesetzt hatten wurden ausgeschlos-sen (z.B. IMRT, Protonen, brachy-therapie) , kein RCT, nur ein Arm von Pollack eingeschl, da niedrige Dosis nicht mit 3DCRT!	Dosiseskalation bei 3DCRT.	Bei Aggregation der Daten (ca. 3000 Pat. eingeschl.) und Berechnung verschiedener Modelle der Dosiseskalation zeigte sich beim Vergleich 70 Gy zu 80 Gy ein verbessertes 5J-Überleben (ca.10%) ,und erhöhtes 5J BF für low risk Patienten (5-7%) bei häufigeren späten GI (12-16%) und späten GU-Komplikationen (8-10%). Die Gesamtrate von BF war inkonklusiv (je nach Berechnung 0-18%). Die Autoren weisen selbst daraufhin, dass solch eine Berechnung nur hypothesengenerierend sein kann und eine kausale Schlussfolgerung (auch aufgrund zum Teil fehlender Daten möglicher confounder) durch randomisierte Studien bestätigt werden muss.	1-	

A3) Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (vorzugsweise in den Quellen aggregierter Evidenz unberücksichtigte Literatur)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bayley 2004 [769]	RCT	28 (7 nicht Thera-pie-ad-härent).	Klinisch lokalisierte PCa cT1-2b.	3DCRT, 75,6 Gy in sup-iner Position.	3DCRT, 75,6 Gy in pro-nierter Position.	8,5 Wo	PM, IPE, TPE, DVHs von Blasen-, Rektum-, Dünndarm-Wand, Pa-tienten- und Behandler-Zufrieden-heit.	PM in AP-Richtung signifikant geringer in supiner Position. PM in SI-Richtung nicht signifikant verschieden. IPE und TPE nicht signifikant verschieden. DVHs zeigen signifikant höhere Volumina in supiner Position. Patienten- und Behandler-Zufriedenheit signifikant höher für supine Position.	Kleine Patienten-zahl, daher keine statistische Power gegeben.	1-
Beckend orf 2004 [770]	RCT (Feasibi lity-Publikat ion.)	306	Klinisch lokalisierte PCa, cT1-3; 12-13% T3	RT 80 Gy	RT 70 Gy	?	Tolerabilität, Dosen für PTV2, Akut-Toxizität	Allle bis auf einen Patienten im 80 Gy-Arm schlossen Therapie ab Mediane PTV2 im 70Gy –Arm 69,5 Gy, im 80Gy-Arm 78,5 Gy Kein signifikanter Unterschied in Akuttox und 2-Monats-Tox zwischen beiden Armen, einzige unabhängige Variable für Tox war CTV1 >100 cm3	--	1+
Bolla 2005 [435]	RCT	1.005	cT1-3 (17,2% T3)N0M0, minestens einen der Risikofak-toren für Rezidiv: Kapsel-durchbruch, R1/2, Samen-blasen-infiltration.	Konven-tionelle (2-dim) EBRT 60 Gy direkt (innerhal b 16 Wo) nach RPE (502 Pat.).	RPE allein (503 Pat.)	5 J	bRFS, clinical progression-free survival, 5-year-risk of biochemical and clinical failure, overall survival.	<u>Biochemische oder klinische Progression</u> RPE+EBRT 26.,1%. RPE 43,7%. ->Hazard ratio 0,48 (98%CI 0,37-0,62). klinische Progression oder Tod. RPE+EBRT 14,9%. RPE 22,5%. -> Hazard ratio 0,61 (98%CI 0,43-0,87). <u>5-Jahres-bRFS</u> RPE+EBRT 74,0% (98%CI 68,7-79,3). RPE 52,6% (98%CI 46,6-58,5). <u>5-Jahres-Risiko biochem. failure</u> RPE+EBRT 21,4% (98%CI 16,4-26,3)	--	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								RPE 44,2% (98%CI 38,3-50,0). 5-Jahres-Risiko klin. Rückfall RPE+EBRT 8,8% (98%CI 5,4-12,2). RPE 19,0% (98%CI 14,5-23,6). Overall survival in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Grad 3-Toxizitäten in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.		
Dearnaley 2005 [400]	RCT vor-zeitig abge-brochen, da Pat. in größere Studie über-führt, siehe Publ. Mangar!	126 (war für > 300 Pat. Ge-powert)	cT1-3 (30% T3!), neoadj. HT 3-6 Mo vor Radiatio	EBRT 74 Gy	EBRT 64 Gy oder 1 cm extra Bestrahlungsrand EBRT 64 Gy oder 1,5 cm extra Bestrahlungsrand oder EBRT 64 Gy ohne extra Bestrahlungsrand	Median 6,2 J	PSA failure (biochemical failure) + clinical control.	PSA failure 64 Gy vs 74 Gy: hazard ratio 0,64 (95%CI 0,38-1,10) = n.s. PSA failure 1 vs 1,5 cm Rand: hazard ratio 0,97 (95%CI 0,50-1,86) = n.s. 5-Jahres-Tumorkontrolle 64 vs 74 Gy: 59% vs 71% (signifikant). 5-Jahres-Tumorkontrolle 1,0 vs. 1,5 cm: 67% vs 7163(n.s.). signifikant mehr Blasen-Akuttox in 74 Gy vs 64 Gy. signifikant mehr Darm-Akuttox und Blasentox in 1,5 cm vs. 1 cm. signifikant mehr Spät-Darmtoxi in 74 Gy und 1,5 cm.	Hoher Anteil cT3, neoadj. HT, Studie vorzeitig abgebrochen, da Pat. in größere Studie überführt wurden).	1-
Dearnaley 2007 [287]	RCT	843 rekr. 1/98-12/02	CT1b-cT3b, (17,5% T3), alle mit neoadjuvanter HT 3-6 Mo vor RT	3DCRT 64 Gy in 32 fractions (n=421)	3DCRT 74 Gy in 37 fractions (n=422)	5 J	BF, Freedom from local progression, MFS,	BF free: Hazard Ratio 0,67(0,53-0,85)*. P<0,007. 64 Gy: 60%; 74 Gy 71%. clinical progression free:	Hazard Ratios beziehen sich alle auf die Gruppe mit 74 Gy! Fallzahl wurde	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			und bis zu Beendigung der RT, low risk und intermedi-ate risk (cave: nicht nach der üblichen Einteilung!)	Für beide: Rand: CVL+0,5 (micr. spread) +0,5-1,0 treat-ment-planning/ delivery			OS (alle primäre Endpunkte) Tox	HR 0,69 (0,47-1,02)* p=0,064 – nicht significant. <u>Local control:</u> HR 0,65 (0,36-1,18)+ p=0,12 – nicht significant. <u>Metastastis-free survival:</u> HR 0,74 (0,47-1,18)* p=0,21 nicht significant OS = not done. <u>Late bowel Tox (RTOG >/=2):</u> HR 1,47 (1,12-1,92)* p=signifikant, nicht angegeben. 64Gy= 24% 74Gy= 33%. Differenz in kumulativer Gesamtinzidenz von Bowel Tox >/=2 gesamt (90 bei 64Gy und 124 bei 74 Gy) v.a. aufgrund von Proktitis. <u>Rectal Tox (LENT/SOM):</u> HR 1,44 (1,16-1,80)* Signifikant, p=n.a. Tenesmes 64 Gy : n=85 74 Gy : n=123 Objective Bleeding : 64 Gy n=157 74 Gy n=239 Subjective mucosal loss : 64 Gy n=38 74 Gy n=62 n. <u>Late genitourinary Tox (RTOG):</u> HR 1,36 (0,90-2,06) p=0,14 n.s. 64 Gy 8% 74 Gy 11% v.a. Urethrastrikturen unterschiedlich (3 versus 20 !) Sexual dysfunction :	aufgrund guter Rekrutierung von n=450 auf über 800 aufgestockt! Gute Power.	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse		Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Keine konsistente Diff. *95%-Confidence-Interval.			
Kuban, 2008 [288]	RCT	n=301 (rekr. 1993-98)	Med. Alter 69J. T1-3 (17% bzw. 23% T3) Low risk : 21% Inter. Risk : 46% High Risk : 34% (jew.gleichverteilt)	70 Gy (n=150) Per 2 Gy Feldreduktion nach 46 Gy (4-Feld)	78 Gy (n=158) Per 2Gy 3DCRT 6-Feld-Boost nach 46 Gy	8,7 J	FFF (BF +CF) nach 8J. CF, [OS] [FDM]	78Gy FFF Alle: 78% Low Risk 88% Inter.Risk 86% High Risk 63% PSA<10 78% PSA >10 78% CF Alle 93% FDM Alle 99% DM absolut: 2 OS n.s. GITox >2: 26% GUTox>2 13%	70Gy 59% p=0.004 70% p=0.042 76% p=0.36 n.s. 26% p=0.004 66% p=0.237 39% p<0.001 85% p=0.014 95% p=0.059 8 (alle HighRisk) 13% p = 0.013 8% n.s.	Update von Pollack RCT v.2002 , Einteilung in Risikogruppen 2002 nicht berichtet. Studie für 15% Unterschied in FFF gepowert, nicht für OS.	1+
Lukka 2005 [771]	RCT (Inferioritätsstudie: Standard versus niedrigere hypofraktio-	936	cT1-2	Hypofraktionierte EBRT: 52,5 Gy in 20 2,625-Gy-Fraktionen über 28 Tage (466	EBRT: 66 Gy in 33 2-Gy-Fraktionen über 45 Tage. (Standard).	Median 5,7 J	BCF, Prostata-Biopsie 2 J nach Therapie [OS] Tox	5-Jahres-BCF-Rate 59,95% (nicht hypofraktioniert) vs. 52,95% (hypofraktioniert) d.h. niedriegeres Regime ist 7% schlechter (CI). Hazard Ratio 1,18 (95%CI 0,99-1,41). overall survival und 2-Jahres-Biopsie ohne signifikante Differenzen. Schlussfolgerung der Autoren: „ ..we cannot exclude the possibility that the short arm may be worse than the long arm		Lt. Kupelian 2004 ist auch die nicht hypofraktionierte Dosis von 66 Gy bereits unterdosiert.	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
	nierte Dosis mit einer Toler-anz von -7,5% BF.			Pat.).				in terms of 5-year biochemical failure.“		
Peeters, 2006a [289]	RCT, multi-zentr-isch	n=664 von 669 ges.	cT1b-2 (64%) cT3-4 (36%), 20,5% mit HT	3DCRT 78 Gy	3DCRT 68 Gy	Median 51 Mo	FFF. FFCF, OS, Toxicity	1. FFF 78Gy = 64% 68 Gy = 54% p=0.02 (sign.) 2. FFCF no sign. diff. 3. OS no sign diff. 4. late genitourinary Tox. (> /= G2 nach RTOG/EORTC) no sign. diff. 5. late gastrointestinal Tox. (> /= G2 nach RTOG/EORTC) with 78 Gy slightly higher no sign. diff.	Signifikant bessere Gesamt-rezidivfrei-heit resultiert aus Unterschied bei biochemischer Rezidivfreiheit.	1+
Peeters, 2006b [291]	RCT, multi-zentr-isch	n=641 von 669 ges.	Weiter-gehende Toxizitäts-analyse aus 2006a (Dosispa-rameter Anorektal, Anal- und Rektalwand und Korre-lation zu Komplika-tion betref-	3DCRT 78 Gy	3DCRT 68 Gy	Median 51 Mo	a.Analincont inence. b.Stool frequency. c.Proctitis requiring steroids. d.pain, cramps or tenesmus.	Anale dosismetrische Variablen waren assoziiert mit Inkontinenz. Und schwach mit Gebrauch von Steroiden. Blutung und Stuhlfrequenz war mit anorektalen Dosisparametern assoziiert. Schmerzen, Krämpfe oder Tenesmen zeigten keinen Volumeneffekt.	Autorenfolgerung: Um Risiko später GI-Komplika-tionen zu evalu-ieren, soll auch die Dosis der Analwand berücksichtigt werden.	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			fend) TROG/EORTC –Analyse siehe 2006a.							
Zietman, 2005 [293]	RCT	393 (rekr. 1/96-12/99)	cT1b-cT2b, PSA< 15 ng/ml.	3DCRT 50,4Gy + Protonen-boost 19,8 GyE = 70,2 Gy	3DCRT 50,4Gy + Protonen-boost 28,8 GyE = 79,2 Gy	Med. 5.5 J	BF (biochemical failure)	Ohne BF-Failure (5 J) 70,2 Gy: 61,4% (54,6-68,3) 79,2 Gy: 80,4% (74,7-86,1) risk reduction in low risk and higher risk groups (51% p< 0,001 und 44% p=0,03) Keine wes. Unterschied in Akut -/Spättoxizität. Frühe GU und GI 70,2 Gy: 1% 79 Gy: 2% Späte GU und GI 70,2% 2% 79 Gy 1%	Intervention mit Protonenboost! Toxizitäten sind vermutlich aufgrund der hochpräzisen Protonen geringer als bei 3DCRT Dosiseskalation?	1+
Andrews 2005 [772]	Retrospektive Kohorte	1.322	Bioptisch gesichertes klinisch lokalisierte PCa, ca. 6% cT3/4.	3 DCRT, mediane Dosis 76 Gy	Unterschiedliche zeitl. Latenzen von Diagnose bis primäre RT: <3, 3-6, 6-9, >9 Mo bis RT	Median 58 Mo (24-220)	OS, CSS, DM, FFBF.	Keine signifikanten Unterschieden der 4 Gruppen in allen Outcomes. Keine signifikanten Unterschiede in FFBF und DM, wenn Patienten in 3 Risikogruppen stratifiziert wurden (OS und CCS hier nicht angegeben).	Multivariate Adjustierung für PSA, Gleason, Stadium, RT-Dosis, Alter.	2+
Beard 2004	Retrospektive	381	Klinisch lokalisierte PCa, cT1-3,	3DCRT 66,6 Gy (70 Gy	Unterschiedlicher	Median 2,83 J	Zeit bis Post-RT PSA failure-	5-Jahres PSA-failure-free survival 69% (PNI-) vs. 47% (PNI+); p=0,0017.	Follow-up sehr variable, Schlussfolgerung der	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
[773]	Kohorte		14% T2c/3.	iso-center).	PNI-Status (+ oder -).	(0,33-17)	free survival	nach Risikostratifizierung bleibt o.g. Assoziation für Niedrig- und Hochrisikogruppe bestehen. nach multivariater Analyse (Cox) mit PSA-Spiegel, Gleason und Stadium verliert PNI-Status seine Signifikanz auf 5-Jahres PSA-failure-free survival, weil PNI-Status und Gleason assoziiert sind. Schlussfolgerung der Autoren:".. PNI found in the biopsy specimen of an otherwise low-risk patient predicts for occult high-grade disease that is missed owing to the sampling error associated with prostate biopsy. The association between PNI and a high Gleason score argues for the use of more aggressive therapy…"	Autoren sehr fraglich.	
Cheung, 2003 [399]	Retros-pektive Kohorte	363	Mindestens ein Hochrisiko-Merkmal: cT>=3 , PSA >20 ng/ml, Gleason >=8; NxM0, keine HT, cT3/4 (65%).	EBRT	Ver-gleich verschie dener Dosen (60-78 Gy).	Median 7,1 J	„Tumor-Kontrolle", v.a. biochemical failure, aber auch DRE erwähnt	Erforderliche Dosis für 50% Tumor-Kontrolle (TCD50) lag bei 75,5 Gy. nach Stratifizierung der Patienten in PSA <= vs >20 ng/ml ist eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachweisbar. Schlussfolgerung der Autoren: „...our data strongly suggest a steep dose response in PSA control probability beyond 78 Gy... …dose escalation beyond 78Gy should be attempted with caution given the potential increase in normal tissue toxicities."	Retrospektiv, begrenzter Follow-up, keine survival- oder Tox-Daten, Daten über langen Zeitraum erhoben, „Tumor-Kontrolle" nicht genau definiert.	2-
Cheung, 2005 [774]	Retros-pektive Kohorte	617	n=235 low risk n= 382 intemediate risk (alle T1-2, PSA </= 20,	EBRT	Ver-gleich verschie dener Dosen (60-78 Gy).	Median n.a. Aus-wertungs-zeitpunkt nach 5 J	BF nach ASTRO und nach CN+2 anhand 50% Tumor-kontrolle.	Dosis für 50% Tumorkontrolle mit ASTRO Def.: Low RISK: 57,3 Gy (CI 47,6-67). Intermediate Risk: 67,5 Gy (CI 65.5.-69.5). Mit ASTRO: sign. Dose-Response-Relation für beide Gruppen.	Tumorkontrolle zwar genau definiert, aber klinische Relevanz des Outcomes 50% Tumorkontrolle?	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Gleason </=7, med. Alter 69 J).					mit CN+2 Definition: Low Risk: keine Dose response Relation Intermediate Risk: 57,8Gy (CI 49,8-65,9) In beiden Gruppen profitieren v.a. PSA >/= 7,5ng/ml.		
D'Amico 2007 [412]	Kohorte (pros-pektiv?)	948	Klinisch lokalisierte PCa, 660 für RPE, 288 für RT; cT1-3; 4% T3 in RT-Gruppe, 0% T3 in RPE-Gruppe.	3DCRT (70,2 Gy) oder RPE.	Unter-schied-liche präthera peut-ische Risiko-faktoren: PSA>10 ng/ml, Gleason >=7, cT>=2b, PSA-An-stieg > 2ng/ml/J	Median 5,4 J für RPE und 4,0 Jahre für RT.	PCSM	Kontinuierlicher Anstieg des Risikos für PCSM mit der Zahl der prätherapeut-ischen Risikofaktoren. Prätherapeutischer PSA-Anstieg als einzelner Risikofaktor geht mit deutlich höherem PCSM-Risiko einher als jeder andere Risikofaktor. nach RPE HR 7,3 (95%CI 1,0-59). nach RT HR 12,1 (95%CI 1,4-105). Autoren schlagen daher PSA-Anstieg >2mg/ml/J als separaten Hochrisikomarker vor.	Unterschiedliche Risikoaufteilung in RPE- und RT-Gruppe, starke Schwankungen bei rel. Kleinen Patientenzahlen -> riesige 95%Cis.	
D'Amico, 2003 [775]	Retros-pektive Kohorte	6.652 (v. 7.316) aus 44 Institu-tionen	T1 und T2 Stratifiziert in Low Risk versus In-termediate und High Risk behandelt von 1988-2002 med. Alter RP: 63,5J RP-Patienten	RP n=4.715	RT n=1.937 (keine Dosisan gabe).	RP med. 4,1 J RT med. 4,4 J	OS (non-PCSM /PCSM) Statifiziert nach Risiko-gruppen, Ziel war die Validierung der Risiko-gruppen!	PCSM (8J).: RT RP (RR) Low R.: 1 1 Inter. R.: 5,6(2,0-9,3) 4,9(1,7-8,1) High R.: 14,3 (5,2-24) 14,2(5-23,4) Jew. Stat. Sign. Cave: CI Inter R. und High Risk überlappen sich! Non PCSM: hierfür waren Risikogruppen nicht signifikant, sondern Alter und bei unter 70jährigen die Art der Therapie (Ergebnisse nicht dargestellt, da überlappende KM-Kurven und keine Risikoadjustierung.	Autoren schlussfolgern Evidenz für die Risikogruppen als prognostische Faktoren für prostatspezifische n Tod (PCSM). Dies ist bei sich überlappenden Konfidenzintervall en nur bedingt der Fall!	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			mit bis zu 3 Mo neoadj. HT Med. Alter RT: 71,3 J.					Non PCSM nach BF lag bei bis zu 18%..		
Eggener 2005 [776]	Retros-pektive Kohorte	220	cT1-3 (10% cT3), histologisch Samen-blasen-infiltration (SVI), Z.n. RPE, Diagnose + Therapie z.T. in prä-PSA-Ära (vor 1992) und z.T. in PSA-Ära, z.T. nach Radio-therapie.	RT (58 Pat)	Keine RT (144)	Durchsch nittlich 107 Mo (prä-PSA) bzw. 52 Monate (PSA)	Tumorcha-rakteristika: Prävalenz von SVI, initiales PSA, Alter bei Dia-gnose, Stadium, R-Status, Gleason, Survival.	In PSA-Ära im Vergleich zu prä-PSA-Ära: Prävalenz von SVI signifikant niedriger (6 vs. 10 %), initiales PSA signifikant niedriger, Alter bei Diagnose niedriger, T-Stadium niedriger, weniger R1/2, höherer Gleason. 4- und 7-Jahres-Überleben in PSA-Ära signifikant höher, aber nach Adjustierung für Risikofaktoren kein Unterschied mehr, da PSA-Ära-Patienten besseres Risiko-Profil haben. Überleben durch postoperative RT nicht signifikant verbessert.	Epidemiologische Daten interessant und verlässlich, Outcome-Daten stark bias-gefährdet (2-), da retro-spektive Analyse, un-terschiedliches Follow-up, RT nicht ein-heitlich und an verschied-enen Institu-tionen, frei-willige Teil-nahme der Patienten, kleine Zahlen.	2+
Goldner 2006 [777]	Retros-pektive Kohorte	298	cT1-3 vor RT (16% T3)	3DCRT mit 70 – 74 Gy	Korrela-tion von prä-thera-peut-ischen rektalen Endos-kopie-Befun-den mit Out-comes.	Median 14,5 Mo	Rate rektaler Akut- und Spät-Tox.	Grad-2-Akut-Tox in 18% der Patienten. Grad-2-Spät-Tox in 17% der Patienten. Keine Korrelation zu rektalen prä-therapeutischen Endoskopie-Befunden (Hämorrhoiden, Divertikel, Polypen etc.).	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Jani 2005 [778]	Retros-pektive Kohorte	527	8,5% cT3/4, 2% N1, z.T. nach RPE, z.T. unter Hormon-therapie.	EBRT (66-76,4 Gy; 60-66 Gy für RPE-Patien-ten)	Einfluss von Alter und Rasse auf Out-come.	Median 3,5 J	BFFS, multivariate Analyse für Risikofaktor en Alter, Rasse, Stadium, Gleason, PSA, RT-Dosis, Hormon-Therapie.	4-Jahres-BFFS nicht signifikant verschieden in Altersgruppen <60, 60-69, >=70. 4-Jahres-BFFS nicht signifikant verschieden in afro-amerikanischen vs. „weißen“ Patienten. einzige unabhängige Einflussfaktoren für BFFS in multivariater Analyse waren Bestrahlungsdosis und Hormontherapie.	Sehr inhomogenes Patientenkollektiv , klinische Relevanz der Ergebnisse?	2+
Jani 2005 [779]	Retros-pektive Kohorte	527	8,5% cT3/4, 2% N1, z.T. nach RPE, z.T. unter Hormon-therapie.	EBRT (66-76,4 Gy; 60-66 Gy für RPE-Patien-ten).	Einfluss von Alter auf Out-come.	Median 3 J	frühe und späte GI- und GU-Toxizität, multivariate Analyse für Alter, Rasse, Stadium, PSA, Gleason, RT-Dosis, Hormon-Therapie, Z.n. RPE.	Keine signifikanten Differenzen in Toxizität für verschiedene Altersgruppen <60, 60-69, 70-74, >=75. einzige unabhängige Einflussfaktoren in MVA für akute GU-Tox: Z.n. RPE für akute GI-Tox: keine für späte GU-Tox: RT-Dosis für späte GI-Tox: Z.n. RPE, RT-Dosis.	Sehr inhomo-genes Patienten-kollektiv.	2+
Jani 2005 [780]	Retros-pektive Kohorte	445	T1-2c, N0/Nx, keine RPE oder BT, z.T. unter Hormon-therapie (248 Pat) (nicht länger als 6	EBRT 66-76,4 Gy mit HT (248 Pat.).	EBRT 66-76,4 Gy ohne HT (197 Pat.).	Median 36 Mo (2,5 J).	Späte GI- und GU-Tox, MVA für Alter, Rasse, Stadium, PSA, Gleason, RT-Dosis, HT	Geringere späte GI- und GU-Tox in HT-Gruppe bei einfachem Vergleich (univariat). Nach Hinzunahme anderer prognostischer Faktoren in MVA ist nur RT-Dosis signifikanter Einflussfaktor auf Toxizität, HT nicht.	Patienten mit HT sind bereits prätherapeutisch prognostisch schlechter (PSA, Gleason).	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Mo).							
Jani 2005 [781]	Retros-pektive Kohorte	99	T1-3 (1% T3) vor IMRT	IMRT 74-76,4 Gy mit BAT-Position-ierung (50 Pat.)	IMRT 74-76,4 Gy ohne BAT-Position-ierung (49 Pat.)	?	Akute GU- und GI-Tox.	Signifikanter Unterschied in akuter GI-Tox (weniger Tox in BAT-Gruppe). Kein signifikanter Unterschied in akuter GU-Tox.	Kleine Patienten-zahl. Wie verbrei-tet ist das BAT-System? Leit-linien-Relevanz?	2+
Karlsdotti r, 2006 [402]	Retros-pektive Kohorte	494 (v. 504) rekr. 1990-99	T1-T3, M0, (42% T3; 25% LNE vor RT 82% mit neoadjuvan ter oder adjuvanter HT) Med. Alter 67J (47-85)	66Gy (n=104) oder 70 Gy (n=270) 3DCRT	64 Gy EBRT (n=140)	Mind. 5 J kein Median angege-ben, Mittelwert dürfte bei ca. 10 J liegen	PCSM OS BF (CN+2)	Multivariate Analyse: RT Dosis 70 Gy ist neben anderen Faktoren signifikant für PCSM, OS und BF. PCSM Hazard Ratio: 0,38 ; p=0.03. OS Hazard Ratio: 0,5 p=0.05. Ohne BF Hazard Ratio: 0.,4 p<0.001.	Multivariate Ana-lyse für Alter, T-Stadium, PSA-Wert, Gleason (hist.Diff.), Radi-atio Dosis, HAT, Behandlungsjahr. Klinische Rele-vanz in Bezug auf die Dosis?	2+
Kuban, 2003 [403]	Retros-pektive Kohorte	n= 1.087 (rekr. 1987-1999)	T1b-T3, (T3 ca. 23%), keine syste-mische Therapie	3DCRT 68-70 Gy bzw. 78 Gy	EBRT 64-66 Gy	Med. 65 Mo	BF Tox. (Sub-gruppe)	Ohne BF-Failure (5J) PSA> 10 ng/ml : 64-66 Gy : 35% p<0.001 68-70 Gy : 48% 78Gy: 79% PSA< /=10 ng/ml 64-66Gy: 66% p< 0.001 68-70Gy: 81% 78 Gy: 81% d.h. Dosiseskalation bis 78 Gy brachte nur für PSA>10ng/ml einen sign.Vorteil. Dieser bestand auch noc nach 8 Jahren. Dosiseskalation bis 70 Gy zeigte auch für	Zeitversetzte Erhebung!	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								PSA<10ng/ml einen sign. Vorteil. Rekt. Tox G2-3 5J 70 Gy: 12% 78Gy 26% p=0.014 Rektale Morbidität war sowohl Dosis-als auch Volumenabhängig. Autoren schlussfolgern, dass Blasen Tox. G2-3 nicht sign. unterschiedl. (8% und 13%).		
Kupelian 2004 [284]	Kohorte (prospektiv?)	2.991; EBRT< 72 = 484 EBRT> 72 = 301 PI = 950 COMB = 222 Rp=1034	T1-2, z.T. unter neoadj. HT	EBRT >72 Gy	EBRT <72 Gy PI (1.25I o. 103Pd mit 144 o. 136 Gy) COMB (1.25I o. 103Pd mit 144 o. 136 Gy + EBRT 41,4 o. 45 Gy) RPE	Median 56 Mo	5- und 7-Jahres-bRFS, MVA für Stadium, Gleason, PSA, Inter-vention	5-Jahres-bRFS RP: 81% EBRT<72: 51% EBRT >=72: 81% PI: 83% COMB: 77% 7-Jahres-bRFS RP: 76% EBRT<72: 47% EBRT >=72: 82% PI: 76% COMB: 77% ->EBRT<72 sign. schlechter, kein sign. Unterschied zwischen übrigen Therapieformen längeres bRFS (univariat) bei: niedrigerem Alter (<65J) niedrigerem Stadium (<cT2b) niedrigerem Gleason (<=6) niedrigerem PSA niedrigere Strahlendosis HT	Zusammensetzung der Gruppen unterschiedlich bzgl. Alter, Rasse, Prognose-Parameter. Cox-Regression-analyse wurde gemacht, da die Einflußfaktoren jedoch nicht konstant sind, müssen die Ergebnisse als nicht wirklich verläßlich gewertet werden.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Therapie nach 1994 Nach Ausschluss von EBRT<72 ergab sich längeres bRFS in MVA bei: Niedrigerem PSA Niedrigerem Gleason Höherem Therapiejahr HT in MAV kein unabhängiger Prognosefaktor, Therapiemodalität nur wenn EBRT<72 in Analyse eingeschlossen.		
Kupelian 2007 [782]	Retros-pektive Kohorte	770	T1-3, 5% T3, 34% low risk, 28% intermedi-ate risk, 38% high-risk (D'Amico); 459 unter HT (mediane Dauer 18 Mo)	Hypofrak tionierte EBRT: 70 Gy in 28 2,5-Gy-Fraktion en über 5,5 Wo	Keine	Median 45 Mo, 83% > 24 Mo	5-Jahres-bRFS (A-bRFS und N-bRFS), MVA für Stadium, Gleason, PSA, HT, Therapiejahr , Alter ; Akut- und Spättox.	5-Jahres-bRFS aller Risikogruppen (A-bRFS und N-bRFS) 82%/83%. 5-Jahres-bRFS (A-bRFS und N-bRFS) nach Risiko low: 95%/94% intermediate: 85%/83% high: 68%/72%. unabhängiger Prognosefaktor für bRFS-Failure in MVA: PSA, Gleason (und HT bei N-bRFS-Definition). akute rektale Tox (RTOG Score) 0 in 51%, 1 in 40%, 2 in 9%. akute urologische Tox (RTOG Score) 0 in 33%, 1 in 48%, 2 in 18%, 3 in 1%. späte rektale Tox (RTOG Score) 0 in 89,6%, 1 in 5,9%, 2 in 3,1%, 3 in 1,3% 4 in 0,1%. späte urologische Tox (RTOG Score): 0 in 90,5%, 1 in 4,3%, 22 in 5,1%, 3 in 0,1%.	Eigentlich grös-sere Feasibility-Studie, kein randomisierter Vergleich zu Standard-Me-thode, Auswahl-kriterien der Pa-tienten unklar.	2+ - 3
Liu 2004 [390]	Retros-pektive Kohorte	1.192	cT1-4 (32% T3/4), z.T. unter neoadjuvan	EBRT (konven-tionell oder	Einfluss von Risikopa rameter	Median 49 Mo	Spät-GI- und GU-Tox, MVA für sehr	Signifikanter Risikoparameter für späte GU-Tox Grad 2-3/3 : vorbestehende GU-Erkrankung, Z.n.n TUR, akute GI-Tox, akute GU-Tox.	Risiko, dass signifikante Assoziationen durch Zufall	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			ter oder adjuvanter HT	3D), mediane Dosis 66 Gy (50-72)	n auf GI- und GU-Tox		viele Ausgangs-parameter.	Signifikanter Risikoparameter für späte GI-Tox Grad 2-3/ 3: Vorbestehende GI-Erkrankung, Bluthochdruck, „pelvic field"-RT, akute GI-Tox, neoadj. HT <2 Monate.	entstanden sind, ist hoch, da sehr viele statistische Tests durch-geführt wurden.	
Nguyen, 2005 [783]	Retros-pektive Kohorte	460	cT1c-T2, bioptisch gesichert, keine syste-mische Therapie stratifiziert in Low Risk n=220 (cT1c/T2a, PSA</=10, Gleason bis 6, bis 50% Biopsiecore s pos.oder bis 34% pos. Und 2b und PSA bis 20 und Gleason von 7) und High Risk n=240.	3DCRT, mediane Dosis 70,4Gy (66,3-77,9) Low Risk : vorwie-gend nur Prostata, High Risk: 47,4 Gy auch se-minal vesicles.	Latenz als pro-gnost-ischer Faktor generell (kont.) und stratifi-ziert nach < med. Delay(2, 53 Mo) und >/= med. Delay bis primäre RT.	Median 4,5 J	BF (Astro)	Für alle: Delay nicht signifikant für BF (p=0.39), auch nicht stratifiziert nach < 2,53 und > 2,53 (p=0.15). Für Low Risk: Delay nicht signifikant für BF (p=0.31), auch nicht stratifiziert nach <2,53 und >2,53(p=0.62). Für High Risk (cT2b+c, PSA > 10, Gleason >6, > 50% Biopsiescores+ oder >34% Biopsiescores und cT2c und PSA>20, Gleason >7): Delay signifikant (p=0.029) auch bei Stratifizierung (p=0.014).	Multivariate Adjustierung für PSA, % pos. Biopsiecores, Gleason, T-Stadium. Vergleich med. Alter nur per Wilcoxon tRT-Dosis nicht adjustiert. Ungebräuchliche Einteilung in Risikogruppen?	2-
Potters, 2002 [784]	Kohorte (retros-pektiv?)	1.302	cT1-2, z.T. unter HT	RT-PPB (125I mit 108 Gy oder 103Pd mit 105 Gy + 41,4	PPB (125 I mit 144 Gy oder 103Pd mit 140 Gy) (1016	34,7 Mo	PSA-FFR, overall und disease-specific survival, MVA für Gleason, PSA,	Overall survival der gesamten Kohorte nach 72 Monaten: 97%. Disease-specific survival der gesamten Kohorte nach 72 Monaten: 99%. Unabhängiger Einflussfaktor für PSA-FFR in MVA: Gleason, PSA; HAT. Addition von RT zu PPB (RT-PPB) hatte	Keine Randomi-sation, Patienten-/Arztpräferenzen entschieden über Zuordnung, Out-come nicht sepa-rat berichtet.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
				bzw. 45 Gy) (281 Pat.)	Pat.).		Stadium, RT-PPB, HT, D90-Dosis.	keinen signifikanten Einfluss auf PSA-FFR, ebenso wenig wie Stadium. Schlussfolgerung der Autoren: „...although these conclusions question the role for RT-PPB, only a comparative trial will be able to answer this question definitively.“		
Potters 2004 [785]	Subgruppenanalyse von Kupelian et al. ; 1992-1998, n=1819 RT <70 Gy. Zusatzinfo: Anzahl Todesfälle pro Therapieart bei jedoch unterschiedl. medianem Alter der Gruppen.									
Vargas 2005 [216]	Pros-pektive Kohorte	331	cT1-3,N0M0, z.T. unter neoadj. oder adj. HT (22%).	3DCRT in aus-steigen-den Dosen (63-79,2 Gy).	Einfluss von Risiko-parame-tern Dosis, Alter, Rasse, HT, Sta-dium, Gleason, PSA, Di-abetes, Rektum-Größe auf Out-come.	1,6 J	Chronische rektale Tox >=2.	<u>Signifikante Prädiktoren für chronische rektale Tox >=2:</u> Relative rektale Dosis-Volumen zwischen V50 und 72. Auftreten akuter rektaler Tox. Akute Tenesmen. Akute Diarrhoe. <u>Nicht prädiktiv für rektale Tox:</u> HT, Alter, Rasse, Stadium, Gleason, PSA, Prostata-Volumen, Diabetes, Rektum-Größe.	Risiko, dass sig-nifikante Asso-ziationen durch Zufall entstanden sind, ist hoch, da sehr viele stati-stische Tests durchgeführt wurden.	2-
Vora 2007 [786]	Retrosp ektive Kohorte	416	T1-3 (7% T3), z.T. unter HT	IMRT mit 75,6 Gy (145 Pat.)	3DCRT mit 68,4 Gy (271 Pat.) Cave. Mit 1,5cm mehr Rand-saum	Median 5 Jahre	3- u. 5-Jahres-Rate biochemisch e Kontrolle (bRFS), Tox. MVA für IMRT vs 3DCRT, Stadium,	<u>bRFS-Raten nach „erster“ASTRO-Definition:</u> für 3 Jahre 3DCRT 71% IMRT 95% Für 5 Jahre 3DCRT 60,4% IMRT 74,1% <u>bRFS-Raten nach „ASTRO-Phoenix“-Definition:</u>	Signifikant bessere Werte für IMRT, aber 3DCRT-Dosen rel. Niedrig, Patientengruppen unterschiedlich (z.B. bezüglich Stadium, zeitversetzte	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
					bei Bestrahlung als IMRT.		perineurale Infiltration, PSA, Gleason, HT, %positive Biopsien.	für 3 Jahre 3DCRT 89,3% IMRT 93,8% Für 5 Jahre 3DCRT 74,4% IMRT 84,6% Kein signifikanter Unterschied in bRFS-Raten in low-risk-Gruppe. Signifikante Einflussfaktoren für bRFS in MAV: IMRT vs 3DCRT, Stadium, Gleason, perinerale Infiltration. Keine signifikanten Unterschiede in akuter und chronischer Toxizität.	Behandlung), Toxizitäten aufgrund der unterschiedlichen Bestrahlungsrand-Säume nicht vergleichbar.	
Walz 2007 [787]	Retrospektive Kohorte	9.131	Diagnose PCa in Krankenversicherungsdatenbank, entweder mit RPE oder EBRT behandelt, keine sekundäre PCa-Therapie (z.B. HT) keine Angaben zu Stadium, PSA o.ä.	RPE (5.955 Pat.)	EBRT (3.176 Pat.)	Median 5,9 J	Overall survival (Tod nicht durch PCa verursacht, da keine sekundäre Therapie erhalten), MVA auf potentielle prädiktive Faktoren Alter, Ko-Morbidität (CCI), RPE vs EBRT.	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit RPE 81,1 % EBRT 30,4%. Signifikante prädiktive Faktoren in MVA: Alter, CCI, RPE vs EBRT. Autoren entwickeln daraus ein Nomogramm zur Vorhersage der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und validieren es per boot-strap-Analyse.	Problematische Annahme, dass alle Todesfälle nicht PCa-induziert sind, weil keine sekundäre Therapie in der Datenbank registriert war, unvollständige Erhebung pot. Risikofaktoren (nur so erklärt sich die ma-ssive Diskrepanz von RPE- und EBRT-Ergebnissen.	2+
Zapatero, 2005 [292]	Prospektive Kohorte	416 v. 426	cT1c-cT3b, M0 (75 T3a, 36 T3b =	3DCRT < 72 Gy	3DCRT >/= 72Gy Stratifi-	36 Mo (18-63)	5-Jahres-Analyse BF (Toxizität).	74% ohne BF-Failure Low R: 80% Inter.R: 73% High R: 79%.	In Analyse eingegangen: a) Alter (<65 versus > 65), T-	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			ca.25%) Low risk: n=181 nur RT Inter. Risk: n=75 neoadj. HT 4-6Mo + RT High Risk: n=160 Neoadj. HT + RT + adj. HT		zierung nach Risiko-gruppen .			a)Univariate Analyse Alle: nur Dosis der Radiatio sign. Faktor für Rezidivfreiheit (p=0.004). b)Univariate Analyse nach Risikogruppen: nur Dosis ist sign. Faktor für Rezidivfreiheit bei Low und High Low Risk: p=0.009 (96% versus 66%) Inter.Risk: p=0.119 n.s. High Risk: p=0.003 (84% versus 63%). c)Multivariate Analyse nach für Intermed. und High Risikogruppen: Inter. Risk: p=0.141 n.s. High Risk: p=0.021. d) Multivariate Analyse in Bezug auf Toxizität GU und GI (nicht angegeben, ob früh oder spät) Nur RT LK signifikant für Toxizität, nicht RT Dosis.	Stadium, PSA; Gleason, Risikogruppen. c)+d) auch RT Lk berück-sichtigt Ein nicht un-erhebliches Verzerrungsrisiko liegt in der kleinen Gruppen-größe und dem relativ kurzen medianen Follow-up. BF: PSA-Messung nach HT??	
Zelefsky 2006 [297]	Retrosp ective Fallseri e-Kohorte	561	Lokalisierte s PCa für IMRT, T1-3 (6% T3), z.T. unter HT (53%).	IMRT	Keine, Ver-gleich von ver-schiede nen Risiko-gruppen (favora-ble, intermed iate, un-favora-ble).	Median 7 J	8-Jahres A-bRFS bzw. H-bRFS nach Risiko, 8-Jahres-Wahrschein-lichkeit rektaler und urologischer Spät-Tox >= Grad 2, ED, MVA auf Prognose-faktoren für bRFS.	8-Jahres A-bRFS favorable risk 85% intermediate risk 76% unfavourable risk 72%. 8-Jahres H-bRFS favorable risk 89% intermediate risk 78% unfavourable risk 67%. signifikante Prädiktoren: Stadium und PSA 8-Jahres-Wahrscheinlichkeit rektaler Spät-Tox >= Grad 2: 1,6%. 8-Jahres-Wahrscheinlichkeit urologischer Spät-Tox >= Grad 2: 15% ED in 49%, mit HT 57%, ohne HT 43%.	Eigentlich feasibility-Studie bzw. Fall-Serie, da kein Vergleich zu ähnlichem Patienten-kollektiv.	2+-3
Zietman	Retrosp	205	cT1-cT2	EBRT	Keine	Med. 103	OS	Alle:	Eigenlich	2+-3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nachver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
2004 [788]	ektive Kohorte	(rekr. 11/91-2/93)	(51%T2b, 49% T1b-2) ohne neoadjuvante oder adjuvante Therapie, med. Alter 72 J. (47-90) Low Risk: 38%	med. Dosis 68,4 Gy (64-72,4)	Vergleichs-intervention, sondern Stratifika-tion nach Risiko	(Lebende :114) Mo	PCSM DM BF HT-Rate LC	OS 87% (5J.), 53% (10J.). PCSM: 97% (5J.), 89% (10J.) Local Control (Digital, Biopsie): 89% (5J), 82% (10J). Ohne DM: 93% (5J,), 82% (10 J). Ohne BF: 62% (5J), 49% (10J) Mit HT : 15% (5J.), 30% (10J). Nach Gruppen: Ohne DM Low Risk: 95% (10J.) Inter. Und High Risk: 78% (10J) p=0.04. Ohne BF-Failure: Low Risk: 59% (10J.) Inter. Und High Risk: 42% (10J) p=0.04. Ohne HAT Low Risk: 20% (10J) High Risk: 33% (10J).	Fallserie, da kein Vergleich mit anderer Inter-vention aber interessant, da langes Follow-up bei ausschlielich lokal begrenztem PCa. (Gruppe der Low Risk Pat. für statistische Zwecke rel. klein).	

5.3.3 Brachytherapie

Recherchedatum : 21.5.2007

Such-Strategie zum Stellenwert der LDR-Brachytherapie/Seedbehandlung:

(Such-Strategie zum Stellenwert der Strahlentherapie)
AND (Interstitial OR brachytherapy)

Ergebnis: 17 Primärstudien, 10 Publikationen zur Lebensqualität, 1 Publikation als Kontextliteratur

5.3.3.1 LDR-Brachytherapie

Quelle	Fazit/Empfehlung	Evidenz-graduierung	Literaturbelege

Quelle	Fazit/Empfehlung	Evidenz-graduierung	Literaturbelege
IQWiG 2007 [211]	Für Patienten mit einem lokal begrenzten PCa gibt es im Vergleich zur Prostatektomie aus (nicht randomisierten) Beobachtungsstudien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harninkontinenz. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie finden sich in diesen Studien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie bezüglich der Endarmfunktion. Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische Überleben sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden liegen keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie vor.	Keine	s. 2.B.: 11 Publikationen: Beyer et al., 2000 bis Zelefsky et al., 1999
Ash D, 2000 [309]	Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium T1c-T2b und einem Ausgangs-PSA < 10ng/ml, einem Gleason score < 6 haben ein geringes Rezidivrisiko. Mit steigendem PSA und steigendem Gleason score steigt das Rezidivrisiko. Ein PSA > 20ng/ml ist ungünstig. Ein GS 7 ist günstiger als ein GS von 8-10. Eine Prostatagröße von maximal 35ml verringert das Risiko des Harnverhalts und anderer Morbidität im Bereich des Harntrakts. Ein geringer IPSS (0-8) ist günstig.	--	1.:Blasko, 1995 (8) 2. Critz, 1995 (12) 3. Stock, 1996 (51) 4. Wallner, 1996 (57) 5. Gelblum, 1999 (25) 6. Terk, 1998 (55)
Salembier, 2007 [789]	Ergänzend zu der Arbeit von Ash et al 2000 (ESTRO/EAU/EORTC recommendations) wird mitgeteilt: Die Standarddosis ist 145Gy (Jod-125) bzw. 125Gy (Pd-103) (1, 2, 3). Risikoorgane sind prostatische Urethra, Rektum, Schwellkörper (bulbär) und neurovaskuläre Bündel (4, 5, 6, 7) Eine CT (oder MRT) basierte post-Implantationskontrolle sollte nach 4-6 Wochen erfolgen.	--	1. Nath, 1995 (51) 2. Rivard, 2004 (67) 3. Williamson, 2000 (84) 4. Ash, 2000 (4) 5. Crook, 2005 (15) 6. Wallner, 1885 (82) 7. Zelefsky, 2003 (87)
Nag, 1999 [310]	Die Seed-Implantation als Monotherapie eignet sich für Patienten im klinischen Stadium T1 bis T2a, einem Gleason score von 2-6, sowie einem PSA <10ng/ml (8). Bei einem höheren Tumorstadium T2b-2c, oder einem Gleason score 8-10 oder einem PSA >20ng/ml sollte die Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Aufsättigung erfolgen. Bei Patienten zwischen diesen zwei Gruppen sollte von anderen Faktoren abhängig gemacht (z.B. perineurale Invasion in der Biopsie, Anzahl und Lokalisation positiver Biopsien) werden, ob eine Monotherapie oder eine kombinierte Form der Bestrahlung erfolgt. Gewisse Faktoren (z.B. AUA symptom score, Prostatagröße >60ml, Mittellappen, großer TUR-Defekt, positive Samenblasen in der Biopsie) sind aus unterschiedlichen Gründen als relative Kontraindikationen zur Brachytherapie anzusehen - unabhängig von obig genannten Parametern.	--	1. Grimm, 1997 (8) 2. Partin, 1997 (44) 3. Linzer, 1996, (27) 4. Arterbery, 1993 (29) 5. Bastacky, 1993 (32) 6. Roach, 1993 (59) 7. Roach, 1994 (60)

Quelle	Fazit/Empfehlung	Evidenz-graduierung	Literaturbelege
	Beim Therapieentscheid wird das Risiko eines ungünstigen onkologischen Verlaufs wird auf Basis der Partin Tables und anderer Arbeiten (Roach et al., 1993-4) geschätzt.		
AUA 2007 [117]	Patienten mit lokalem Prostatakarzinom sind Kandidaten für die ultraschallgestützte transperineal applizierte Brachytherapie mit Jod-125 (140 Gy) oder Pd-103 (120 Gy). Es gibt unterschiedliche Meinungen darüber, ob nur Patienten mit einem „low risk tumour“ oder auch solche mit einem „intermediate risk tumour“ behandelt werden sollten (62). Alternativen zur Monotherapie ist die Kombination der Brachytherapie mit der perkutanen Bestrahlung. Sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationstherapie kann in Kombination mit der antiandrogenen Therapie erfolgen. Sehr wichtig für die onkologische Effektivität der Behandlung ist die Qualität der Implantation. Diese wird am Volumen der Prostata, welches mit mindestens der Verschreibungsdosis behandelt wird, gemessen. Mindestens 90% der Prostata sollten die Erhaltungsdosis erhalten.	--	1. Sylvester, 2003 (62) 2. Stock, 2006 (63) 3. D´Souza, 2004 (64)
Brüggemann, 2005 [313]	Zusammenfassung: Ein Wirksamkeitsnachweis der Brachytherapie (bzgl. des Gesamt- als auch des progessionsfreien Überlebens) durch eine prospektiv randomisierte Studie liegt nicht vor. Evidenzbasiert gebührt der radikalen Prostatektomie der Vorrang vor allen anderen Therapiealternativen. Die Brachytherapie weist gegenüber der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie keine ungünstigere Wirksamkeit-Verträglich-keitsrelation auf. Mögliche Vorteile der Brachytherapie betreffen den Erhalt von Potenz und Kontinenz, mgl. Nachteile rektale Komplikationen und passagere Miktionserschwernis. Fazit: Die Brachytherapie kann dann erwogen werden, wenn die radikale Prostatektomie nicht vorgenommen werden kann oder soll. Auch das „watchful waiting“ als Option ausscheidet und eine aktive Therapie gewählt werden soll. Bei Wahl zwischen der Brachytherapie und der perkutanen Bestrahlung sind neben Patientenpräferenzen potentielle Vor- und Nachteile der bedien Therapien zu berücksichtigen. Die Brachytherapie eignet sich besonders für Patienten mit einem T1-T2a Tumor, einem PSA <10ng/ml und einem Gleason score <6.	--	--
Australian Cancer Network Working Party	Information on the effectiveness of brachytherapy is limited with a maximum of	--	1. Datolli, 1996

Quelle	Fazit/Empfehlung	Evidenz-graduierung	Literaturbelege
on Management of Localised Prostate Cancer, 2002 [279]	10-year Follow-up in few studies (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). The ideal patient for 'seed' brachytherapy has localised prostate cancer of low volume with Gleason score <7 and greater than a 10 year life expectancy. Late side effects including sexual and rectal morbidities are significantly less with brachytherapy than after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. Acute urinary toxicity varies from minimal to considerable. PSA-progression free survival compares favourably with other modalities though data are limited.		2. Grado, 1998 3. d´Amico, 1996 4. Stock, 1996 5. Beyer, 1997 6. Ragde 1997 7. Kaye, 1995

B) Zusätzlich zugrunde liegende Primärliteratur (vorzugsweise RCT's)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Beyer, 2000 [305]	Retros-pektive Kohorte	2.222	T1-T2 Nx-N0, Mo Überwiegend GS ≤ 6 (BMT 84%, PST 74%) PSA < 10ng/ml (69%) Keine Hormon-therapie.	Brachymono-therapie (J-125, Pd-103) (695).	Perkutane Strahlen-therapie (1.527)	In Mo: median*: 45 BT: 51 PST: 41 * alle	Überleben, rezidivfrei.	Sig. Unterschiede: GS 8-10, 5 yrs 28% - 52% iPSA, 5 yrs PSA 10-20: 53% - 70% Sonstige Unterschiede bzgl. GS, iPSA, TNM: insignifikant.	2+
Borchers, 2004 [213]	Prospektive Kohortenstudie	132	T1c-T2a, GS ≤ 6, PSA ≤ 10ng/ml	Brachymonotherapie (J-125) (52)	Radikale Prostatek-tomie (perineal) (42)	In Mo: 26 (12-60)	Lebensqualität, Morbidität.	Nach 1 Jahr: Gesamt-score gleich, kpl. Funktionen gleich; QoL bzgl. sex. Störung besser nach BT.	2+
Bradley, 2004 [214]	Retrospektive Kohortenstudie	269	T1c-T2 (T3: n jeweils 1)	Brachymonotherapie (n=102)	Radikale Prostatektomie (n=60)	In Mo: BT 18.8 RP 25.5	Lebensqualität, Morbidität.	BT besser: Sexualfkt., Inkontinenz. Weniger Harntraktsymptome nach RP. Gesamtscore, andere	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
			GS ≤ 6: 83 bzw. 65%) PSA ≤ 10ng/ml	Brachytherapie + PST (n=50) Antiandrogene Therapie über 8 Monate, Beginn 2-3 Monate vor Therapie	Antiandroge ne Therapie: nein			Unterscores: gleich.	
D´Amico , 1998 [118]	Retrosp ektive Kohorte nstudie	1.872	T1-T2 GS ≤ 6: 63-80% GS ≥ 7: 20-37%	Brachy-Monotherapie (66) Brachytherapie + Neoadjuvante Antiandrogene Therapie (NAT) (152).	Perkutane Strahlen-therapie (766) Radikale Prostatek-tomie (888).	In Mo: BT 41.0 PST 38.0 RP 38.0.	(PSA-) rezidivfreies Überleben.	Kein Unterschied: low risk Tumor nach .3 bzw. 5 Jahren. medium risk nach BT sig. erhöht (zu PST und RP).	2+
D´Amico , 2003 [306]	Prospek tive Kohorte nstudie	1.267	T1 GS ≤ 6: BT 89% RP 85% GS ≥ 7: BT 11% RP 15% PSA ≤ 10ng/ml	Brachymono-therapie (Pd-103) (227).	Radikale Prostatek-tomie (406).	Beide Gruppen 4 J.	(PSA-) rezidivfreies Überleben.	Kein Unterscheid im medianen PSA-freien Überleben (5 yrs estimates).	2+
Davis, 2001 [215]	Retros-pektive Kohorte nstudie	770	T1-T2 68% T3 32% Mittlerer GS: 5.8-6.5 PSA: BT 7.4ng/ml, RP 9.3ng/ml, PST 16.7ng/ml.	Brachymono-therapie (Pd-103) (142) (NAT: 50%).	Perkutane Strahlen-therapie (188) NAT: 47% Radikale Prostatek-tomie (220) (NAT 1.0%).	In Mo: BT 22.0 PST 30.0 RP 38.0.	Lebensqualität, Morbidität.	Gesamtscore: BT besser RP Sexualfkt: BT besser RP Inkontinenz: BT besser RP.	2+
Kupelia n, 2004	Retros-pektive	2.991	T1-T2	Brachymono-therapie	Perkutane Strahlen-	In Mo:	(PSA-) rezidivfreies	BT, RP + PST ≥ 72Gy: Kein Unterschied nach 5 und 7	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
[284]	Kohorte nstudie		GS ≤ 6 BT: 76% RP: 74% PST ≤ 72Gy: 66% PST ≥ 72Gy: 57% Rest: GS ≥ 7 PSA ≤ 10ng/ml: 52-71% Rest PSA > 10.	(J-125, Pd-103) (950).	therapie (2 Dosier-ungen: < 72Gy und > 72Gy) < 72Gy: 484 > 72Gy: 30!) Radikale Prostatek-tomie (1.034).	Alle 56.0 BT 47.0 PST <72Gy 75.0 PST >72Gy 49.0 RP 66.0	Überleben.	Jahren. PST < 72Gy sig. schlechter als BT und RP.	
Lee, 2001 [790]	Pros-pektive Kohorte nstudie	90	T1-T2 GS ≤ 6 (in %): BT 86, RP 70, PST 48, Rest GS ≥ 7. Mittleres PSA (in ng/ml): BT 6.5, RP 6.2, PST 8.1.	Brachymono-therapie (J-125) (44) 25% begleitende antiandrogene Therapie.	PST (23) (9% Hormon-therapie) RP (23) (13% Hormon-therapie).	In Mo: Alle 12.0	Lebensqualität	Nach 1 Jahr: In allen Gruppen keine signifikanten Abweichungen vom Baseline score. Baseline score in allen drei Gruppen ähnlich.	2+
Sharkey , 2005 [307]	Retros-pektive Kohorte nstudie	1.077	T1-T2 GS ≤ 6 (in %): BT 71, RP 65, Rest GS ≥ 7.	Brachymono-therapie (Pd-103) (869).	Radikale Prostatekto mie (208)	3 J	(PSA-) rezidivfreies Überleben.	Monozentrische retrospektive Kohortenstudie Vergleich Brachytherapie (Pd103) und Prostatektomie hinsichtlich PSA-rezidivfreiem-Überleben. Aus den Daten lassen sich keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der Brachytherapie hinsichtlich Verlängerung des Gesamt-überlebens ableiten.	2+
Talcott, 2003	Pros-pektive	613	T1-T2 GS ≤ 6 (in %):	Brachymono-therapie	PST (182) RP (129)	2 J	Harn- und Enddarm-	Überlegenheit der BT gegenüber RP und PST bzgl.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
[212]	Kohorte nstudie		BT 76, RP 50, PST 48, Rest GS ≥ 7. Medianes PSA (in ng/ml) BT 6.3 RP 8.3 PST 11.2.	(80).	Watchful Waiting (19)		funktion, Sexualität.	Potenz und Kontinenz, Darmfunktion in allen Gruppen ähnlich.	
Zelefsky, 1999 [308]	Retros-pektive Kohorte nstudie	282	T1-T2 Medianes PSA (in ng/ml) BT 6.1 PST 6.6.	Brachymono-therapie (J-125) (145).	Perkutane Strahlenther apie (137).	In Mo: BT 24.0 PST 36.0.	(PSA-) rezidivfreies Überleben, Morbidität.	Rezidivfrei nach BT 82, nach PSST89% (p=0.09) (5 yrs estimates).	2+

Zusätzliche Publikationen

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Interventio n	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolg ung	Outcome s	Effekte	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Blasko, 2000 [325]	Kohorten-studie (vermut-lich retro-spektiv)	634	T1-2a (68%) T2b (21%) T2c (9%) GS <6 (80%) GS 7-10 (9%) medianes. PSA 7,7.	BT (J-125, Pd-103) + EBRT (231 Pat).	BT (J-125, Pd-103) allein (403 Pat.).	Median 58 Mo	PSA-rezidiv-freies Überleben	10-Jahres PSA-rezidivfreies Überleben BT +EBRT 79% BT allein 88% (signifikant?) Subgruppenanalysen nach risk: BT / BT+EBRT Low 94% / 75% Intermed. 84% / 85% High 54% / 62% n.s.	ca. 20-30% intermediate risk, Signifikanz für Unterschied BT vs BT+EBRT nicht in Zahlen angegeben, Subgruppenanalyse mit sehr niedrigen Zahlen unterpowert. LDR wird nicht mit einem anderen Verfahren verglichen.	2-
Merrick, 2005	Kohorten-studie (vermut-	668	T1-2a (75%) T2b-3c (25%)	BT (J-125, Pd-103) + EBRT (370	BT (J-125, Pd-103) allein (298	Median 58,6 Mo	PSA-rezidiv-freies	8-Jahres PSA-rezidivfreies Überleben „low risk“ 98,2%	Ca. 20-30% intermediate risk (nach D’Amico). Die	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Interventio n	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolg ung	Outcome s	Effekte	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
[322]	lich retro-spektiv)		GS median 7 PSA median 7,3.	Pat), 227 Pat. von 668 erhielten HAT.	Pat.) 227 Pat. von 668 erhielten HAT.		Überleben	„intermediate risk“ 98,4% “high risk” 88,2% MVA in den Gruppen: kein Einfluss von Alter, PSA, GS, % positiver Biopsien, HT, Prostata-Volumen, EBRT auf Outcome in „low risk“ und „intermediate risk“-Gruppen In „high risk“ Gruppe hat GS, % positiver Biopsien und HT Einfluss auf Outcome.	verwendete Risikoklassifizierung im Ergebnisteil erfolgte nicht nach der D’Amico-Klassifikation, sondern nach Anwesenheit oder Abwesenheit „favorable“ und „adverse“ factors. Die Subgruppen sind grenzwertig klein, um verlässliche statistische Aussagen zu treffen. LDR wird nicht mit einem anderen Verfahren verglichen.	
Potters, 2005 [320]	Retros-pektive Kohorten-studie	1.449	T1-T2a (93%) T2b-T2c (7%) GS 2-6 (67%) GS 7 (28%) GS 8-9 (5%) durchschnittl. PSA 10,1 40% mit HT u./o. EBRT	Brachy-therapie (J-125, Pd-103) 40% mit HT u./o. EBRT, annehmbar mehr adju-vante in intermediate +high-risk Gruppen.	Keine, Analyse von Einfluss-faktoren auf Outcome	In Mo: Median (oder Mean ? – unteschi edliche Angabe n): 82,3	PSA-rezidiv-freies Überleben	PSA-rezidivfreies Überleben nach 12 Jahren (ASTRO-Kattan-Definition): Alle Patienten: 78% „low risk“: 89% “intermediate risk” 78% “high risk” 63%. signifikante Einflussfaktoren auf Outcome laut MVA: %D90, PSA, GS, % positiver Biopsien. nicht signifikant: HT, Stadium, EBRT.	Die verwendete Risikoklassifizierung im Ergebnisteil erfolgte nicht nach der D’Amico-Klassifikation, sondern nach Anwesenheit oder Abwesenheit „favorable“ und „adverse“ factors, die nicht explizit genannt werden. Die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten ist low risk gemäß D’Amico. LDR wird nicht mit einem anderen	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Interventio n	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolg ung	Outcome s	Effekte	Bemerkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
									Verfahren verglichen.	
Stock, 2006 [791]	Retros-pektive Kohorten-studie	1.561	T1c (44%) T2a (21%) T2b (22,4%) GS 2-6 (69%) GS 7 (21%) PSA </=10 (71%) PSA 10-20 (20%).	BT (J-125, Pd-103) (634 Pat) BT+HT (420 Pat) BT+HT+EB RT (507 Pat)	Keine, Analyse verschieden er Risikofaktore n auf Outcome	Median 3,8 J	DSS, OS	10-Jahres-DSS: 96%. 10-Jahres-OS: 74%. PSA-failure nach Therapie und GS signifikant mit DSS assoziiert; kein signifnikanter Einfluss in MVA: Stadium, HT, iPSA, Risikogruppe.	Nur ca. 20% intermediate risk. LDR wird nicht mit einem anderen Verfahren verglichen. Vergleichbarkeit des outcomes mit den üblichen PSA-rezidivfreien Werten möglich?	2+
Zelefsky, 2007 [316]	Kohorten-studie (pros-pektiv?)	367	T1c (80%) T2a-c (20%) GS </=6 (93%) GS 7(7%) PSA <10 (95%) 87% low risk 13 % intermediate risk.	Brachy-therapie (J-125).	Keine, Analyse der risk-Kategorie auf Outcome	Median 53 Mo	PSA-rezidiv-freies Überleben	PSA-Rezdivfreies Überleben nach 5 Jahren (ASTRO-Definition): low risk: 96% intermediate risk: 90%.	Die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten ist low risk gemäß D'Amico. LDR wird nicht mit einem anderen Verfahren verglichen.	2+

5.3.3.2 HDR-Brachytherapie

Recherchedatum: 21.5.2007

Such-Strategie zum Stellenwert der HDR-Brachytherapie:

("high-dose-rate"[All Fields] OR "HDR"[All Fields] OR "hdr"[All Fields]) AND "Brachytherapy"[Mesh] AND "Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND ((English[lang] OR German[lang]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]))

Ergebnis: 18 Primärstudien, 21 Publikationen als Kontextliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Brenner, 2002 [339]	Beo-bacht-ungs-studie	192	Interm. + High Risk, keine HT, cT nicht erkennbar, geschätzter Anteil cT3 gering.	EBRT 46 Gy + HDR (2x) = 8,25-10,5 Gy	EBRT 46 Gy + HDR (3x) = 5,5-6,5 Gy	Median 6,6 J	3J-bNED	3-J bNED für 3 x HDR 64% - 75% (70%) 3-J bNED für 2 x HDR 87% - 95% (94%) p=0,001.	Uneinheitliche Dosen, retrospektive Analyse.	2-
Deger, 2005 [333]	Fallserie/ Kohorten-studie	442	94-low risk 53-inter-mediate risk 295-high risk keine Hormon-therapie; 247 (56%) cT3.	EBRT 40-50,4 Gy 2 x HDR 9-10 Gy keine Vergleichs-intervention.		Median 5 J	bPFS, OS, DSS; MVA bezüglich Einflussfakt oren für Outcome.	bPFS DSS OS 5 Jahre 81% 94% 87% Low risk 81% Interm. Risk 65% High risk 59%. Signifikante Einflussfaktoren auf bPFS in MVA: PSA (>10), Alter (>70), Risiko-Gruppe (low vs. intermediate/high).	--	2 bis 3
Deger, 2002 [413]	Fallserie/ Kohorten-studie	230	134 (58%) cT3 80-T2 16-T1 keine Hormon-therapie.	EBRT 40-50,4 Gy 2 x HDR 9-10 Gy		40 Mo (3,3 J)	OS, DSS, bPFS; MVA bezüglich Einflussfakt oren für Outcome.	bPFS DSS OS 5-Jahres- 95% 93% cT1 100% cT2 70% cT3 65% Signifikante Einflussfaktoren auf bPFS in MVA: PSA (>10), Alter (>70), Risiko-Gruppe (low vs. intermediate/high) PSA-Nadir (<0,5) und initiales PSA „most important	Kurzes Follow-up, Ergebnisse der MVA nicht transparent dargestellt.	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								parameters on PFS“.		
Demanes, 2005 [334]	Fallserie/ Kohorten-studie	209	70-low risk 92-inter-mediate risk 47-high risk keine Hormon-therapie; 13 (6%) cT3.	HDR-22–24 Gy (4x 5.5–6.0 Gy) EBRT 1,8 Gy bis 36 Gy.		7,25 J	GCF	General Clinical Failure (PSA>25, Hormontherapie, DRE oder Biopsie positive, Fernmeta) Risk group : 5y 8y 10 y Low 0.93 (59) 0.93 (16) 0.93 (4) Inter-mediate 0.96 (73) 0.94 (32) 0.94 (9) High 0.85 (37) 0.79 (22) 0.79 (10) 5 y 8 y 10 y Low 93 (58) 93 (16) 93 (4) Inter-mediate 93 (71) 92 (31) 82 (8) high 83 (35) 66 (18) 62 (8).	Nur beschreibend. Best Korrelation mit klinischem Versagen erbrachte Nadir + 2 ng/ml +.	2 bis 3
Galalae, 2002 [332]	Fallserie/ Kohorten-studie	144	46 (32%) cT3	EBRT Arc Technik 2 Gy bis 40 Gy HDR: 8-9 Gy Prostata umschließend (15 Gy periphere Dosis).		Minimum 5 J Median 8,2 J	bNED	bNED (%) bNED (%) 5-year 8-year <10 ng/mL, G1–2 94.7 93 10–20 ng/mL, G1–2 83.3 81 >20 ng/mL, G1–2 67.7 63.6 <10 ng/mL, G3 72.2 64.3 10–20 ng/mL, G3 76.9 75 >20 ng/mL, G3 38 32 Tox GI GU Grade 1 9.72% 12.5% Grade 2 6.94% 4.16% Grade 3 4. 10% erhöhte Tox, wenn TURP innerhalb von 6 Monaten (median 16 Monate).	--	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Galalae, 2004 [328]	Fallserie/ Kohorten-studie	611 3 Instit.	46-low risk (Gr1) 188-intermediate risk (Gr2) 359-high risk (Gr3); 112 (18%) cT3.	EBRT: 45.6-50 Gy mit 1.8 to 2 Gy Einzeldosis HDR: 3-11.5 Gy, 2-4 x 177 Hormonther. 434 nicht.		mittl. FU: 5 J	OSS, CSS, BC, DFS, LR, MVA auf prognost-ische Faktoren.	Endpoint All Gr1 Gr2 (n=593) (n=46) OS 85% 88% CSS 96% 100% BC 77% 96% DFS 67% 83% LR 7.4% 0% Gleason, PSA, Risikogruppe und Stadium waren signifikante multivariate prognostische Faktoren. Zusätzliche Hormontherapie ohne Vorteil für alle Endpunkte (Außer CSS in der Hochrisikogr.	Retrospektive Analyse, ungleiche Gruppen.	2 bis 3
Galalae, 2006 [331]	Fallserie/ Kohorten-studie	579 2 Instit.	122-low risk 122-inter-mediate risk 80-high risk; cT-Kategorie nicht erkenn-bar	EBRT: 45.6-50 Gy mit 1.8 to 2 Gy Einzeldosis HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4 x 222 Kurzzeit Hormonther. 324 keine HAT.		mittl. FU: 5,3 J	BED	Berechnung der Equivalenzdosis mit α/β = 1.2 (<94 Gy vs. >94 Gy) BED > 94 Gy signifikante Verbesserung der bNED, der Lokalrez. und der Metastasenrate (nur für intermediate risk und high risk Patienten).	Retrospektive Analyse.	2 bis 3
Grills, 2004 [217]	Kohorten-studie	149	T1c-T2a PSA<10ng/ml Gleason≤ 6 keine cT3/4	HDR 38 Gy (n=65)	LDR 120 Gy (n=84)	35 Mon (2,9J)	bNED, Toxizität	Akuttox LDR vs HDR bNED 97% 98% p=n.s. Dysurie 67% 36% p < 0,001 Harnfrequ. 92% 54% p < 0,001 Darmschmerz 20% 6% p=0,004 Spättox LDR vs HDR Harnfrequ 56% 32% p=0,062	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Impotenz nach 3 Jahren LDR vs HDR Impotenz 45% 16% p=0,017.		
Hoskin, 2007 [329]	RCT	220	T1-T3 PSA< 50; 57 (26%) cT3.	109 – HDR+EBRT = 2,75 Gy bis 35,75 + 2x8.5 Gy.	109 – EBRT alleine = 2,75 Gy bis 55 Gy.	30 Mo (2,5 J)	bRFS	HDR+RT EBRT bRFS 5,1 J. 4,3 J p= 0,03.	Verwendete Risikostratifizierung nicht gebräuchlich, unterdosierte EBRT.	1+
Kälkner 2007, [414]	Fallserie	154	81 (52%) cT3, 100% neoadj. HT	HDR: 20 Gy in 2 Frakt EBRT: 50 Gy in 25 Frakt, keine Vergleichs-intervention.		6,1 J	bNED, stratifiziert nach Risiko-faktoren: PSA>10, T3, WHO Grad III.	5-J-bNED nach Zahl der Risikofaktoren: 0: 97% 1: 83% 2: 83% 3: 51% 5-J-bNED für T3: 84%.	--	3
Kestin, 2002 [792]	Fallserie/ Kohorten-studie	78	kombinierte Radiatio (HDR+EBRT); cT3/4 nicht erkennbar.	Biopsien nach Radiatio.		5,7 J	Biochem. Versagen, bNED.	biochem. Versagen neg. Biopsie 8/38 (21%) pos. Biospie 17/40 (43%) p=0,05 7-Jahre bNED neg. Biopsie 79% pos. Biopsie 51% p=0,07 Post-RT Biopsie pos <25% 81% pos 25–49% 62% pos ≥ 50 32% p=0,01 LowRT dose vs high RT dose p=0,02.	--	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Kestin, 2000 [793]	Kohorten-studie	332	PSA≥10, GS ≥7, cT2b-3; 21 (13%) cT3.	HDR+EBRT 63,5 Gy (BED1.5 = 92,0 Gy) (n=161).	EBRT alleine 66,6 Gy (BED1.5 = 63,5 Gy) (n=161).	5 J	bNED, DFS, OS, CSS, MVA für prognost. Parameter.	HDR+RT verus RT bNED 67% 44% p < 0,001 DFS 61% 25% p < 0,001 OS 86% 54% p < 0,001 CSS 95% 92% p=0,33 CSS-Gleason Score p=0,001 CSS-T-Stage p=0,04 Biochemisches Versagen: Prätherapie-PSA p=0,001 Gleason Score p<0,001 T-Stadium p=0,001 Therapie HDR+RT vs RT p<0,001.	--	2+
Kovacs, 2005 [341]	Konsen-susba-sierte Leitlinie	--	--	--		--	--	Guideline für Patienten-selektion. Ein- und Ausschlusskriterien und technischen Vorgaben.	--	--
Martinez, 2005 [327]	Fallserie/ Kohorten studie	934	PSA>10 Gleason≥7 ≥T2b; 137 (15%) ≥cT3a.	EBRT: 36-50 Gy HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4 x + ≤6Mon neoadj. HT (n=406 = 44%).	EBRT: 36-50 Gy HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4 x ohne HT (n=528).	4,5 J	bNED, Einfluss von Hormonen und GS auf Outcome (MVA).	5-J-bNED 85% 8-J-bNED 82% Rate Fernmetastasen HDR+Hormone 8,1% HDR allein 5,2% p=0,045 Krankheitspez Überleben Hormone ja/nein p=0,02 Gleason ≤6vs7vs≥8 p=0,02.	Retrospektive Analyse.	2 bis 3
Martinez, 2002 [338]	Kohorten-studie	207	19 (9%) cT3.	EBRT: 46Gy + HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4	EBRT: 46Gy + HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4	4,4 J	CSS, DFS, bNED.	Potenzrate nach 5 J. 51% High vs low dose	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				x BED >93 Gy (high dose).	x BED <93 Gy (low dose).			CSS: 100% 95% p<0,001 DFS: 77% 50% p=0,014 bNED: 87% 52% p=0,001.		
Sathya, 2005 [330]	RCT	104 51komb 53EBRT	T2-T3 pN0M0 Pat Lymphadenektomie; 42 (40%) cT3.	EBRT: 40 Gy in 20 Frakt. HDR:35 Gy.	EBRT alleine: 66 Gy á 2Gy.	8,2 J	bF, cF, positive Biopsie nach 24 Mo	HDR+EBRT vs. EBRT biochem/clinical Failure 33,3% vs 62,3% p=0,0024 positive Biopsie 24 Mon 24% 51% p=0,015	--	1+
Vargas, 2005 [216]	Kohorten-studie	253	cT1/2, kein cT3/4	HDR-Mono-therapie 4x9,5 Gy alle 6h (n=92)	LDR-Mono-therapie 120 Gy (n=161)	2,9 J	Toxizität	Toxizität: HDR LDR ≥Grad 1GU 43,2% 64,6% p=0,001 erektile Dysf. 18,3% 41,3% p=0,002 Freiheit von ≥Grad 2 GU Tox Nadeln <14 versus >14 8,2% 32,7% p<0,001 Grad 3 GU Tox 1,7% 8,8% p=0,05.	--	2+
Vargas, 2006 [335]	Kohorten-studie	755	LN+ Risiko >15% (Roach-Formel); 15 (8%) cT3.	HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4x + EBRT 46 Gy Becken+Prostata.	HDR: 5,5-11,5 Gy, 2-4x + EBRT 46 Gy Prosta.	4,0 J	bF, DSM, OS	Pro-RT Pelv-RT 6 J.ahres biochem Versagen 23% 32% p=0,12 6 Jahre Fernmeta 8,3% 11% p=0,6 6 Jahres PCa Mortalität 6,8% 4,8% p=0,9	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								6 Jahres Gesamt-ÜL 78,8% 82,6% p=0,7.		
Yoshioka, 2000 [336]	Fallserie	22	T1-T4 N0 M0; 12 (55%) cT3-4	8 x 6 Gy = 7 Pat 9 x 6 Gy = 15 Pat.		31 Mo (2,6J)	cNED, bNED, GI- und GU-Tox.	cNED 100% 2J-bNED 65% 3J-bNED 55% 4J-bNED 55% Akuttoxizität (n=22): Overall GI-Tox GU-Tox Grade 5 0 0 0 Grade 4 0 0 0 Grade 3 0 0 0 Grade 2 (36%) 3 (14%) 5 (23%) 8 Grade 1 (27%) 1 (5%) 6 (27%) 6 Total (50%). 4 (18%) 11 (50%) 11	Sehr kleine Fallzahl, progredienter Patient aus NED-Evaluation ausgeschlossen!	3

5.3.4 Lymphadenektomie

Recherchezedatum: 10.09.2007

Such-Strategie zum Stellenwert der Lymphadenektomie:

lymphadenectomy[ti] OR lymphadenectomies[ti] OR "lymph node dissection"[ti] OR "lymph node dissections"[ti] OR "lymph node excision"[ti] OR "lymph node excisions"[ti]) AND prostat*[ti]

Ergebnis: 5 Primärstudien, 3 Publikationen als Kontextliteratur

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
NICE 2008 [102]	The role of radical surgery and extended lymphadenectomy as primary therapy for locally advanced prostate cancer should be studied in clinical trials.	Keine Empfehlung	--	--

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	Clinical or radiological evidence of T3 disease is usually a contraindication to radical surgery; however, men with T3 cancers are sometimes treated with radical prostatectomy. The appropriate extent of lymphadenectomy and its influence on survival is uncertain.			
EAU 2007 [66]	The gold standard for N-staging is operative lymphadenectomy, by either open or laparoscopic techniques. It is worth pointing out that recent studies with more extensive lymphadenectomy have shown that the obturator fossa is not always the primary site for metastatic deposits in the lymph nodes. Lymph node status (N-staging) is only important when potentially curative treatment is planned for. Patients with stage T2 or less, PSA < 20 ng/mL and a Gleason score < 6 have less than a 10% likelihood of having node metastases and may be spared nodal evaluation. Accurate lymph node staging can only be determined by operative lymphadenectomy.	grade B	--	--
Dutch Urological Association 2007 [67]	Lymph node dissection is indicated if the results may affect treatment decisions. Risk estimation for the presence of positive lymph nodes is made using nomograms, such as the Kattan nomograms. Extended lymphadenectomy frequently identifies positive lymph nodes (19-35%) beyond the traditional resection region. The influence of extended lymphadenectomy on final treatment outcomes for prostate cancer is unclear. Prior to radiotherapy, lymph node dissection should be considered only if the results may influence the final treatment. In practice, lymph node dissection is often performed in conjunction with radical prostatectomy for patients with an intermediate or high risk of lymph node metastases (10-15 %), based on established nomograms. Limited lymph node dissection remains the standard approach at this time.	Empfehlung	--	--
AUA 2007 [117]	Pelvic lymphadenectomy can be performed concurrently with RP and is generally reserved for patients with higher risk of nodal involvement.	keine Empfehlung	--	--

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bader, 2002 [345]	Prospek-tive Ko-horten-studie	365	Alle Pat mit klinisch organ- begrenztem Prostatakarzinom (cT1/2), ohne vorherige HT, mit ProstatektomieMed. PSA 11,9ng/ml (0.4-172), keine	eLND mit LK-Entfernung entlang der Iliaca interna.	verglichen mit einer (hypothetischen) limitierten LND.	Median 3,4 J	1.Anzahl positiver LK in Bezug auf die Lokalisation. Korrelation Anzahl befal-lener Lk mit progressions-	Med. Anzahl entfernter LK: 21 (6-50) Anteil pos. LK: 24% (88) 1. Anteil positiver LK entlang der Iliaca interna: 58% (51/88) Ausschließlich pos. LK enlang der Iliaca interna: 19%(17/88) 2. 1 Lk+ = 52% (17/33)	Autoren plädieren für eLND.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			cT3/4-Patienten.				freiem Uber-leben.	tumorfrei 2 LK + = 29% (6/21) tumorfrei >2 LK 8% (2/26) tumorfrei Cave : nur 58% tatsächlich der klinisch organbegrenzten waren pT1-2c.		
Briganti, 2006 [348]	Prospek-tive Ko-horten-studie	602 v. 944 ausgewer tet, (162 inkomplet t, 180 < 10 LK)	Pat. mit lokal begrenztem Prostata-karzinom pT1c-pT3 (3% der Pat. cT3) und radikaler Prostatektomie 2002-2005	Entfernung von mehr als 10 LK, keine anatom-ische eLND. Keine Vergleichs-intervention sondern Erstellung und Validierung eines Nomogramms für LK-Befall-Risiko.		--	1. Anzahl befallener LK. 2. Prädiktive diagnostische Wertigkeit von Berechnung aus PSA-Wert, Gleason Score und klinischem Tumorstadium und Anzahl entnommener LK (Nomo-gramm) für LK-Befall.	1. bei Entf. Von mehr als 10 LK beträgt die LK+-Rate bis zu 11% (pT1c-pT3). 2. die prädiktive diagnostische Wertigkeit für das Nomogramm betrug 78,6%.	--	2+
DiMarco 2005 [351]	Kohorten -studie retros-pektiv	7.036	Pat. mit radikaler Prostatektomie 1987 – 2000, cT1 (35,6%), cT2 (59,3%), cT3 (5,1%) keine adjuvante Therapie, pN0.	Anzahl entnommener LK stratifiziert nach 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 , >/=20 J.		Med. 5,8 J	1. Tumorspezifi-sches Über-leben. 2. Systemische Progression der Erkrankung. 3. PSA-Progres-sion Cox-Regres-sionsanalyse kontrolliert für PSA-Wert, Tumorstadium, Tumorgrad,	1. RR 1,01, für die Entfernung jedes Lymphknotens in Bezug auf tumorspezifisches Überleben, 2./3.RR 0,99 für systemische Progression und PSA-Progression – d.h. insgesamt kein Effekt der LND bei pN0 unabhängig von der Anzahl der LK.	--	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							positive Schnittränder, Datum der Operation. Angabe des Relativen Risikos (RR).			
Joslyn, 2006 [347]	Kohorten -studie retro-spektiv	1. n=9.179 2. n=7.463 von n=13.020 gesamt (missing data)	Pat. mit radikaler Prostatektomie 1988 – 1991; T1-2 („localized“) in 68% der Pat., T3-4* („regional by direct extension only“) in 21% der Pat. mögliche adjuvante Hormontherapie nicht erfasst **es wird nicht klar, ob damit cT- oder pT-Kategorien gemeint sind.*	Anzahl entnommener LK stratifiziert nach 0,1-3,4-6,7-9,>/=10		mind. 10 J	1. tumor-spezif-zisches und b)Gesamtüber-leben in Abhängigkeit der Anzahl entnommener LK (n=9.179). Cox-Regressions-analyse, kontrolliert für Alter, Tumor-stadium, Tumorgrad, Radiotherapie und Rasse (Hazard Ratio: kein entnommener LK = 1.0) 2. Abhängigkeit von LK+ in Bezug auf die der Zahl entnommener LK (n=7.463).	1. tumorspezifisches Überleben für LK+ und LK-Pat. signifikant besser bei Entnahme >/= 4 Lk (Hazard Ratio 0,77 ; KI 0,64-0,93). tumorspezifisches Überleben bei LK-Pat. statistisch signifikant besser bei >/= 10 entfernte LKs. (Hazard Ratio 0,85 ;KI 0,72-0,99). kein stat. signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben. 2. Bei LK+ signifikant mehr entfernte LK: 13 versus 9 LK bei LK.	--	2+
Stock,	Kohorten	n=99 mit	Pat. vor	Laparoskopische pelvine		--	Multiple	Pos. LK in 10% (9/99)	Schlussfolger	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
1995 [794]	-studie, konse-kutiv, retro-spektiv?	LPNLD von 120 konsekutiven Patienten, davon 87 ausge-wertet (12 wegen vorhergehender HT ausge-schlossen) 21 wegen Kontra-indikationen oder Ablehnen der Mass-nahme nicht operiert.	Radiotherapie mit cT1b-cT2c 1990-1994, mittl. Alter 68J (49-82) PSA 1.6-190 ng7ml (med. 11,5) GS 2-9 (med.6), keine cT3/4-Patienten	Lymphadenektomie jew. Re und links im Median 5 LK entfernt (0-20). Keine Vergleichsintervention			Regression für prognostische Parameter zur Vorhersage positiver LK: • PSA • Tumor-stadium • Gleason-Score • Samen-blasen-biopsie.	Komplikationsrate 5% (4/99) Multivariate Analyse: Höchste prog. Signifikanz für pos.LK: Samenblasenbiopsie p<0,0001 Gleason Score: p=0.0006 PSA. 0.0005 Stadium: n.s. Gleason Score 5-6 und PSA >4-10: 8% pos. LK Gleason Score < 7 und PSA <4-10: 33% pos.LK Gleason Score > 7 und PSA > 20: 64% pos. LK Keine pos. LK bei PSA 0-4 egal welcher Gl.Score und bei PSA 11-19 egal welcher GL. Score.	ung der Autoren: lap. PNLD soll bei Patienten gemacht werden, low risk Pat. aus-genommen. Besonders betont wird die Notwen-digkeit bei pos. Samen-blasen-biopsie.	
Touijer et al., 2006 [795]	Kohorten -studie retrospe ktiv	n=648 (>1% Risiko) von n=1.269 gesamt	cT1-cT3a, LND wenn nach Partin (Nomogram) Risiko für LK+ >1% 40 cT3 (6,2%)	Standard (n=471, offen ; laparoskopisch n=104) versus Limited (n=177, laparoskopisch) LND		--	Anteil LK+/Anzahl entnommener LK 1. in Abhängigkeit der Ausdehnung der Operation und 2.in Abhängigkeit der OP-Technik:	1. Odds für LK+ bei Standard 7,1x höher als bei Limited (KI 2,49-20,5) p<0,001 entnommene LK bei Limited med n=9 versus med. n=14 bei Standard (p<0,001) 2. OR 15,6 für LK+ zugunsten Standard auch bei Vergleich laparoskopisches Vorgehen (p< 0,001)		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Wecker-mann, 2006 [346]	Prospek-tive Ko-horten-studie	n=474 (n=357 mit Follow-up, "25% lost)	PSA < 10ng/ml Gl.Score < 6 (präoperativ niedrig-Risiko-Prostata-Carcinom) </= cT2c keine cT3/4-Patienten	Sentinel-LND, radiomarkiert keine direkte Vergleichsintervention aber Vergleich mit Limited+Standard LK-Region nach Sentinel-Lokalisation		1.5 Jahre (median)	1. Anteil positiver LK bei präop </=cT2c 2. Lokalisation der Sentinel Lymphknoten 3. PSA-progressions-freies Überleben bei LK+ versus LK-	1. Positive SLN in 7,4% (35 Pat)). - ein Prostatal. betroffen: 5,4% - 2 Pl betr. (n=159): 11,3% (nach korrekter histopatho-logischer Aufarbeitung: noch 3,2% (11/345) positiv, da andere vom T-Stadium hochgestuft) 2. In 54,3% (19/35) Sentinel außerhalb der LK-Regionen der Standard LND 3.PSA-Anstieg bei LK+ signifikant häufiger p<0,001 Korrelation mit Tumorgrad		2+
Wecker-mann, 2007 [349]	Prospek-tive Ko-horten-studie	n=1.055 konsektiv	46,5-79,1 J. (med. 66,1) mit bioptisch gesichertem und klinisch lokal begrenztam Prostatakarzinom 7/1998-3/2005 keine cT3/4-Patienten	1.Bei PSA <20ng/ml oder GS </=7 nur pelvine Sentinel Node Dissektion 2. bei PSA>20 oder GS >7 SND + eLND		-	Anteil positiver LK startifiziert nach low-intermediate und high risk unter Verwendung des pathologischen Tumorstadiums	Anteil pos. LK: Insgesamt n= 207 Low Risk : (0/51) 0% Inter. Risk: (6/86) 7% High Risk:(201/918) 21,9% Stat. signifikant Weitere Ergebnisse: 1% falsch negative SND (2/207) 42/205 pos. Sentinel und pos. Nicht-Sentinel LK 82/207 nur Mikrometastasen LK-Lokalisation Iliaca-interna: 23,7% (49) LK-Lokalisation Interna+andere Regionen (66)		2+
Allaf 2004, [352]	retrospe ktive Kohorte	3.998	cT1/2 mit RPE, Alter durchn. 57 J, keine cT3/4-Patienten	extende d PLND (n=2.135)	limited PLND (n=1.863)	?	bRFS, Zahl entfernter LK, Zahl LK+, RR für LK+	durchschn. Zahl entf. LK ePLND vs lPLND: 11,6 vs 8,9 (p<0,0001) durchschn. %-Zahl LK+ ePLND	keine multivariate Analyse, retrospektive s Design,	2(+)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								vs lPLND: 3,2% vs 1,1% (p<0,0001) RR für LK+ ePLND vs lPLND nach univariater Adjustierung für GS, pT, R-Status: zwischen 2,8 und 3,0 5-J-bRFS ePLND vs lPLND: 34,4% vs 16,5% (n.s.) signifikanter Unterschied durch PLND-Verfahren nur bei Pat. mit LK+ und <15% positiver LK, hier 5-J-bRFS ePLND vs lPLND: 42,9% vs 10,0% (p=0,01)	Gruppe mit signifikantem bRFS-Unterschied scheint konstruiert, um Signifikanzni veau zu erreichen	
Berglund 2007 [796]	retrospe ktive Kohorte	4.693	cT1/2, 1-2% cT3; RPE, Alter ca. 2/3 – ¾ <65 J; significant mehr low risk und jüngere Patienten in Vergleichsgruppe	limited PLND (n=3.961)	keine PLND (n=732)	lPLND: durchsc hn. 49,5 M ohne PLND: durchsc hn. 31,9 M	bRFS, %LK+ bei lPLND; MVA für Einfluss von Zahl entnommener LK und von PLND auf bRFS	durchschn. %-Zahl LK+ lPLND: 2,12% 5-J-bRFS lPLND keine PLND alle Pat. 74% 70% low risk 82% 81% interm. risk 63% 71% high risk 48% 42% Unterschiede nicht significant MVA: Zahl entnommener LK <9 vs >9 ohne Einfluss auf bRFS; PLND-Status ohne Einfluss auf bRFS	retrospektive s Design, ungleiche Gruppen:PL ND-Gruppe besitzt höheres Risikoprofil	2(+)
Briganti, 2007 [797]l	Fallserie/ retrospe ktive Kohorte	858	cT1/2, 4% cT3, Alter median 66,6 J,	PLND, keine Vergleichsintervention		-	Zahl entnommener LK, Zahl LK+, Assoziation Zahl und LK+	Zahl entnommener LK von 2 bis 40, median 14; LK+ in 88 Pat = 10,3% je mehr entnommene LK, je höher die Zahl von LK+: 2-10 LK -> 5,6% LK+ 10-14 LK -> 8,6% LK+		2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								15-19 LK -> 10,2% LK+ 20-40 LK -> 17,6% LK+ in MVA nach Adjustierung für Risikofaktoren (PSA, GS, cT) bleibt Zahl der entnommenen LK signifikant für LK+		
Clark, 2003 [798]	RCT	123	cT1/2; 1% cT3; Alter durchschn. 61 J	ePLND (n=123)	lPLND (n=123)	-	Zahl LK+, Zahl von Komplikationen	ePLND-Seite lPLND-Seite LK+ 4 Pat. 3 Pat. LK+ bilateral bei 1 Pat. -> 8/123 LK+Patienten (6,5%) bei Patienten mit cT1c, PSA<10 ng/ml und GS ≤6 keine LK+ Komplikationen: Lymphozele (3,3%; 3x häufiger bei ePLND) Ödem untere Extr. (4,1%, 1,5x häufiger bei ePLND) TVT (1,6%, bei ePLND) Abszess und Urether-Verletzung (0,8%, bei ePLND)	Studie unterpowert (geringe Ereignisquote); Schlussfolgerung der Autoren: bei Pat. mit cT1c, PSA<10 ng/ml und GS ≤6 keine PLND nötig	1+
				randomisiert wurde zwischen li. + re. Beckenhälfte, Pat. fungierten als eigene Kontrollen						
Fergany 2000, [799]	retrospektive Kohorte	575	PCa mit Niedrigrisiko für LK-Befall: PSA ≤10, GS≤6, cT1/2 keine cT3/4-Patienten	PLND (n=372)	keine PLND (n=203)	durchschn. 38 M (3,2 J)	bRFS, MVA für Einflussfaktoren Alter, cT, Rasse, Familien-Anamnese, GS, PSA, PLND, R-Status auf bRFS	PLND keine PLND 4-J-bRFS 91% 97%* *p=0,16 PLND-Status ohne signifikanten Einfluss auf bRFS	retrospektives Design, MVA-Ergebnisse nicht dargestellt	2+
Heidenreich 2002, [421]	Prospektive Kohortenstudie	203	cT1/2, cT3 in 29%	extended PLND	standard PLND	durchschn. 10,5 M (0,9J)	Zahl entnommener LK, %Zahl LK+, OP-Zeit, Lokalisation von LK+,	ePLND sPLND Zahl LK 28 11 p<0,01 LK+ 26,2% 12% p<0,03	keine MVA für Risikofaktoren des LK-Befalls	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							Blutverlust, Komplikationen	OP-Zeit 179' 125' p<0,03 Blutverl. 650 ml 590 ml Kompl. 8,7% 9% 42% aller LK+ außerhalb des Standard-Areals lokalisiert		
Masterson 2006, [800]	Fallserie/ retrospektive Kohorte	4.611	cT1/2, cT3 in 3% und RPE, Alter median 61, 15% neoadj. HT	PLND, keine Vergleichsintervention		median 53 M (4,4J) in Pat. ohne BRC	Zahl der LK, Zahl der LK+, BRC, Einfluss LK auf BRC	mediane LK-Zahl 9 LK+ in 175 Pat. (3,8%) Zahl der entnommenen LK mit LK+ assoziiert (p<0,0005) 5-J-bRFS alle: 81% 10-J-bRFS alle: 75% Zahl entnommener LK nach Adjustierung für Rezidivfaktoren (PSA, cT, GS) nicht mit bRFS assoziiert LK+ nach Adjustierung mit bRFS assoziiert: HR für BCR LK+ vs LK-: 5,2 (p<0,0005)	MVA intransparent dargestellt, retrospektives Design, keine Vergleichsintervention	2 bis 3
Musch 2008, [576]	Fallserie	1.380	cT1/2, cT3 in 6,9%; RPE, Alter durchn. 65J	ePLND (n=434) oder lPLND (n=867), kein direkter Vergleich		-	Häufigkeit und Art der intra- und postoperativen PLND-Komplikationen, MVA für mögliche Einflussfaktoren	8 intraop. Komplikationen (0,6%): Verletzung N. obturatorius (n=2) und Ureter (n=6) 81 postop. Komplikationen (5,9%): Blutung A. obturatoria (n=1), Lymphozele (n=72), TVT (n=6), TVT+LE (n=2) signifikante Einflussfaktoren auf Lymphozelen-Entwicklung und Re-OP in MVA: ePLND: OR für Lymphozele ePLND vs lPLND: 2,73-3,28 (sign.) OR für Re-OP ePLND vs lPLND: 2,34-2,94 (sign.)	MVA adjustierte nicht für alle möglichen Einflussfaktoren gleichzeitig, daher verschiedene OR	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Pagliarulo 2006, [801]	retrospektive Kohorte	274	pT3, Alter median 67 J, 51% R1/2, 84% adj. RT, 10-20% HT,	ePLND+ RPE, Bestimmung N-Status (Routine-Histo) und OLN-Status (okkulte Metastasen durch Immunhisto Cytokeratin und PSA-Antikörper)		Median 12,9 J	Zahl LK+ (N) und okkult positiver LK (OLN), MVA für Assoziation OLN+ mit TTR und OS	LK+ 94/274 = 34% OLN- 156/274 = 57% OLN+ 24/274 = 9% 10-J-RFS (100%-TTR): OLN-: 64%, OLN+: 39%, N+: 31% signifikante Einflussfaktoren auf TTR in MVA: GS, pT3a/b, OLN+ 10-J-OS OLN-: 80%, OLN+: 56%, OLN-: 69% signifikante Einflussfaktoren auf OS in MVA: GS, OLN+	praktische Relevanz der Ergebnisse: ist Immunhisto routinemäßig möglich. Hat das Ergebnis eine praktische Konsequenz ? retrospektives Design, uneinheitliche Therapie	2(+)

5.3.5 Andere interventionelle Verfahren

Recherchedatum: wird ergänzt

Such-Strategie zum Stellenwert alternativer Therapien:

1. Cryotherapie:
   adjuvant[ti] OR adjuvant*[ti])
   AND
   ("Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom")
2. High-intensity focused ultrasound:
   ((high-intensity[tiab] AND ultrasound[tiab]) OR "focused ultrasound"[tiab])
   AND
   ("Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom")
3. Hyperthermia
   (hyperthermia[tiab] OR hypertherm*[tiab] OR thermotherap*[tiab] OR thermo-therap*[tiab])
   AND
   ("Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom")

4. Magnetfeld-Therapien:
   ((magnet*[ti] OR magnetic[tiab])
   AND
   ("Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom")

Ergebnis: 5 aggregierte Evidenzquelle, 1 Primärstudie

5.3.5.1 Hyperthermie

A) Zu Grunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	Hyperthermie wird nicht thematisiert	Keine Empfehlung
EAU 2007 [66]	Hyperthermie wird nicht thematisiert	-
Dutch Urological Association 2007 [67]	Hyperthermie wird nicht thematisiert	-

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Algan 2000, [432]	Fallserie	26	Stadium C2-D1, Alter median 69 J	ein- oder zweimalig Hyperthermie (42,5°C/30 min per Sono-Sonde) plus EBRT 68 Gy		median 71 M (5,9 J)	bNED, OS, PSA-Nadir	medianer PSA-Nadir 1,0, mediane Zeit bis Nadir 15 M (1,25 J) medianes OS 88 M (7,3 J), 5-J-OS 73% medianes bNED 36 M (3 J), 5-J-OS 35% in MVA PSA signifikant für bNED und	Feasibility, geringe Patientenzahl	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Trend für Dauer der Therapie und OS		
Deger 2004, [802]	Fallserie	57	cT1/2 (68,3%), cT3 (31,6%), Alter durchschn. 67 J	sechsmal Hyperthermie (42-46°C/60 min per Thermoseeds) plus EBRT 68,4 Gy		median 36 M (3 J)	PSA	initial medians PSA 11,6, Rückgang nach 12, 24 und 36 M auf median 1,1, 0,9, 0,6 44% erreichten PSA-Nadir von 0,5 innerhalb von median 12 M 9 Patienten (15,8%) progredient	Feasibility, geringe Patientenzahl, Outcomes von geringer klinischer Aussagekraft	3
Maluta 2007 [355]	Fallserie	144	cT2 (14,6%), cT3/4 (85,4%), Alter 42-86 J, 60% mit (neo-) adj. HT	median viermal Hyperthermie (max 42,7°C/30 min per Radioschall) plus EBRT 74 Gy		median 51,7 M (4,3 J)	bDFS, OS	5-J-bDFS 49% 5-J-OS 87%	Feasibility, keine Vergleichsintervention, inhomogene Intervention (Anzahl, HT etc.)	3
Tilly 2005, [354]	Fallserie	22	primär cT3pN0 (n=15) oder rTxcN0 (Rezidiv nach RPE, n=7), Alter durchschn. 69 J, 27% neoadj. HT	vier- bis sechsmal Hyperthermie (max 41°C/30 min per Katheter mit Bowman Thermistoren) plus EBRT 68,4 Gy		median 6 J	bDFS, OS	6-J-bDFS Primärtumoren 50% Rezidive alle nach 1,5 J progredient 6-J-OS Primärtumoren 95% 6-J-OS Rezidive 60%	Feasibility, sehr geringe Patientenzahl, inhomogene Intervention (Anzahl, HT etc.), inhomogene Patientengruppe	3
Van Vulpen 2004 [803]	2 Fallserien/ retrospektive Kohorte	26	cT3/4NxM0, Alter durchschn. 65 J, 8% HT	fünfmal regionale Hyperthermie (koaxial eletroma	einmal interstitielle Hyperthermie (27MHz multi-electrode current	durchschn. 36 M (3 J)	bRFS	3-J-bRFS alle 70%, regional 70%, interstitiell 57%	inhomogene Gruppen und Therapien, Feasibility, sehr geringe Patientenza	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				gnetisch) plus EBRT 66-70 Gy	sources interstitial hyperthermi a technique MECS-IHT/60 min) plus EBRT 66-70 Gy				hl	

5.3.5.2 HIFU

A) Quellen aggregierter Evidenz und B) Primärliteratur

A) Entsprechende Empfehlungen der Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	Level of Evidence	Literaturbe lege
NICE 2004 [102]	HTA Bericht	Literatursuche Februar 2008, 11 Fallserien ausgewählt und ausgewertet	HIFU	Krankheitsfreies Überleben zwischen 54% und 93% je nach Studie. Häufigste Nebenwirkungen: Harnwegsinfekte und Stress-Inkontinenz, selten recto-urethrale Fisteln, Häufigkeit von Impotenz unklar	Unterschiedlich langes Follow-up zwischen nicht spezifiziert bis 3 Jahre, Definition der Krankheitsfreiheit entweder/und anhand PSA und Biopsie	3	2-14
Aus 2006 [360]	Systemati scher Review	Literatursuche bis Februar 2005, 6 Fallserien ausgewählt und ausgewertet	HIFU, z.T. in Kombination mit TURP	Bewertung: auf Grund schwacher Daten ist Wert dieser Methode sehr schwer einzuschätzen und kann nicht als Alternative zu radikaler Prostatektomie oder Radiatio angesehen werden	Unterschiedlich langes Follow-up der Studien, unterschiedliche Diagnosedefinitionen	3	11-14 18-19

B) Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (vorzugsweise RCT´s)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Poissonnier, 2007 [357]	Fallserie	227	T1 und T2 Präop PSA <15 ng/ml. Gleason score <7. Prostatavolumen< 40cc	HIFU.	keine	27 Monate im Durchschnitt (12-121 Monate)	PSA Nadir. Komplikationen. Nebenwirkungen. Biopsiestatus. 5-Jahres-disease-free survival rate (DFSR)	DFSR 66%, Abhängigkeit von PSA bei Diagnose: <4 ng/ml: 90% DFSR 4-10 ng/ml: 57% DFSR 10,1-15 ng/ml: 61% DFSR häufigste Nebenwirkungen: Inkontinenz (13%), Uretherstenose (12,1%)	3
Beerlage, 1999 [804]	Fallserie	111	T1-T3 Präoperatives PSA : <25ng/ml Prostatektomie nicht möglich oder nicht erwünscht	HIFU	keine	12 Monate (6-27)	Postoperative Komplikationen. Biopsiestatus. Progressionsfreies Überleben. PSA < 4 ng/ml	„Local control“ = CR+PR: 65% für selektive Intervention (lokal) und 94% für globale Intervention (gesamtes Organ)	3
Blana, 2004 [805]	Fallserie	146	Durchschnittsalter 66,9 T1-T2 Präoperatives PSA : <15ng/ml Gleason score <6 Prostatektomie nicht möglich oder nicht erwünscht	HIFU	keine	22,5 Monate	Biopsiestatus. PSA Nadir. Komplikationen		3
Chaussy, 2003 [358]	Fallserie	271	Durchschnittsalter HIFU: 65,8 TURP und HIFU: 68,4 Präoperatives PSA : <15ng/ml	HIFU allein (96)	HIFU+TURP (175)	HIFU : 18,7 Monate TURP und HIFU : 10,9 Monate	Biopsiestatus	Negative Biopsie beim letzten Follow-up HIFU allein: 87,7% der Patienten; HIFU+TURP: 81,6% der Patienten Retreatment rate 25% bei HIFU allein, 4% bei HIFU+TURP	3
Chaussy, 2000 [359]	Fallserie	315	Durchschnittsalter 72. Prostatavolumen <30ml	HIFU	keine	193 Tage im Durchschnitt. (0-903 Tage)	Biopsiestatus. PSA Nadir	Negative Biopsie nach 2,25 MHz in 40% der Patienten, nach 3,0 MHz in 80% der Patienten	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Präoperatives PSA: <20ng/ml Lebenserwartung> 5 Jahre Normale rektale Anatomie						
Gelet 2001 [806]	Fallserie	102	Durchschnittsalter 71 (55-86) T1b, T1c, T2 Präop PSA <20 ng/ml Prostatektomie nicht möglich oder nicht erwünscht Zuwarten abgelehnt	HIFU.	keine	19 Monate im Durchschnitt. (3-76 Monate)	PSA Nadir. Komplikationen. Biopsiestatus Progressionsfreies Überleben	Negative Biopsie beim letzten Follow-up=75% der Patienten Progressionsfreies Überleben 66%	3

5.3.5.3 Kryotherapie

A) Quellen aggregierter Evidenz und B) Primärliteratur

A1) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Autoren Jahr	Literatur typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	Level of Evidence	Literaturbelege
NICE 2004 [102]	HTA Bericht	Basierend auf systematischer Literatursuche vom September 2004, 7 Studien ausgewählt	Cryotherapie allein oder im Rahmen der nichtrandomisierten Studie gegenüber radikaler	Krankheitsfreies Überleben zwischen 52% und 96% je nach Studie, Follow-up variiert stark. Hauptnebenwirkungen sind Inkontinenz und Impotenz. Bewertung: Kryotherapie ist nur eine von zahlreichen	Unterschiedliche Follow-up-Zeiträume, Definition von Krankheitsfreiheit biochemisch und/oder bioptisch	3	2-8

Autoren Jahr	Literatur typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	Level of Evidence	Literaturbelege
		und ausgewertet: 1 nicht-randomisierte Vergleichsstudie, 6 Fallserien, HTA von 2003	Prostatektomie	Optionen zur Therapie des PCa			
Shelley, 2007 [426]	Systematischer Review	Literatursuche vom Dezember 2006, 9 Studien ausgewählt und ausgewertet: 1 nicht-randomisierte Vergleichsstudie, 8 Fallserien	Cryotherapie allein oder im Rahmen der nichtrandomisierten Studie gegenüber radikaler Prostatektomie	Krankheitsfreies Überleben zwischen 39% und 87%, Hauptnebenwirkungen sind Inkontinenz und Impotenz. Bewertung: Kryotherapie als potentielle Alternative zu anderen lokalen Interventionen, Datenlage aber eher schwach, RCTs wären nötig	Ingesamt eher schlechte Qualität der Studien	3	Aus 2002, Bahn 2002, Cohen 1996, Cogan 1995, Donelly 2002, Gould 1999, Long 1998, Prepelica 2005, Wong 1997
Aus, 2006 [360]	Systematischer Review	Systematischer Review Februar 2005, 7 Fallserien ausgewählt und ausgewertet	Cryotherapie mit Geräten der zweiten oder dritten Generation	Krankheitsfreies Überleben zwischen 35% und 87% je nach Definition, häufigste Nebenwirkungen: Impotenz, Stressinkontinenz. Bewertung: auf Grund schwacher Daten ist Wert dieser Methode sehr schwer einzuschätzen und kann nicht als Alternative zu radikaler Prostatektomie oder Radiatio angesehen werden	Unterschiedliche Follow-up-Zeiträume, Definition von Krankheitsfreiheit biochemisch und/oder bioptisch und nach unterschiedlichen Klassifikationen	3	20-26

5.4 Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Recherchedatum: 01.04.2008

Suchstrategie: wird ergänzt

5.4.1 Radikale Prostatektomie

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs - grad	Evidenz - graduierung	Literaturbelege
NICE 2008 [102]	The progression-free and overall survival for men with pT3 disease is worse than those with pT2. Clinical or radiological evidence of T3 disease is usually a contraindication to radical surgery; however, men with T3 cancers are sometimes treated with radical prostatectomy. The appropriate extent of lymphadenectomy and its influence on survival is uncertain.	Keine Empfehlung	-	-
EAU 2007 [66]	Radical prostatectomy can be performed in patients with locally advanced CaP, PSA serum levels < 20 ng/mL, ≤ cT3a, biopsy Gleason score ≤ 8 If radical prostatectomy is performed, an extended pelvic lymphadenectomy has to be done The patient has to be informed about the highly likelihood of a multimodal approach postoperatively.	-	-	
Dutch Urological Association 2007 [67]	In general, radical prostatectomy is not an option for patients with cT3 tumours. Surgery should be performed only for specific cases. Neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy should not be given to patients with cT3 prostate cancer. Adjuvant radiotherapy is an option for patients with pT3 prostate cancer. Adjuvant hormone therapy is not recommended for pT3 tumours.	-	-	

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Akakura 2006 [375]	RCT	95	cT2b-3N0M0, durchschn. Alter 68J, Japan	RPE+ neoadj. HT (8 Wo DES) +adj. HT (kont. LHRHa+/- Antiandrogen o. Östrogen o. Orchiektomie)	EBRT (40-50 Gy+ 20 Gy) + neoadj. HT (8 Wo DES) +adj. HT (kont. LHRHa+/- Antiandrogen o. Östrogen o. Orchiektomie)	Med. 102 Mo (8,5J)	OS, bPFS, cPFS, csPFS, Toxitzitäten	RPE versus EBRT: 10J OS (n.s.) 67,9% 60,9% 10J bPFS (n.s.) 76,2% 71,1% 10J cPFS (n.s.) 83,5% 66,1% 10J csPFS (n.s.) 85,7% 77,1% Toxizitäten: keine signifikanten Unterschiede für erektile Dysfunktion, Dysurie, Defäkationsschmerzen Signifikant mehr Inkontinenz in RPE-Gruppe (p<0,01)	Kleine Fallzahlen, daher unter-powert, multim odale und langwierige HT, Ver-mischung cT2b/3, keine cT4	1(+)
Amling 1997 [364]	Fallserie	870	cT3, durchn. Alter 64,5J, USA, >10J Lebenserwartung, wenig Komorbiditäten	RPE, in 59% adjuvante Therapie inkl. EBRT (7%), HT (43%), EBRT+HT (9%); keine Vergleichsintervention		Med. 3,3 J	OS, CSS, cPFS, bPFS	5J 10J 15J OS 89% 70% 50% CSS 93% 84% 74% cPFS 66% 57% bPFS 62% 46% 35% klinisches Overstaging in 25% der Fälle häufigste Tox = Blasenhalskontraktur in 10,6%	Sehr große Serie, geringe Tox, leider keine Vergleichsgruppe	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcome s	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Berglund 2006 [807]	Prospektive Fallserie	281	≥cT2bNxM ?, PSA >15, Gleason ≥8, durchschn. Alter 61J, USA	RPE, keine Vergleichs-Intervention 31% bereits unterschiedlich chemotherapiert, 23% mit unterschiedlichen neoadj. HAT-Strategien		Durchschn. 34 Mo	% PSA-Rezidive	30% PSA-Rezidive nach durchschnittlichem Follow-up von 34 Monaten (2,8 J; Spanne 1-78 Mo)	Kurzes Follow-up, sehr heterogene Vortherapien, keine Vergleichsgruppe, Vermischung cT2b/3, klinische Kategorien nicht näher bezeichnet (%cT3/4?)	3
Carver 2006 [808]	Retrospektive Kohorte	176	cT3N?M?, durchschn. Alter 61 J	RPE mit (36%) oder ohne neoadj. HT, keine Vergleichsintervention, Stratifizierung von potentiellen Risikofaktoren für Ziel-Outcome		Durchschn. 6,4 J	%BCR, Wahrscheinlichkeit für BCR-Freiheit, MVA für potentielle Einflussfaktoren auf BCR	48% PSA-Rezidive nach durchschnittlichem Follow-up von 6,4 Jahren (Spanne 0,5-16,5J) 5-J-Wahrscheinlichkeit für BCR-Freiheit 48% 10-J-Wahrscheinlichkeit für BCR-Freiheit 44% Klinisches Overstaging in 24-41% der Fälle Signifikante Einflussfaktoren auf BCR in MVA: PSA, Gleason, Jahr der OP Nicht signifikant: neoadjuvante Therapie	Retrospektive Kohorte, mit hohem Bias-Risiko, geringe Patientenzahl, keine Vergleichsgruppe	2(-)
Edamura 2005 [372]	Retrospektive Kohorte	121 (Subgruppe aus 420 berichteten	Klinisches Stadium C, durchschnittl. Alter nicht angegeben (Subgruppe)	"surgery-based therapy" (+neoadj./adj. HT, 27	„radiation-based therapy" (+neoadj. HT, 16 Pat);	Alleinige HT (78 Pat)	Für alle 420 Pat. Durchschn. 31 Mo	CSS	5-J-CSS für „surgery-based therapy" 93% „radiation-based therapy" 100% Alleinige HT 79% (kein signifikanter Unterschied)	Retrospektive Analyse, sehr kleine Fallzahlen, EBRT und HT nicht	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
		Patienten)		Pat);		(2,6J)			näher beschrieben, sehr kurzes Follow-up	
Fletcher 2006 [809]	Retrospective Kohorte	104 (Subgruppe aus 409 Pat)	Intermediate risk: ≥cT2b oder PSA ≥10 oder GS 7-10; kein Altersmedian angegeben	„Brachytherapy Combination Therapy“ (BTC): HAT neoadj+adj 8-9 Mo, EBRT 40-50 Gy+ LDR 90 Gy	RPE	Median ca. 43 Mo	BFS	4-J-BFS BTC 72,6% RPE 55,1% (p=0,01)	Retrospektive Analyse mit Manipulationsgefahr, keine HT in RPE-Gruppe, nur max 33% ≥cT2b, Vermischung cT2b/3	2-
Freedland 2007 [363]	Retrospektive Fallserie	56	cT3a, Alter durchschn. 56 J	RPE ohne HT, keine Vergleichsintervention		Median 13 J	bPFS, MFS, PCSS	bPFS MFS PCSS 5 J 62% 90% 98% 10J 49% 80% 91% 15J 49% 73% 84% Klinisches Overstaging in 9% der Fälle (91% der Patienten mit cT3 hatten pT3)	Junge Patienten, keine Vergleichsgruppe	3
Gerber 1997 [367]	Fallserie	298	cT3, medianes Alter 64J	RPE, z.T. mit adj. EBRT (28%) oder HT (?%); keine Vergleichsintervention		Median 26 Mo	DSS, MFS, bPFS	DSS MFS bPFS 5 J 85% 72% 11-29% 10J 57% 32% -- Klinisches Overstaging in 9% der Fälle	Fallserie, kurzes Follow-up, Ergebnisse nicht ermutigend	3
Hachiya 2005 [810]	Retrospektive Kohorte	391	Lokal fortgeschrittenes PCa, keine	RPE (33%), EBRT (19%), BT (3%) Primäre HT		Median 37 Mo	DSS	RPE EBRT HT 5-J-DSS 90% 98% 89%	Retrospektive Analyse, keine Defi-	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention		Vergleichs-Intervention		Nach-Verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			weitere Defi-nition, Alter in versch. Thearpiearmen untersch.	davon 53% mit HT	davon 75% mit HT		(45%)				nition von lokal fort-geschritten, keine cT-Kategorien	
Hsu 2006 [139]	Retrospektive Fallserie	200	cT3a, durchschnittl. Alter 63,3 J	RPE ohne HT, keine Vergleichsintervention				Durchschn. 70,6 Mo	bPFS, cPFS, CSS, OS	bPFS cPFS CSS OS 5-J 59,5% 95,9% 98,7% 95,9% 10-J 51,1% 85,4% 91,6% 77,0% Klinisches Overstaging in 23,5% der Fälle		3
Isorna Martinez de la Riva 2004 [811]	Fallserie	83	cT3a	RPE ohne adjuvante Therapie, keine Vergleichsgruppe				Durchschn. 68,1 Mo (5,7J)	OS, CSS	OS und CSS nach durchschn. Follow-up: 97,6% und 100% Klinisches Overstaging in 26,5% der Fälle	liegt als Abstract vor, Alter und Risiko-profil der Pat. nicht erkennbar	3
Johnstone 2006 [373]	Retrospektive Kohorte	1.093	cT4 N0/1M0, überwiegend >75J	RPE (6,6 %), z.T. RPE +HT oder RPE +RT	RT (7,5 %)	HT (36,6 %)	RT+ HT (23,6 %)	NT (25,7 %)	?	OS, RS	1-J- OS RS RP 97,2% 98,4% RT 90,1% 94,1% HT 87,6% 94,4% RT+HT 98,1% 99,9% NT 75,0% 82,5% 3-J- OS RS RP 87,2% 95,6% RT 76,0% 86,3% HT 57,7% 72,9% RT+HT 82,7% 93,6% NT 52,2% 70,2%	Einzigartige Daten für cT4-Patien-ten. Überle-genheit von RPE und RT sichtbar, Vorteil von RPE gegen-über RT, HT oder NT nach Adju-stierung für potentielle Confounder nur noch in N+-Gruppe	2(+)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcome s	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								5-J- OS RS RP 72,6% 87,5% RT 61,8% 79,1% HT 41,5% 62,2% RT+HT 71,1% 87,2% NT 39,8% 64,3% Nach Adjustierung für Rassen, Gleason, Alter, N-Status, Diagnosejahr und Tumorlokalisation ist Überleben signifikant besser für RPE im Vergleich zu HT und NT, aber nicht im Vergleich zu RT und RT+HT (kein signifikanter Unterschied) Nach Stratifizierung nach N-Status und Adjustierung für übrige o.g. Parameter sind RP und RT+HT überlegen in N+Gruppe (77 Pat. = 7%) gegenüber RT und HT und NT In N- -Gruppe zeigt sich keines der Verfahren als signifikant besser gegenüber dem anderen (!) (353 Pat. = 32%) Klinisches Overstaging in 33% der Fälle	signifikant – hier sind die Fallzahlen aber gering (7%) und die Konfidenzinte rvalle sehr groß (nicht aufgeführt); insgesamt wenige RPE-Patienten	
Loeb 2007 [369]	Fallserie	288	cT2b (88%) oder cT3 (12%), durchn. Alter	RPE, keine Vergleichsintervention		Median 88 Mo	OS, PFS, CSS	OS PFS CSS 7-J 91% 39% 92%	Kleine Zahl cT3-Tumoren (34), keine Vergleichsgru	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcome s	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			63 J					10-J 74% 35% 88% R1/2 in 56% der cT3-Tumoren Postop. Potenz erhalten in 64% Postop. Kontinenz erhalten in 92%	ppe, Vermischung cT2b/3	
Powell 2002 [812]	Fallserie	55	cT3/4N0M0	RPE+HT, keine Vergleichsintervention		?	OS, PFS	5-J-OS 90% 5-J-PFS 70% Nur 3% der Fälle cT4		3
Saito 2006 [368]	Retrospek tive Kohorte	209	cT3, Alter für RPE 64, für EBRT 69, für HT 78, Japan	RPE+H T (n=30, 14,4%)	EBRT+ HT (n=78)	HT (n=101)	Median 55 Mo (4,6J)	OS, DSS	RPE EBRT HT 5-J-OS 87,3% 94,9% 66,1% 10-J-OS 66,5% 70,0% 17,2% RPE+HT signifikant besser als HT EBRT+HT signifikant besser als HT Kein Unterschied RPE vs EBRT RPE EBRT HT 5-J-DSS 93,8% 96,6% 88,6% 10-J-DSS 71,4% 93,6% 62,3% EBRT+HT signifikant besser als HT Kein Unterschied RPE vs EBRT und zwischen RPE vs HT	Kleine Zahl an RPE-Fällen, alle adjuvant, starke Unter-schiede zwischen den Gruppen bez. Alter	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcome s	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Klinisches Overstagingin 50% der Fälle (15 von 30 operierten)		
Sciarra 2003 [813]	Retrospek tive Fallserie/K ohorte	130	cT3+pT3, Alter durchschn. 64,3 J	RPE, stratifiziert nach Gleason <8 und Gleason 8-10, keine Vergleichsintervention		Median 60 Mo (5 J)	DSS	5-J-DSS 78-99% 10-J-DSS 69-82%	Nur pT3-Patienten!, kleine Fallzahlen, keine Vergleichsgru ppe	2-3
Swindle 2005 [275]	Retrospek tive Kohorte	n=1.389	T1-3 N und M nicht angegeben	Erfassung Resektionsstatus und anderer prognostischer Parameter Paramenter		Median 50 Monate	PFS	Resektionsstatus stellt sich in multivariater Analyse als unabhängiger prognost. Faktor für progressionsfreies Überleben dar (neben Gleason score, Kapseldurchbruch, Samenblaseninfiltration, N-Status, präop. PSA)		2+
Van Poppel 2000 [370]	Retrospek tive Fallserie/K ohorte	158	cT3, Alter durchschn. 66 J	RPE, MVA für prädiktive Faktoren für Outcome		Durch-schn. 30 Mo	PSA-free survival	Unabhängige Prognosefaktoren: Samenblaseninfiltration, N+, R1/2, PSA>10 PSA-free survival bei initialem PSA<10: 70% nach 2 J; 60% nach 5 J Klinisches Overstaging in 12,7% der Fälle (20/158)	Kleine Fallzahl, keine Vergleichsgru ppe, schlechtes Reporting	2-3
Van Poppel 2006 [371]	Fallserie	32	cT3 N0M0, Alter median 63J	RPE, keine Vergleichsintervention		Median 10,3 Mo	CR = R0-Resektion + 3 Mo PSA-Freiheit	19/32 erreichten CR = 59% (unterhalb des gesetzten Ziels von 20 CRs; Studie daher abgebrochen) v.a. wegen R1/2 klinisches Overstaging in 43,8%	Kleine Fallzahl, kein klinisch relevantes Follow-up	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-Verfol-gung	Outcome s	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
								der Fälle (14/32) R1/2-Resektionen in 37,5%		
Ward 2005 [365]	retrospektive Kohorte	841 + 4.810	cT3, Alter median 66 J (n=841) cT2, Alter median 66 J (n=4.810)	RPE, in 23% der Fälle mit neoadj. HT, keine Vergleichsintervention, Stratifizierung der Ergebnisse nach cT-Kategorie		Median 10,3 J	bPFS, CSS, OS	cT3-Pat: bPFS DSS OS 5 J 58% 95% 90% 10J 43% 90% 76% 15J 38% 79% 53% cT2-Pat: bPFS DSS OS 5 J 74% 99% 95% 10J 61% 96% 82% 15J 52% 92% 61% Klinisches Overstaging in 27% (pT2) R1/2-Resektionen in 56% MVA für Rezidiv-Prädiktoren: signifikant erhöhtes Risiko bei Gleason ≥7, Aneuploidie, R1/2	Werte nicht für potentielle Risikofaktoren adjustiert	2(+)

5.4.2 Perkutane Strahlentherapie

Recherchedatum: 29.08.2008

Suchstrategie. wird ergänzt.

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad
NICE 2008 [102]	The role of radiotherapy in the management of locally advanced prostate cancer is unclear. Treatment to the prostate alone is currently the standard approach to radical radiotherapy for prostate cancer in the UK. In common with other cancer sites (e.g. breast), there may be a benefit from treating regional lymph nodes as well. The best available data on this issue, although immature, are from the RTOG 9413 trial (Lawton et al. 2005). Clinical oncologists should consider pelvic radiotherapy in men with locally advanced prostate cancer who have a > 15% risk of pelvic lymph node involvement2 who are to receive neoadjuvant hormonal therapy and radical radiotherapy. Neoadjuvant and concurrent luteinising hormone-releasing hormone agonist (LHRHa) therapy is recommended for 3 to 6 months in men receiving radical radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Adjuvant hormonal therapy is recommended for a minimum of 2 years in men receiving radical radiotherapy for locally advanced prostate cancer who have a Gleason score of ≥ 8.	
EAU 2007 [66]	Radiotherapy treatment indicated for patients with T3 with > 5-10 years of life expectancy. Dose escalation > 70 Gy seems to be of benefit. If this is not available, a combination with hormonal therapy could be recommended. Radiotherapy + hormonal seems better than radiotherapy alone. In locally advanced CaP, OS is improved by concomitant and adjuvant hormonal therapy (with a total duration of 2-3 years) with external irradiation (level of evidence: 1). For a subset of patients, T2c-T3 N0-x with Gleason score 2-6, short-term ADT before, and during, radiotherapy may favourably influence OS (level of evidence: 1b). The incidence of locally advanced CaP declined as a result of individual or mass screening. Pelvic lymph node irradiation is optional for N0 patients, due to the likelihood of infraclinical disease and N1 patients (inter-iliac nodes). However, the results of radiotherapy alone are very poor (52).	A A
Dutch Urological Association 2007 [67]	Patients with locally advanced prostate cancer should be offered radiotherapy. Patients with locally advanced prostate cancer should undergo external radiotherapy, whereby at least 70 Gy are delivered to the prostate. Expert consensus (in guidelines) indicates that external radiotherapy is the treatment of choice for locally advanced prostate cancer. There is evidence that, in patients with locally advanced prostate cancer, delivering higher doses to the prostate improves surrogate endpoints without increasing toxicity, compared with historical controls of ‘standard' radiotherapy.	-

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben		LoE	Literatur-belege
Syst. Review	Morris 2005 [286]	72 Publikationen aus systematischer Suche in Medline, Cinahl, Cochrane bis Januar 2002	Vergleich 3DRT mit konventioneller zweidimensionaler RT, Suche und Auswertung nach 7 Schlüsselfragen	1. *Does CRT reduce acute toxicity (particularly GI and GU toxicity) compared with conventional RT?*	Review of the data by the Task Force suggested a reduction in acute toxicity when 3D-CRT was used. Furthermore, higher radiation doses were achieved with 3D-CRT and resulted in similar acute toxicity compared with the lower dose delivered with conventional RT	-	2-5, 7-34
				2. Does CRT reduce late toxicity (particularly GI, GU, sexual toxicity) compared with conventional RT?	The data suggested that 3D-CRT reduces late morbidity, particularly GI late morbidity, providing the dose to the rectum was limited. The benefit in terms of GU symptoms or sexual function was not observed. Orthopedic morbidity has not been reported.	-	3,5,7-12,14,15,17-19, 21, 23-25, 27, 29-32, 35-45
				3. Does CRT improve local control as determined by biopsy or clinical signs/symptom compared with conventional RT?	The data are limited and have failed to demonstrate a consistent improvement in local control compared with conventional RT. The data were limited by few studies with small numbers of patients and the inherent problems of prostate biopsy interpretation after RT. No study reported the results determined solely by clinical signs or symptoms. The Task Force concluded that the data are insufficient to determine a benefit to local control as documented by biopsy or digital rectal examination.	-	6,10,14,48

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben		LoE	Literatur-belege
				4. Does CRT improve disease-free survival clinically or biochemically (i.e., PSA failure) compared with conventional RT?	The data available from mature randomized trials were very limited, but did suggest that for similar doses a clear benefit from clinical or biologic disease-free survival does not exist that is statistically significant for 3D-CRT. When 3D-CRT was combined with dose escalation, there appeared to be a benefit, but Follow-up remains short. The randomized trial from M.D. Anderson Cancer Center and the sequential prospective	-	3, 5, 9, 10, 13, 14, 17, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 39, 41, 45-64
					dose-escalation studies from other institutions with sufficient long term Follow-up have suggested that patients with less than favorable (i.e., greater than Stage T1, PSA _10 but _20 ng/mL, Gleason score _6) characteristics are likely to benefit from dose escalation with regard to biochemical freedom from failure. The data were insufficient to suggest a biochemical freedom from failure benefit for other subsets.		
				5. Does CRT improve overall survival compared with conventional RT?	No overall survival advantage was observed for 3D-CRT. The studies that reported overall studies had a limited Follow-up time. The Task Force considered the data not yet sufficient to state that 3D-CRT improves survival compared with conventional RT.	-	3, 6, 9, 14, 23, 26, 41, 54
				6. Are there subsets of patients who are more likely to benefit from 3D-CRT based on pathologic or pretreatment markers?	The data remain inconclusive on one specific patient population that would benefit based on pretreatment markers such as PSA level, Gleason score, pathologic findings, or stage. One randomized trial using a dose-escalation technique suggested a benefit	-	10, 33, 36, 63

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben		LoE	Literatur-belege
					for patients with a PSA level _10 ng/mL (Pollack *et al.* [6]), and data from a standard radiation dose study failed to demonstrate a statistically significant benefit (Dearnaley *et al.* [3]). A retrospective singleinstitution review (63) from the Fox Chase Cancer Center suggested that patients with pathologically unfavorable features such as perineural invasion might benefit, and one multi-institutional retrospective review (54) suggested a benefit to patients with a Gleason score of 8–10.		
				7. Is there a benefit to 3D-CRT in conjunction with hormonal therapy compared with conventional RT and hormonal therapy for the previous six questions?	No formal comparisons of CRT with or without hormonal therapy have been performed against conventional RT delivered with either short- or long-term hormonal adjuvant therapy. Without definitive evidence to the contrary, the Task Force had no reason to believe that the relative benefits of 3D-CRT would be different for patients with or without hormonal therapy.	-	3
Syst. Review	Nilsson 2004 [285]	296 Publikationen aus systematischer Suche in Medline bis Januar 2003	RT bei Prostatakarzinom	There are no randomized studies that compare the outcome of surgery (radical prostatectomy) with either external beam radiotherapy or brachytherapy for patients with clinically localized low-risk prostate cancer. However, with the advent of widely accepted prognostic markers for prostate cancer (pre-treatment PSA, Gleason score and T-stage), such comparison have been made possible. There is substantial documentation from large single-institutional and multi-institutional series on patients with this disease category (PSA < 10, GS ≤ 6, ≤ T2b) showing that the outcome of external beam radiotherapy and brachytherapy is similar to those of surgery There is fairly strong evidence that patients with localized, intermediate risk, and high risk (pre-treatment PSA ≥ 10 and/or GS ≥ 7 and/or > T2) disease, i.e. patients normally not suited for surgery, benefit from higher than conventional total dose. No overall survival benefit has yet been shown. Dose escalation to patients with intermediate-risk or high-risk disease can be performed with 3D conformal radiotherapy (photon or proton) boost, with Ir-192		fairly strong	3; 11; 14-32; 33-41; 49; 50-52; 54-56; 60-62; 66-73; 75-85; 87; 88; 90-92; 94-96; 98-102; 104-113; 115-122; 129; 131; 134-136; 138; 140-142; 159; 173;

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
				high dose rate brachytherapy boost, or brachytherapy boost with permanent seed implantations. Despite an increased risk of urinary tract and/or rectal side effects, dose-escalated therapy can generally be safely delivered with all three techniques. There is some evidence that 3D conformal radiotherapy results in reduced late rectal toxicity and acute anal toxicity compared with radiotherapy administered with non-conformal treatment volumes. There is some evidence that postoperative external beam radiotherapy after radical prostatectomy in patients with pT3 disease prolongs biochemical disease-free survival and that the likelihood of achieving long-term DFS is higher when treatment is given in an adjuvant rather than a salvage settings. A breakpoint seems to exist around a PSA level or 1.0 ng/mL, above which the likelihood for eradication of the recurrence of cancer diminishes. After prostatectomy, endocrine therapy prior to and during adjuvant radiotherapy may results in longer biochemical disease-free survival than if only adjuvant radiotherapy is given. No impact on overall survival has been shown. There is fairly strong evidence that short-term endocrine therapy prior to and during radiotherapy results in increased disease-free survival, increased local control, reduced incidence of distant metastases, and reduced cause-specific mortality in patients with locally advanced disease. There is some evidence that short-term endocrine therapy prior to and during radiotherapy results in increased overall survival in a subset (GS 2-6) of patients with locally advanced disease. There is strong evidence that adjuvant endocrine treatment after curative radiotherapy results in improved local control, increased freedom from distant metastases, and increased disease-free survival in patients with loco-regionally advanced and/or high-risk disease. There is moderately strong evidence that adjuvant endocrine treatment after radiotherapy results in longer overall survival compared with radiotherapy alone in patients with loco-regionally advanced disease.	some evidence some evidence fairly strong some evidence strong evidence moderately strong	184; 185; 191-205; 207-211; 214-226; 228-230; 232-236; 238-244; 246-257; 260-266; 269-272; 278-280; 282-284; 285-292; 294-299; 321; 323-334; 339-341; 351-353; 355; 356; 360; 365-371; 373-381; 389; 390
Syst, Review	Van Tol-Gerdink, 2006 [768]	38 Studien (aus eine syst. Suche) in Pubmed bis 2003. Alle Studien, die nicht ausschließlich 3DCRT	Dosiseskalation bei 3DCRT	Bei Aggregation der Daten (ca. 3000 Pat. eingeschl.) und Berechnung verschiedener Modelle der Dosiseskalation zeigte sich beim Vergleich 70 Gy zu 80 Gy ein verbessertes 5J-Überleben (ca.10%) ,und erhöhtes 5J BF für low risk Patienten (5-7%) bei häufigeren späten GI (12-16%) und späten GU-Komplikationen (8-10%). Die Gesamtrate von BF war inkonklusiv (je nach	1-	

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
		eingesetzt hatten wurden ausgeschlossen (z.B. IMRT, Protonen, brachytherapie) , kein RCT, nur ein Arm von Pollack eingeschl, da niedrige Dosis nicht mit 3DCRT!		Berechnung 0-18%). Die Autoren weisen selbst daraufhin, dass solch eine Berechnung nur hypothesengenerierend sein kann und eine kausale Schlussfolgerung (auch aufgrund zum Teil fehlender Daten möglicher confounder) durch randomisierte Studien bestätigt werden muss.		

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Akakura 2006 [375]	RCT	95	cT2b-3N0M0, durchschn. Alter 68J, Japan	RPE+ neoadj. HT (8 Wo DES) +adj. HT (kont. LHRHa+/- Antiandrogen o. Östrogen o. Orchiektomie)	EBRT (40-50 Gy+ 20 Gy) + neoadj. HT (8 Wo DES) +adj. HT (kont. LHRHa+/- Antiandrogen o. Östrogen o. Orchiektomie)	Med. 102 Mo (8,5J)	OS, bPFS, cPFS, csPFS, Toxitzitäten	RPE versus EBRT: 10J OS 67,9% 60,9% (n.s.) 10J bPFS 76,2% 71,1% (n.s.) 10J cPFS 83,5% 66,1% (n.s.) 10J csPFS 85,7% 77,1% (n.s.) Toxizitäten: keine signifikanten Unterschiede für erektile Dysfunktion, Dysurie, Defäkationsschmerzen Signifikant mehr Inkontinenz in RPE-Gruppe (p<0,01)	Kleine Fallzahlen, daher unter-powert, multimodale und langwierige HT, Vermischung cT2b/3, keine cT4	1(+)
Aristizabal 1984 [385]	Fallserie/ retrospektive Kohorte	218	A/B (54%), C/D (46%), Alter durchschn. 68 J	EBRT “large volume” 60-70 Gy (n=58)	EBRT “small volume” n=160	zwischen 3 und 10 J	local tumor control, OS, Tox	”large” “small” local failure 12% 7,5% 5-J-OS A: 100%, B: 82%, C: 60%, D: 40% signifikante Prädiktoren für OS in MVA: A/B vs C/D (p=0,0003)	retrospectives Design, prä-PSA, local failure and Tox höher in large Gruppe	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Grade I/II vs III (p=0,0107) large vs small (p=0,0429) Alter >60 J vs <60 J 16% Grade II/III-Tox Tox large vs small: 15,5% vs 12,5%		
Asbell 1998 [386]	RCT	449	cT1/2 (A/B), keine cT3/4 (0%), Alter median67-68 J	EBRT Becken 45 Gy plus Prostata 20 Gy	EBRT Prostata 65 Gy	median 12 J	LC, DM, PFS, OS	Becken+P / P allein OS 10,5 J / 10,7J n.s. 12-J-OS 38% / 43% n.s. NED 27% / 31% n.s. ebenfalls kein signifikanter Unterschied in CSS und DM	unterschiedlich es LK-Staging (operativ oder mittels Lymphangiogr amm) unterschiedlich auf Gruppen verteilt	1(+)
Bagshaw 1977 [387]	RCT? prospekti ve Kohorte?	61 (35 N0)	cT1/2 (50%), cT3 (50%), Alter ≤70 J, N+ in 39%, M0	EBRT Beckenlym phknoten 5000 Rad plus Prostata 2000 Rad (n=18)	EBRT Prostata 7000 Rad (n=17)	für N0: median 22 M (1,8J)	DFS	Becken+P / P allein DFS 89% / 88%	kleine Fallzahl, Auswahlkriterie n für Intervention vs. Vergleich nicht klar, prä-PSA, Therapie und Diagnostik historisch	2-
Bolla 2002 [295]	RCT	412	cT1-2 WHO Grad 3 (8%), cT3 (82%), cT4 (9%), N0-1 M0, Alter median 71J	EBRT 70 Gy (50+20) + adj. HT (Goserelin ab RT f. 3 J+ Cyproteron f. 1 M)	EBRT 70 Gy allein	Median 66 M (5,5J)	5-J-DFS, 5-J-OS, 5-J-DSS	Outcome mono: EBRT+HT / EBRT 5-J-bDFS 76% / 45% 5-J-DFS 74% / 40%* 5-J-OS 78% / 62%* 5-J-DSS 94% / 79%*	Bestandteil des Kumar-Reviews (s. (neo-)adj. HT)	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								*p<0,001		
Bolla 2009 [376]	RCT (EORTC 22961	n=970 randomis iert von n=1113 eligible	Patienten mit PCa cT1c-cT2b, N+ und cT2c-cT4N0-N2mit PSA max. 40fach der oberen Norm	EBRT 50Gy pelvine Lymphabfl usswege/7 0Gy Prostata + 6 Monate maximale Androgenbl ockade + 2,5J Langzeitth erapie mit LHRH-Analogon	EBRT 50Gy pelvine Lymphabflu sswege/70 Gy Prostata + 6 Monate maxilame Androgenbl ockade	Median 6,4J	5-Jahres – Mortalität gesamt	Gesamtmortalität Interventionsgruppe: 15,2% Gesamtmortalität Vergleichsgruppe_ 19% HR 1,42 p=0,65 für Nachweis der Nichtunterlegenheit	Non-inferioriätsstudi e	1+
Cheung 2003 [399]	Retrospe ctive Kohorte	363	Mindestens ein Hochrisiko-Merkmal: cT>=3 , PSA >20 ng/ml, Gleason >=8; NxM0, keine HT, cT3/4 (65%)	EBRT	Vergleich verschiede ner Dosen (60-78 Gy)	Median 7,1 Jahre	„Tumor-Kontrolle“, v.a. biochemic al failure, aber auch DRE erwähnt	Erforderliche Dosis für 50% Tumor-Kontrolle (TCD50) lag bei 75,5 Gy nach Stratifizierung der Patienten in PSA <= vs >20 ng/ml ist eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachweisbar Schlussfolgerung der Autoren: „...our data strongly suggest a steep dose response in PSA control probability beyond 78 Gy... …dose escalation beyond 78Gy should be attempted with caution given the potential increase in normal tissue	Retrospektiv, begrenzter Follow-up, keine survival- oder Tox-Daten, Daten über langen Zeitraum erhoben, „Tumor-Kontrolle“ nicht genau definiert	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								toxicities.”		
D’Amico 2007 [407]	RCT	311 (aus 3 RCTs)	cT3-4 (84%, cT3- und cT4 nicht separate angegeben), cT1-2+ WHO Grad 3 (16%) N0M0, Alter median 69-71J	EBRT 66-70Gy + 3J adj. HT (Leuprolide oder Goserelin +/- Flutamide oder Cyproteron)	EBRT 66-70Gy + 6 M adj. HT (Leuprolide oder Goserelin +/- Flutamide oder Cyproteron)	Median 5,6 bis 6J	OS; MVA für Faktoren, die mit OS assoziiert sein könnten: HT, PSA, GS, cT3/4 vs cT1/2, Alter	3 J HT / 6 M HT 5-J-OS 78% / 83% p=0,8 Signifikant mit Überleben assoziiert: Alter Nicht signifikant mit Überleben assoziiert: Länge der HT, PSA, GS, cT3/4 vs cT1/2	Inhomogene Therapieregime, ungleich verteilte klinische Kategorien, Aussage bzgl. cT1/2 unterpowert	1(+)
Dearnaley 2005 [400]	RCT (vorzeitig abgebrochen, da Pat. In größere Studie überführt, siehe Publ. Mangar!!)	126 (war für > 300 Pat. Gepowert)	cT1-3 (30% T3), neoadj. HT 3-6 Monate vor Radiatio	EBRT 74 Gy	EBRT 64 Gy oder 1 cm extra Bestrahlungsrand EBRT 64 Gy oder 1,5 cm extra Bestrahlungsrand oder EBRT 64 Gy ohne extra Bestrahlungsrand	Median 6,2 Jahre	PSA failure (biochemical failure) + clinical control	PSA failure 64 Gy vs 74 Gy: hazard ratio 0,64 (95%CI 0,38-1,10) = n.s. PSA failure 1 vs 1,5 cm Rand: hazard ratio 0,97 (95%CI 0,50-1,86) = n.s. 5-Jahres-Tumorkontrolle 64 vs 74 Gy: 59% vs 71% (signifikant) 5-Jahres-Tumorkontrolle 1,0 vs. 1,5 cm: 67% vs 7163(n.s.) signifikant mehr Blasen-Akuttox in 74 Gy vs 64 Gy signifikant mehr Darm-Akuttox und Blasentox in 1,5 cm vs. 1 cm signifikant mehr Spät-Darmtoxi in 74 Gy und 1,5 cm	Hoher Anteil cT3, neoadj. HT, Studie vorzeitig abgebrochen, da Pat. In größere Studie überführt wurden)	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention		Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Edamura 2005 [372]	Retrospe ktive Kohorte	121 (Subgrup pe aus 420 berichtet en Patienten)	Klinisches Stadium C, durchschnittl. Alter nicht angegeben (Subgruppe)	"surgery-based therapy" (+neoadj./a dj. HT, 27 Pat);	„rad iatio n-bas ed ther apy" (+n eoa dj. HT, 16 Pat) ;	allei nige HT (78 Pat)	Für alle 420 Pat. Durchs chn. 31 Mo (2,6J)	CSS	5-J-CSS für „surgery-based therapy" 93% „radiation-based therapy" 100% Alleinige HT 79% (kein signifikanter Unterschied)	Retrospektive Analyse, sehr kleine Fallzahlen, EBRT und HT nicht näher beschrieben, sehr kurzes Follow-up	2-
Fiveash 2000 [401]	Fallserie/ Kohorten studie	180	cT1/2 (57%) cT3/4 (42%), Alter median 72J	3DCRT, keine Vergleichsintervention			Median 3 J	5-J-bNED, 5-J-OS; MVA für Einfluss von RT-Dosis, HT, GS, PSA	5-J-bNED 62,5% 5-J-OS 67,3% Keiner der Einflussfaktoren war signifikant mit OS assoziiert Signifikante Assoziation zwischen höherer RT-Dosis, niedrigerem PSA und bNED	Keine vergleichende Studie	2 bis 3
Granfors 2006 [300]	RCT	91	„locally advanced", vermutlich cT3/4, N0 (57%) N1 (43%) Z.n. PLND, Alter durchschn. 69J	EBRT 65 Gy + HT (Orchiekto mie)	EBRT 65 Gy allein		Durchs cn. 9,7 J	OS, CSS im Vergleich	OS der EBRT+HT-Gruppe significant besser als EBRT mono (p=0,03) CSS der EBRT+HT-Gruppe significant besser als EBRT mono (p=0,02) Subgruppen-Analyse zeigt Vorteil der kombinierten Intervention nur bei N1, nicht bei N0	Kleine Fallzahl, aber langes Follow-up, relevante Outcomes	1(+)
Hanks 2003	RCT	1.514	cT2c (45%) cT3/4 (55%)	EBRT 65-70 Gy +	EBRT 65-70 Gy +		Median 5,8J	DFS, OS, CSS, BF,	24 M HT 4 M HT p		1++

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[408]			N0 (97%) N1 83%)	4M HT (Goserelin + Flutamide) + 20M HT (Goserelin)	4M HT (Goserelin + Flutamide)		DM, LP	5-Jahres- DFS 46,4% 28,1% <0,0001 OS 80,0% 78,5% 0,73 CSS 94,6% 91,2% 0,006 BF 28,0% 55,5% <0,0001 DM 11,5% 17,0% 0,0035 LP 6,4% 12,3% 0,0001		
Higgins 2006 [388]	Fallserie/retrospective Kohorte	300	cT1/2 (67%), cT3 (33%) N0M0, Alter median 69 J	EBRT hyperfraktioniert 52,5 Gy in 20 Fr + neoadj. HT (Antiandrogen +/-LHRH Agonist), keine Vergleichsintervention		58 M (4,8J)	OS, CSS, bNED (100-PRR), DM, MVA für Einfluss von Jahr, Alter, cT, GS, PSA, TURP, LHRH-A, CRT, Dauer der HT, RT-Feldgröße auf bNED	5-J-OS 76,5% 5-J-CSS 83,2% 5-J-bNED 42,7% 5-J-DM 23,4% Signifikanter Einfluss auf OS: GS, Jahr Signifikanter Einfluss auf bNED: PSA, GS, cT, LHRH-A, Jahr, TURP Signifikanter Einfluss auf DM: GS, cT, Zeit zwischen Diagnose und adj.HT , Jahr	Retrospectives Design/ inhomogenes Kollektiv, Gefahr von Zufallssignifikanzen durch multiples Testen von Assoziationen	2 bis 3
Karlsdottir, 2006 [402]	Retrospektive Kohorte	494 (v. 504) rekr. 1990-99	T1-T3, M0, (42% T3; 25% LNE vor	66Gy (n=104) oder 70 Gy	64 Gy EBRT (n=140)	Mind. 5 Jahre, kein	PCSM OS BF	<u>Multivariate Analyse:</u> RT Dosis 70 Gy ist neben anderen	Multivariate Analyse für Alter, T-	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse		Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			RT 82% mit neoadjuvanter oder adjuvanter HT) Med. Alter 67J (47-85)	(n=270) 3DCRT		Median angegeben, Mittelwert dürfte bei ca. 10 Jahren liegen	(CN+2)	Faktoren signifikant für PCSM, OS und BF PCSM Hazard Ratio: 0,38 ; p=0.03 OS Hazard Ratio: 0,5 p=0.05 Ohne BF Hazard Ratio: 0.,4 p<0.001.		Stadium, PSA-Wert, Gleason (hist.Diff.), Radiatio Dosis, HAT, Behandlungsjahr Klinische Relevanz in Bezug auf die Dosis?	
Kuban 2008 [288]	RCT	301	Med. Alter 69J. T1-3 (17% bzw. 23% T3) Low risk : 21% Inter. Risk : 46% High Risk : 34% (jew.gleichverteilt)	70 Gy (n=150) Per 2Gy Feldreduktion nach 46 Gy (4-Feld)	78 Gy (n=158) Per 2Gy 3DCRT 6-Feld-Boost nach 46 Gy	8,7J.	FFF (BF +CF) nach 8J. CF, [OS] [FDM]	78Gy FFF Alle: 78% Low Risk 88% Inter.Risk 86% High Risk 63% PSA<10 78% PSA >10 78% CF Alle 93% FDM Alle 99% DM absolut: 2 OS n.s.	70Gy 59% p=0.004 70% p=0.042 76% p=0.36 n.s. 26% p=0.004 66% p=0.237 39% p<0.001 85% p=0.014 95% p=0.059 8 (alle HighRisk)	Geringer Anteil cT3, Update von Pollack RCT v.2002 , Einteilung in Risikogruppen 2002 nicht berichtet. Studie für 15% Unterschied in FFF gepowert, nicht für OS.	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse		Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								GITox >2: 26% GUTox>2 13%	13% p = 0.013 8% n.s.		
Kuban, 2003 [403]	Retrospe ktive Kohorte	n= 1.087 (rekr. 1987-1999)	T1b-T3, (T3 ca. 23%), keine systemische Therapie	3DCRT 68-70 Gy bzw. 78 Gy	EBRT 64-66 Gy	Med. 65 Monate	BF Tox. (Subgrupp e)	Ohne BF-Failure (5J) PSA> 10 ng/ml : 64-66 Gy : 35% p<0.001 68-70 Gy : 48% 78Gy: 79% PSA< /=10 ng/ml 64-66Gy: 66% p< 0.001 68-70Gy: 81% 78 Gy: 81% d.h. Dosiseskalation bis 78 Gy brachte nur für PSA>10ng/ml einen sign.Vorteil. Dieser bestand auch noc nach 8 Jahren. Dosiseskalation bis 70 Gy zeigte auch für PSA<10ng/ml einen sign. Vorteil. Rekt. Tox G2-3 5J 70 Gy: 12% 78Gy 26% p=0.014 Rektale Morbidität war sowohl Dosis- als auch Volumenabhängig. Autoren schlussfolgern, dass Blasen Tox. G2-3 nicht sign. unterschiedl. (8% und 13%)		Zeitversetzte Erhebung !	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Lawton 2008 [814]	RCT	2.906	„locally advanced“, d.h. cT2c und cT3/4 Nx M0, genaue Aufteilung nicht angegeben, Alter median 70 J	EBRT 65-70 Gy + Kurzzeit-HT (4 M) oder Langzeit-HT (2 J)	EBRT 65-70 Gy	median 10,3 J	späte Grad 3+ GI-, GU- und sonstige Toxizitäten, MVA für Einfluss von Alter (</>70 J) und HT	HRs für Tox bei EBRT+HT vs EBRT mono: Gesamte Tox: Alter 0,78 (p=0,0476) Kurz-HT 0,54 (p=0,0001) Lang-HT 0,77 (n.s.) GI-Tox: Alter 0,71 (n.s.) Kurz-HT 0,33 (p=0,0006) Lang-HT 0,70 (n.s.) GU-Tox: Alter 0,90 (n.s.) Kurz-HT 0,57 (p=0,0037) Lang-HT 0,67 (p=0,023) sonstige Tox: Alter 0,66 (n.s.) Kurz-HT 0,30 (p=0,0127) Lang-HT 0,74 (n.s.)	Fusion von Daten aus Pilepich 2001, Pilepich 2005 und Hanks 2003, retrospektive Analyse, uneinheitliche Therapien innerhalb der beiden Arme	1+
Lawton 2007 [389]	RCT	1.292	cT1-2b (32%), cT2c-4 (68%), Alter median 70 J	EBRT Becken+Prostata 70,2 Gy+ (neo-)adj. HT	EBRT Prostata 70,2 Gy + (neo-)adj. HT	median 6,6 J	PFS, OS,	widersprüchliche Ergebnisse bei 2x2 Design: kein significanter Unterschied bezüglich Becken+ Prostata vs Prostata allein, kein signifikanter Unterschied bezüglich neoadj. vs adjuvant		1+
Liu 2004 [390]	Retrospektive Kohorte	1.192	cT1-4 (32% T3/4), z.T. unter	EBRT (konventionell oder	Einfluss von Risikopara	Median 49 Monate	Spät-GI- und GU-Tox, MVA	Signifikanter Risikoparameter für späte GU-Tox Grad 2-3/3 : vorbestehende GU-Erkrankung, Z.n.n TUR, akute GI-	Risiko, dass signifikante Assoziationen	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			neoadjuvanter oder adjuvanter HT	3D), mediane Dosis 66 Gy (50-72)	metern auf GI- und GU-Tox		für sehr viele Ausgangs parameter	Tox, akute GU-Tox Signifikanter Risikoparameter für späte GI-Tox Grad 2-3/ 3: Vorbestehende GI-Erkrankung, Bluthochdruck, „pelvic field"-RT, akute GI-Tox, neoadj. HT <2 Monate	durch Zufall entstanden sind, ist hoch, da sehr viele statistische Tests durchgeführt wurden	
McGowan 1981 [391]	retropekti ve Kohorte	342	T1/2 (A/B, 80%), T3 (C, 20%),	EBRT "two-phase" Becken plus Prostata 6000 Rad (3250 + 2750)	EBRT "single phase" Prostata 6000 Rad	"minim um" 2 J	OS, DFS	5-J-OS 78%, 8-J-OS 67% 5-J-DFS 67%, 8-J-DFS 60% two phase single phase 5-J-DFS alle 66% 69%(n.s.) 4-J-DFS A bis B2.1 78% 82% (n.s.) 5-J-DFS B2.2 bis C 63% 35% (p=0,01)	unübliche Stadienaufteilu ng, unterschiedlich lange Follow-ups, keine Randomisation , historische Technik	2-
Nakamura 2008 [392]	Fallserie/ retrospekt ive Kohorte	679	cT1/2 (54%), cT3/4 (46%), Alter median 73 J	EBRT, median 70 Gy (60-78) plus (neo-)adj. HT (ca. 80%) keine Vergleichsintervention		46 M (3,8 J)	OS, cPFS, bRFS, MVA für Einfluss von PSA, GS, cT, Beckenbe strahlung, HT, RT-Dosis, Jahr	5-J- OS cPFS bPFS Alle 93% 95,3% 71,9% Low risk 100% 90,8% Interm risk 98,3% 76,7% High risk 93,6% 67,6% Signifikante Einflussfaktoren auf bRFS: PSA, GS, cT, Beckenbestrahlung, HT	Retrospektive Analyse, keine vergleichende Studie	2 bis 3
Pan 2002 [393]	Fallserie/ retrospect	1.281	Risiko für N+ low (0-5%)	EBRT Becken	EBRT Prostata	median für	bNED	low risk und high risk: kein Unterschied in 2- und 5-J-bNED-Raten	retrospektive Analyse	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
	ive Kohorte		n=709 interm. (>5-15%) n=263 high (>15%) n=309	(minimum 45 Gy) plus Prostata (60-80 Gy) (n=693)	mit/ohne Samenblas en (60-80 Gy) (n=588)	Becken +P 42 M (3,5J), für P allein 24 M (2J)		intermediate risk: Becken+P P 2-J-bNED 90,1% 80,6% 5-J-bNED 60,2% 47,9% (p=0,02) in MVA für alle Patienten blieb Beckenradiatio signifikanter Prädiktor für bNED		
Peeters, 2006a [289]	RCT, multizentr isch	n=664 von 669 ges.	cT1b-2 (64%) cT3-4 (36%), 20,5% mit HT	3DCRT 78Gy	3DCRT 68 Gy	Median 51 Monate	FFF. FFCF, OS, Toxicity	1. FFF 78Gy = 64% 68 Gy = 54% p=0.02 (sign.) 2. FFCF no sign. diff. 3. OS no sign diff. 4. late genitourinary Tox. (> /= G2 nach RTOG/EORTC) no sign. diff. 5. late gastrointestinal Tox. (> /= G2 nach RTOG/EORTC) with 78 Gy slightly higher no sign. diff.	Signifikant bessere Gesamt-rezidivfrei-heit resultiert aus Unterschied bei biochemischer Rezidiv-freiheit	1+
Peeters, 2006b	RCT, multizentr	n=641 von 669	Weitergehend e Toxizitätsanal	3DCRT 78 Gy	3DCRT 68 Gy	Median 51	a.Analinco ntinence	Anale dosismetrische Variablen waren assoziiert mit Inkontinenz	Autorenfolgeru ng: Um Risiko später GI-	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[291]	isch	ges.	yse aus 2006a (Dosisparamet er Anorektal, Anal- und Rektalwand und Korrelation zu Komplikation betreffend) TROG/EORT C –Analyse siehe 2006a.			Monate	b.Stool frequency, c.Proctitis requiring steroids d.pain, cramps or tenesmus	Und schwach mit Gebrauch von Steroiden Blutung und Stuhlfrequenz war mit anorektalen Dosisparametern assoziiert Schmerzen, Krämpfe oder Tenesmen zeigten keinen Volumeneffekt.	Komplikatione n zu evaluieren, soll auch die Dosis der Analwand berücksichtigt werden.	
Pilepich 1986 [394]	RCT	523	cT3NxM0 (90%), cT1/2N+M0	EBRT Becken + paraaortal 40-45 Gy plus Prostata 20-25 Gy	EBRT Becken 40-45 Gy plus Prostata 20-25 Gy	4,25 J	DM, PFS, OS	kein signifikanter Unterschied in den analysierten Outcomes DM, PFS, OS	spärliche Patientenchara kteristika, Vermischung von N+- und N0-Stadien	1+
Ploysongs ang 1992 [395]	Fallserie/ _etrospec tive Kohorte	242	cT1/2 (A/B, 49%), cT3 (C, 51%)	EBRT Becken 46-50 Gy plus Prostata 20 Gy (n=126), 65% cT3 (C)	EBRT Prostata 70-75 Gy (n=116), 35% cT3 (C)	median 6,5 J	OS, DFS	5-J-OS Becken+P P Stadium C 72% 42% p=0,0004 Stadium B 92% 70% p=0,025 Stadium A2 5-J-DFS Becken+P P gut/mäßig diff. 63% 45% p=0,02 Rezidivrate Stadium C 16% vs 34% (p=0,0127) Rate Akuttox 61% vs 41% (p=0,0022)	Kontrollgruppe historisch, kein wirkliches Kohortendesig n, höhere Tox in Becken-RT-Gruppe, doppelt so viele cT3 in Interventionsgr uppe	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Pollack 2000 [404]	Retrospe ctive Kohorte	1.127	cT1/2 (72%), cT3/4 (28%), Alter median 69 J	EBRT in drei Dosisgruppen: ≤67 Gy (n=500), >67-77 Gy (n=495), >77 Gy (n=132)		Median 51.8 M (4,3J)	bNED	≤67 Gy >67-77 Gy >77 Gy 4-J-bNED 54% 71% 77% P<,0001	Retrospektive Analyse, inhomogene Gruppen	2-
Pommier 2007 [303]	RCT	444	cT1/2 (ca. 74%), cT3/4 (ca. 26%), 79 % high risk, Alter median 70 J	EBRT Prostata 66 oder 70 Gy plus Becken 46 bis 66 Gy; HT in high risk	EBRT Prostata 66 oder 70 Gy allein; HT in high risk	Median 42,1 M (3,5J)	PFS (clinical and biochemic al). OS	Alle Patienten: Prostata+Becken Prostata 5-J-PFS 66% 65,3%* High risk Patienten Prostata+Becken Prostata 5-J-PFS 63,4% 59,8%** Low risk Patienten Prostata+Becken Prostata 5-J-PFS 83,9% 75,1%*** *p=0,34; **p=0,20; ***p=0,21	Uneinheitliche Therapieregim e innerhalb der Arme	1+
Roach 2008 [299]	RCT	456	cT1/2 (30%), cT3 (70%), Alter median 70 J	EBRT 65-70 Gy plus (neo-)adj HT (Goserelin + Flutamide über 4 M)	EBRT 65-70 Gy allein	Median 11,9 bis 13,2 J	OS, DSM, DM, DFS, BF	EBRT+HT EBRT 10-J-OS 43% 34% p=0,12 Surival 8,7J 7,3J p=0.12 10-J-DSM 23% 36% p=0,01		1++

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								10-J-DM 35% 47% p=0,006 10-J-DFS 11% 3% p<0,0001 10-J-BF 65% 80% p<0,0001		
Rosen 1985 [396]	Fallserie/ retrospective Kohorte	229	cT1/2 (48%), cT3/4 (46%), Z.n. RPE (5%), Alter median 66 J	EBRT 60-70 Gy mit unterschiedlichen Feld-Größen und -Formen		median 5 J	LF, RFS, Tox,	Trend für höhere LF bei Feldgröße <8cm vs >8 cm aber nicht significant, kein Unterschied LF bei <150 cm^2 vs >150 cm^2 oder in Abhängigkeit von Feldform kein Unterschied in RFS bei <150 cm^2 vs >150 cm^2 höhere Blasen- und Darmtox bei >150 cm^2 vs <150 cm^2	retrospektive Analyse, inhomogene Patientengruppen	2 bis 3
Saito 2006 [368]	Retrospektive Kohorte	209	cT3, Alter für RPE 64, für EBRT 69, für HT 78, Japan	RPE+HT (n=30, 14,4%)	EBRT+HT (n=78)	HT (n=101)	Median 55 Mo (4,6J)	OS, DSS	RPE EBRT HT 5-J-OS 87,3% 94,9% 66,1% 10-J-OS 66,5% 70,0% 17,2% RPE+HT signifikant besser als HT EBRT+HT signifikant besser als HT Kein Unterschied RPE vs EBRT RPE EBRT HT 5-J-DSS 93,8% 96,6% 88,6% 10-J-DSS 71,4% 93,6% 62,3% EBRT+HT signifikant besser als HT Kein Unterschied RPE vs EBRT und zwischen RPE vs HT	Kleine Zahl an RPE-Fällen, alle adjuvant, starke Unterschiede zwischen den Gruppen bez. Alter	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Klinisches Overstagingin 50% der Fälle (15 von 30 operierten)		
Seaward 1998 [397]	retrospective Kohorte	506	cT1-3 (prozentuale Verteilung nicht angegeben), 305 low risk für N+ (<15%), 201 high risk für N+ (>15%); 20% mit (neo-) adj. HT	EBRT Becken plus Prostata median 72 Gy (n=196)	EBRT Prostata median 70 Gy (n=310)	median 35 und 30 M (2,9J und 2,5 J)	bNED, bPFS, MVA für Einflussfaktoren für bPFS	bPFS Becken+P P high risk 34,3 M 21,0 M p=0,0001 low risk kein signifikanter Unterschied alle kein signifikanter Unterschied MVA: Bestrahlungsfeld significant mit bPFS korreliert	retrospektive Analyse, inhomogene Patientengruppen	2-
Seaward 1998 [409]	retrospective Kohorte	201	cT1-3 (prozentuale Verteilung nicht angegeben), 130 interm. risk für N+ (>15% bis <35%), 71 high risk für N+ (>35%); 20% mit (neo-) adj. HT	EBRT Becken plus Prostata (n=117)	EBRT Prostata (n=84)	median 35 und 30 M (2,9J und 2,5 J)	bNED, bPFS, MVA für Einfluss von ... auf bPFS	bPFS Becken+P P interm. risk 39,5 M 22,5 M p<0,0001 high risk 27,2 M 20,8 M n.s. MVA: Bestrahlungsfeld significant mit bPFS korreliert MVA: Bestrahlungsfeld significant mit bPFS korreliert	gleiches Kollektiv wie in andere Publikation von Seaward 1998, Substratifizierung der ursprünglichen high risk in intermediate und high	2-
See 2006 [384]	RCT	1.370	cT1/2 (78%), cT3/4 (22%), Alter durchschn. 69J	EBRT median 64 Gy plus Bicalutamid adjuvant (ca. 2 J)	EBRT median 64 Gy allein	Median 7,2J	HRs für PFS, OS, bPFS	HRs für EBRT+Bicalutamid vs EBRT allein: PFS alle: 0,75 p=0,002 PFS cT1/2 : 0,86 p=0,17 PFS cT3/4: 0,56 p<0,001 OS alle: 0,86 p=0,12	Uneinheitliche Therapieregime innerhalb der Arme	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								OS cT1/2: 0,94 p=0,63 OS cT3/4: 0,65 p=0,03 bPFS alle: 0,61 p<0,001 bPFS cT1/2: 0,73 p<0,001 bPFS cT3/4: 0,41 p<0,001		
Widmark 2008 [377]	RCT	880	lokal fortgeschr. PCa, cT3 78%, Alter nicht angegeben	HT (3 M max, dann kont. einfache AD) + EBRT (n=436)	HT (3 M max, dann kont. einfache AD) + EBRT (n=439)	median 7,5 J	OM, DSM, Tox, QOL	EBRT+HT HT OM 21,6% 30% p=0,004 DSM 8,5% 18% RR OM 0,68 (p=0,004) RR DSM 0,44 (p=0,00003) höhere Inkontinenz-, ED- und Darmtox-Rate in EBRT-Arm, aber gleiche QOL	Beleg für Wirksamkeit EBRT gegenüber alleiniger HT	1+
Yoshimura 2007 [815]	retrospective Kohorte	145	lokales PCa, cT3 56%, Alter durchschn. ca. 71 J	EBRT 70 Gy mit „altem“ 3D-CRT-Protokoll (n=46), „neuem“ 3D-CRT-Protokoll (n=38) und IMRT (n=61)		1 J	QOL vor, direkt nach EBRT und nach 1 J	keine signifikanten Unterschiede bezüglich allgemeiner Lebensqualität, Kontinenz, und Darmfunktion, sexuelle Zufriedenheit signifikant bessere sexuelle Funktion prä-post bei neuem 3D-CRT-Protokoll und IMRT bei gleicher sexueller Zufriedenheit	retrospektives Design, unterschiedlich große Gruppen, Auswahlkriterien unklar	2-
Zagars 1987 [398]	retrospective Kohorte	551	Stadium C (cT3/4),N0M0, Alter median 65 J	EBRT Becken plus Prostata (n=247)	EBRT Prostata 60-70 Gy (n=304)	median 6,5 J	OS, DFS, LC, MVA für Einflussfaktoren auf DFS, LC,	5-J 10-J 15-J OS 72% 47% 27% DFS 59% 46% 40% LC 88% 81% 75%	intransparentes Reporting des Beckenbestrahlung, z.T. HT, retrospektive	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							Tox	Becken-RT ohne Einfluss auf Outcome	Analyse	
Zapatero, 2005 [292]	Prospektive Kohorte	416 v. 426	cT1c-cT3b, M0 (75 T3a, 36 T3b = ca.25%) Low risk: n=181 nur RT Inter. Risk: n=75 neoadj. HT 4-6Mo + RT High Risk: n=160 Neoadj. HT + RT + adj. HT	3DCRT < 72 Gy	3DCRT >/= 72Gy Stratifi-zierung nach Risiko-gruppen	36 Mo (18-63)	5-Jahres-Analyse BF (Toxizität)	74% ohne BF-Failure Low R: 80% Inter.R: 73% High R: 79% a)Univariate Analyse Alle: nur Dosis der Radiatio sign. Faktor für Rezidivfreiheit (p=0.004) b)Univariate Analyse nach Risikogruppen: nur Dosis ist sign. Faktor für Rezidivfreiheit bei Low und High Low Risk: p=0.009 (96% versus 66%) Inter.Risk: p=0.119 n.s. High Risk: p=0.003 (84% versus 63%) c)Multivariate Analyse nach für Intermed. und High Risikogruppen: Inter. Risk: p=0.141 n.s. High Risk: p=0.021 d) Multivariate Analyse in Bezug auf Toxizität GU und GI (nicht angegeben, ob früh oder spät) Nur RT LK signifikant für Toxizität, nicht RT Dosis	In Analyse eingegangen: a) Alter (<65 versus > 65), T-Stadium, PSA; Gleason, Risikogruppen. c)+d) auch RT Lk berück-sichtigt Ein nicht un-erhebliches Verzerrungsrisiko liegt in der kleinen Gruppengröße und dem relativ kurzen medianen Follow up. BF: PSA-Messung nach HT??	2+
Zelefsky 2001	Fallserie/ retrospect	1.100	cT1/2 (76%), cT3 (24%),	EBRT 3D-CRT (n=871) 64,8 bis 75,6 Gy oder		Median 60 M	bRFS, MVA für	5-J-bRFS low risk: 85%	Uneinheitliche Therapieregim	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[405]	ive Kohorte		Alter median 69 J; 279 low risk, 405 intermediate risk, 416 high risk	IMRT (n=229) 81/86,4 Gy, 3 M neoadj. HT (n=427) keine Vergleichsintervention		(5J)	Einfluss von PSA, cT, GS, Dosis und HT auf bRFS	5-J-bRFS intermediate risk: 58% 5-J-bRFS high risk: 38% Signifikanter Einfluss auf bRFS: PSA (≤10), cT (1/2 vs 3/4), Dosis (≥75,6 Gy), GS (≤6). Nicht significant: HT	e, keine Vergleichsgrup pe, retrospektive Analyse	
Zelefsky 2007 [406]	Fallserie/ retrospect ive Kohorte	296	cT3a (n=130), cT3b (n=166), Alter median 68 J,	EBRT 66 bis 86,4 Gy, entweder 3D-CRT (n=201) oder IMRT (n=95); neoadj. HT (n=189) keine Vergleichsintervention		Median 8 J	bRFS, LPFS, DMFS, CSS, OS; MVA für Einflussfa ktoren auf Outcomes	5 Jahre / 10 Jahre bRFS alle 57% / 37% bRFS cT3a 69% / 44% bRFS cT3b 49% / 32% LPFS alle 87% / 83% DMFS alle 78% / 64% DMFS cT3a 85% / 73% DMFS cT3b 73% / 58% CSS alle 95% / 83% CSS cT3a 97% / 88% CSS cT3b 93% / 79% OS alle 91% / 65% Signifikante Einflussfaktoren in MVA Für bRFS: PSA, cT, ≥75,6 Gy Für LPFS: neoadj. HT Für DMFS: PSA, cT Für CSS: cT	Retrospektive Analyse, inhomogene Therapieregim e, „multiple Testing“, keine Vergleichsinter vention	2 bis 3

5.4.3 Brachytherapie

Recherchedatum: 16.07.2008

Suchstrategie: wird ergänzt

5.4.3.1 HDR-Brachytherapie

A) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Deger, 2005 [333]	Fallserie/ Kohorte	442	94-low risk 53-intermediate risk 295-high risk keine Hormontherapie; 247 (56%) cT3	EBRT 40-50,4 Gy 2 x HDR 9-10 Gy		Median 5 J.	bPFS, OS, DSS; MVA bezüglich Einflussfaktoren für Outcome	bPFS DSS OS 5 Jahre 81% 94% 87% Low risk 81% Interm. Risk 65% High risk 59% Signifikante Einflussfaktoren auf bPFS in MVA: PSA (>10), Alter (>70), Risiko-Gruppe (low vs. intermediate/high)		2 bis 3
Deger, 2002 [413]	Fallserie/ Kohorte	230	134 (58%) cT3 80-T2 16-T1 keine Hormontherapie	EBRT 40-50,4 Gy 2 x HDR 9-10 Gy		40 Mon.(3, 3J)	OS, DSS, bPFS; MVA bezüglich Einflussfaktoren für Outcome	5-J-bPFS 5-J-DSS 5-J-OS 95% 93% cT1 100% cT2 70% cT3 65% Signifikante Einflussfaktoren auf bPFS in MVA: PSA (>10), Alter (>70), Risiko-Gruppe	Kurzes Follow-up, Ergebnisse der MVA nicht transparent dargestellt	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								(low vs. intermediate/high) PSA-Nadir (<0,5) und initiales PSA „most important parameters on PFS“		
Galalae, 2002 [332]	Fallserie/ Kohorte	144	46 (32%) cT3	EBRT Arc Technik 2 Gy bis 40 Gy HDR: 8-9 Gy Prostata umschließend (15 Gy periphere Dosis)		Minimu m 5 Jahre Median 8,2 Jahre	bNED	bNED (%) 5-year / bNED (%) 8-year <10 ng/mL, G1–2: 94.7 / 93 10–20 ng/mL, G1–2: 83.3 / 81 >20 ng/mL, G1–2: 67.7 / 63.6 <10 ng/mL, G3: 72.2 / 64.3 10–20 ng/mL, G3: 76.9 / 75 >20 ng/mL, G3: 38 / 32 Tox GI / GU Grade 1: 9.72% / 12.5% Grade 2: 6.94% / 4.16% Grade 3 4.: 10% / 2.08% erhöhte Tox, wenn TURP innerhalb von 6 Monaten (median 16 Monate)		2 bis 3
Hoskin, 2007 [329]	RCT	220	T1-T3 PSA< 50; 57 (26%) cT3	109 – HDR+EBRT = 2,75 Gy bis 35,75 + 2x8.5 Gy	109 – EBRT alleine = 2,75 Gy bis 55 Gy	30 mon	bRFS	HDR+RT / EBRT allein bRFS: 5,1 J. / 4,3 J p= 0,03		1+
Kälkner 2007 [414]	Fallserie	154	81 (52%) cT3, 100% neoadj. HT	HDR: 20 Gy in 2 Frakt EBRT: 50 Gy in 25 Frakt		6,1 J	bNED, stratifiziert nach Risiko-Faktoren: PSA>10, T3, WHO	5-J-bNED nach Zahl der Risikofaktoren: 0 Risikofaktoren: 97% 1 Risikofaktoren: 83% 2 Risikofaktoren: 83% 3 Risikofaktoren: 51%		3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							Grad III	5-J-bNED für T3: 84%		
Rades 2007 [415]	Fallserie/ Kohorte	41	cT3b, adj. HT	HDR: 18 Gy in 2 Frakt. EBRT: 50,4 Gy in 28 Frakt Gruppe A: HDR nur Prostata	HDR: 18 Gy in 2 Frakt. EBRT: 50,4 Gy in 28 Frakt Gruppe B: HDR Prostata+ Samenblasen	Median Gruppe A 41 Mo (3,4 J); Gruppe B 33 Mo (2,8J)	bRFS	3-J-bRFS 57% (Gruppe A) und 79% (Gruppe B), n.s.	Kurzes Follow-up, kleine Fallzahl,	2-bis 3
Sathya, 2005 [330]	RCT	104 51komb 53EBRT	T2-T3 pN0M0 Pat Lymphadenektomie; 42 (40%) cT3	EBRT: 40 Gy in 20 Frakt. HDR:35 Gy	EBRT alleine: 66Gy á 2Gy	8,2 Jahre	Biochemical/clinical failure; positive Kontroll-Biopsie	HDR+EBRT vs. EBRT biochem/clinical Failure 33,3% vs 62,3% * positive Biopsie 24 Mon 24% vs 51%** *p=0,0024 **p=0,015		1+
Yoshioka 2006 [816]	Fallserie	111	Low risk (13,5%) Intermed. Risk (25,2%) High risk (61,3%) cT3 40,5% cT4 0,5%, (neo)adj. HT 83%	HDR mono: 48 Gy/5 d oder 54 Gy/5d, keine Vergleichsintervention		Median 27 Mo (2,3 J)	OS, bPFS	OS bPFS 3-Jahre 97% 83% 5 Jahre 92% 70% 3-J-bPFS stratifiziert nach risk: Low: 100% Intermediate: 89% High: 77%	Kurzes Follow-up, überwiegende Zahl cT1-2, kleine Fallzahl, keine Vergleichsintervention	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Yoshioka, 2000 [336]	Fallserie	22	T1-T4 N0 M0; 12 (55%) cT3-4	8 x 6 Gy = 7 Pat 9 x 6 Gy = 15 Pat.		31 Mon (2,6J)	cNED, bNED, GI- und GU-Tox	cNED 100% 2J-bNED 65% 3J-bNED 55% 4J-bNED 55% Akuttoxizität (n=22): Gastrointestinal Genitourinary Overall Grade 5 0 0 0 Grade 4 0 0 0 Grade 3 0 0 0 Grade 2 3 (14%) 5 (23%) 8 (36%) Grade 1 1 (5%) 6 (27%) 6 (27%) Total 4 (18%) 11 (50%) 11 (50%)	Sehr kleine Fallzahl, progrediente r Patient aus NED-Evaluation ausgeschlos sen!	3

5.4.4 Stellenwert der Lymphadenektomie beim lokal fortgeschrittenen PCa

Recherchedatum:14.07.2008

Suchstrategie: wird ergänzt.

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduier ung	Literatur-belege
NICE 2008 [102]	The role of radical surgery and extended lymphadenectomy as primary therapy for locally advanced prostate cancer should be studied in clinical trials. Clinical or radiological evidence of T3 disease is usually a contraindication to radical surgery; however, men with T3	Keine Empfehlung	-	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	cancers are sometimes treated with radical prostatectomy. The appropriate extent of lymphadenectomy and its influence on survival is uncertain.			
EAU 2007 [66]	The gold standard for N-staging is operative lymphadenectomy, by either open or laparoscopic techniques. It is worth pointing out that recent studies with more extensive lymphadenectomy have shown that the obturator fossa is not always the primary site for metastatic deposits in the lymph nodes. Lymph node status (N-staging) is only important when potentially curative treatment is planned for. Patients with stage T2 or less, PSA < 20 ng/mL and a Gleason score < 6 have less than a 10% likelihood of having node metastases and may be spared nodal evaluation. Accurate lymph node staging can only be determined by operative lymphadenectomy.	grade B	-	
Dutch Urological Association 2007 [67]	Lymph node dissection is indicated if the results may affect treatment decisions. Risk estimation for the presence of positive lymph nodes is made using nomograms, such as the Kattan nomograms. Extended lymphadenectomy frequently identifies positive lymph nodes (19-35%) beyond the traditional resection region. The influence of extended lymphadenectomy on final treatment outcomes for prostate cancer is unclear. Prior to radiotherapy, lymph node dissection should be considered only if the results may influence the final treatment. In practice, lymph node dissection is often performed in conjunction with radical prostatectomy for patients with an intermediate or high risk of lymph node metastases (10-15 %), based on established nomograms. Limited lymph node dissection remains the standard approach at this time.	Empfehlung	-	-
AUA 2007 [117]	Pelvic lymphadenectomy can be performed concurrently with RP and is generally reserved for patients with higher risk of nodal involvement.	keine Empfehlung	-	-

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Allaf 2004 [352]	retrospektive Kohorte	3.998	cT1/2 mit RPE, Alter durchn. 57 J, keine cT3/4-Patienten	extended PLND (n=2.135)	limited PLND (n=1.863)	?	bRFS, Zahl entfernter LK, Zahl LK+, RR für LK+	durchschn. Zahl entf. LK ePLND vs lPLND: 11,6 vs 8,9 (p<0,0001) durchschn. %-Zahl LK+ ePLND vs lPLND: 3,2% vs 1,1% (p<0,0001)	keine multivariate Analyse, retrospektives Design, Gruppe mit signifikantem bRFS-Unterschied	2(+)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								RR für LK+ ePLND vs lPLND nach univariater Adjustierung für GS, pT, R-Status: zwischen 2,8 und 3,0 5-J-bRFS ePLND vs lPLND: 34,4% vs 16,5% (n.s.) signifikanter Unterschied durch PLND-Verfahren nur bei Pat. mit LK+ und <15% positiver LK, hier 5-J-bRFS ePLND vs lPLND: 42,9% vs 10,0% (p=0,01)	scheint konstruiert, um Signifikanznive au zu erreichen	
Bader, 2002 [345]	Prospekt ive Kohorte n-studie	365	Alle Pat mit klinisch organ-begrenztem Prostatakarz inom (cT1/2), ohne vorherige HT, mit Prostatekto mieMed. PSA 11,9ng/ml (0.4-172), keine cT3/4-Patienten	eLND mit LK-Entfernung entlang der Iliaca interna verglichen mit einer (hypothetischen) limitierten LND		Median 3,4 Jahre	1.Anzahl positiver LK in Bezug auf die Lokalisation Korrelation Anzahl befallener Lk mit progressionsfr eiem Uberleben	Med. Anzahl entfernter LK: 21 (6-50) Anteil pos. LK: 24% (88) 1. Anteil positiver LK entlang der Iliaca interna: 58% (51/88) Ausschließlich pos. LK enlang der Iliaca interna: 19%(17/88) 2. 1 Lk+ = 52% (17/33) tumorfrei 2 LK + = 29% (6/21) tumorfrei >2 LK 8% (2/26) tumorfrei Cave : nur 58% tatsächlich der klinisch organbegrenzten waren pT1-2c.	Autoren plädieren für eLND	2+
Berglund 2007	retrospe ktive	4.693	cT1/2, 1-2% cT3; RPE, Alter ca. 2/3	limited PLND	keine PLND	lPLND: durchsc hn. 49,5	bRFS, %LK+ bei lPLND; MVA für	durchschn. %-Zahl LK+ lPLND: 2,12%	retrospektives Design, ungleiche	2(+)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[796]	Kohorte		– ¾ <65 J; significant mehr low risk und jüngere Patienten in Vergleichsgruppe	(n=3.961)	(n=732)	M ohne PLND: durchschn. 31,9 M	Einfluss von Zahl entnommener LK und von PLND auf bRFS	5-J-bRFS IPLND keine PLND alle Pat. 74% 70% low risk 82% 81% interm. risk 63% 71% high risk 48% 42% Unterschiede nicht significant MVA: Zahl entnommener LK <9 vs >9 ohne Einfluss auf bRFS; PLND-Status ohne Einfluss auf bRFS	Gruppen:PLND-Gruppe besitzt höheres Risikoprofil	
Briganti 2007 [797]	Fallserie /retrospektive Kohorte	858	cT1/2, 4% cT3, Alter median 66,6 J,	PLND, keine Vergleichsintervention		-	Zahl entnommener LK, Zahl LK+, Assoziation Zahl und LK+	Zahl entnommener LK von 2 bis 40, median 14; LK+ in 88 Pat = 10,3% je mehr entnommene LK, je höher die Zahl von LK+: 2-10 LK -> 5,6% LK+ 10-14 LK -> 8,6% LK+ 15-19 LK -> 10,2% LK+ 20-40 LK -> 17,6% LK+ in MVA nach Adjustierung für Risikofaktoren (PSA, GS, cT) bleibt Zahl der entnommenen LK signifikant für LK+		2 bis 3
Briganti, 2006 [348]	Kohorten-studie prospektiv	602 v. 944 ausgewertet, (162 inkompl ett, 180	Pat. mit lokal begrenztem Prostata-karzinom pT1c-pT3 (3% der Pat. cT3) und radikaler	Entfernung von mehr als 10 LK, keine anatomische eLND Keine Vergleichs-intervention sondern Erstellung und		-	1. Anzahl befallener LK 2. Prädiktive diagnostische Wertigkeit von Berechnung	1. bei Entf. Von mehr als 10 LK beträgt die LK+-Rate bis zu 11% (pT1c-pT3) 2. die prädiktive diagnostische Wertigkeit für das Nomogramm betrug 78,6%		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		< 10 LK)	Prostatektomie 2002-2005	Validierung eines Nomogramms für LK-Befall-Risiko			aus PSA-Wert, Gleason Score und klinischem Tumorstadium und Anzahl entnommener LK (Nomogramm) für LK-Befall			
Clark 2003 [798]	RCT	123	cT1/2; 1% cT3; Alter durchschn. 61 J	ePLND (n=123)	lPLND (n=123)	-	Zahl LK+, Zahl von Komplikationen	ePLND-Seite lPLND-Seite LK+ 4 Pat. 3 Pat. LK+ bilateral bei 1 Pat. -> 8/123 LK+Patienten (6,5%) bei Patienten mit cT1c, PSA<10 ng/ml und GS ≤6 keine LK+ Komplikationen: Lymphozele (3,3%; 3x häufiger bei ePLND) Ödem untere Extr. (4,1%, 1,5x häufiger bei ePLND) TVT (1,6%, bei ePLND) Abszess und Urether-Verletzung (0,8%, bei ePLND)	Studie unterpowert (geringe Ereignisquote); Schlussfolgerung der Autoren: bei Pat. mit cT1c, PSA<10 ng/ml und GS ≤6 keine PLND nötig	1+
				randomisiert wurde zwischen li. + re. Beckenhälfte, Pat. fungierten als eigene Kontrollen						
DiMarco, 2005 [351]	Kohorten-studie retrospektiv	7.036	Pat. mit radikaler Prostatektomie 1987 – 2000, cT1 (35,6%), cT2 (59,3%), cT3 (5,1%)	Anzahl entnommener LK stratifiziert nach 0-4, 5-9, 10-14, 15-19 , >/=20J.		Med. 5,8 Jahre	1. Tumorspezifisches Überleben 2. Systemische Progression der Erkrankung 3. PSA-	1. RR 1,01, für die Entfernung jedes Lymphknotens in Bezug auf tumorspezifisches Überleben, 2./3.RR 0,99 für systemische Progression und PSA-Progression – d.h. insgesamt kein Effekt der LND bei pN0 unabhängig von der Anzahl der		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			keine adjuvante Therapie, pN0				Progression Cox Regressionsanalyse kontrolliert für PSA-Wert, Tumorstadium, Tumorgrad, positive Schnittränder, Datum der Operation. Angabe des Relativen Risikos (RR)	LK		
Fergany 2000 [799]	retrospektive Kohorte	575	PCa mit Niedrigrisiko für LK-Befall: PSA ≤10, GS≤6, cT1/2 keine cT3/4-Patienten	PLND (n=372)	keine PLND (n=203)	durchschn. 38 M (3,2 J)	bRFS, MVA für Einflussfaktoren Alter, cT, Rasse, Familien-Anamnese, GS, PSA, PLND, R-Status auf bRFS	PLND keine PLND 4-J-bRFS 91% 97%* *p=0,16 PLND-Status ohne signifikanten Einfluss auf bRFS	retrospektives Design, MVA-Ergebnisse nicht dargestellt	2+
Heidenreich 2002 [421]	prospektive Kohorte	203	cT1/2, cT3 in 29%	extended PLND	standard PLND	durchschn. 10,5 M (0,9J)	Zahl entnommener LK, %Zahl LK+, OP-Zeit, Lokalisation von LK+, Blutverlust, Komplikationen	ePLND sPLND Zahl LK 28 11 p<0,01 LK+ 26,2% 12% p<0,03 OP-Zeit 179' 125' p<0,03 Blutverl. 650 ml 590 ml Kompl. 8,7% 9% 42% aller LK+ außerhalb des	keine MVA für Risikofaktoren des LK-Befalls	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Standard-Areals lokalisiert		
Joslyn, 2006 [347]	Kohorte n-studie retro-spektiv	1. n=9.179 2. n=7.463 von n=13.020 gesamt (missing data)	Pat. mit radikaler Prostatektomie 1988 – 1991; T1-2 („localized“) in 68% der Pat., T3-4* („regional by direct extension only“) in 21% der Pat. mögliche adjuvante Hormontherapie nicht erfasst *es wird nicht klar, ob damit cT- oder pT-Kategorien gemeint sind	Anzahl entnommener LK stratifiziert nach 0,1-3,4-6,7-9,>/=10 ;		mind. 10 Jahre	1.tumorspezifisches und b)Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl entnommener LK (n=9.179) Cox Regressionsanalyse, kontrolliert für Alter, Tumorstadium, Tumorgrad, Radiotherapie und Rasse (Hazard Ratio: kein entnommener LK = 1.0) 2. Abhängigkeit von LK+ in Bezug auf die der Zahl entnommener LK (n=7.463)	1. tumorspezifisches Überleben für LK+ und LK-Pat. signifikant besser bei Entnahme >/= 4 Lk (Hazard Ratio 0,77 ; KI 0,64-0,93) tumorspezifisches Überleben bei LK-Pat. statistisch signifikant besser bei >/= 10 entfernte LKs (Hazard Ratio 0,85 ;KI 0,72-0,99) kein stat. signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben 2. Bei LK+ signifikant mehr entfernte LK: 13 versus 9 LK bei LK-		2+
Masterson 2006 [800]	Fallserie / retrospe	4.611	cT1/2, cT3 in 3% und RPE, Alter	PLND, keine Vergleichsintervention		median 53 M (4,4J) in	Zahl der LK, Zahl der LK+, BRC, Einfluss	mediane LK-Zahl 9 LK+ in 175 Pat. (3,8%)	MVA intransparent dargestellt,	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
	ktive Kohorte		median 61, 15% neoadj. HT			Pat. ohne BRC	LK auf BRC	Zahl der entnommenen LK mit LK+ assoziiert (p<0,0005) 5-J-bRFS alle: 81% 10-J-bRFS alle: 75% Zahl entnommener LK nach Adjustierung für Rezidivfaktoren (PSA, cT, GS) nicht mit bRFS assoziiert LK+ nach Adjustierung mit bRFS assoziiert: HR für BCR LK+ vs LK-: 5,2 (p<0,0005)	retrospektives Design, keine Vergleichsinter vention	
Musch 2008 [576]	Fallserie	1.380	cT1/2, cT3 in 6,9%; RPE, Alter durchn. 65J	ePLND (n=434) oder lPLND (n=867), kein direkter Vergleich		-	Häufigkeit und Art der intra- und postoperativen PLND-Komplikationen, MVA für mögliche Einflussfaktoren	8 intraop. Komplikationen (0,6%): Verletzung N. obturatorius (n=2) und Ureter (n=6) 81 postop. Komplikationen (5,9%): Blutung A. obturatoria (n=1), Lymphozele (n=72), TVT (n=6), TVT+LE (n=2) signifikante Einflussfaktoren auf Lymphozelen-Entwicklung und Re-OP in MVA: ePLND: OR für Lymphozele ePLND vs lPLND: 2,73-3,28 (sign.) OR für Re-OP ePLND vs lPLND: 2,34-2,94 (sign.)	MVA adjustierte nicht für alle möglichen Einflussfaktoren gleichzeitig, daher verschiedene OR	3
Pagliarulo 2006 [801]	retrospektive Kohorte	274	pT3, Alter median 67 J, 51% R1/2, 84% adj. RT,	ePLND+ RPE, Bestimmung N-Status (Routine-Histo) und OLN-Status (okkulte Metastasen durch		Median 12,9 J	Zahl LK+ (N) und okkult positiver LK (OLN), MVA für Assoziation	LK+ 94/274 = 34% OLN- 156/274 = 57% OLN+ 24/274 = 9%	praktische Relevanz der Ergebnisse: ist Immunhisto routinemäßig	2(+)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			10-20% HT,	Immunhisto Cytokeratin und PSA-Antikörper)			OLN+ mit TTR und OS	10-J-RFS (100%-TTR): OLN-: 64%, OLN+: 39%, N+: 31% signifikante Einflussfaktoren auf TTR in MVA: GS, pT3a/b, OLN+ 10-J-OS OLN-: 80%, OLN+: 56%, OLN-: 69% signifikante Einflussfaktoren auf OS in MVA: GS, OLN+	möglich. Hat das Ergebnis eine praktische Konsequenz? retrospektives Design, uneinheitliche Therapie	
Stock, 1995 [794]	Kohorte n-studie, konsekut iv, retro-spektiv ?	n=99 mit LPNLD von 120 konseku tiven Patiente n, davon 87 ausgew ertet (12 wegen vorherg ehender HT ausgesc hlossen) 21 wegen Kontrain dikation	Pat. vor Radiotherapi e mit cT1b-cT2c 1990-1994, mittl. Alter 68J (49-82) PSA 1.6-190 ng7ml (med. 11,5) GS 2-9 (med.6), keine cT3/4-Patienten	Laparoskopische pelvine Lymphadenektomie jew. Re und links im Median 5 LK entfernt (0-20). Keine Vergleichsintervention		-	Multiple Regression für prognostische Parameter zur Vorhersage positiver LK: -PSA -Tumorstadium -Gleason Score - Samenblasenb iopsie	Pos. LK in 10% (9/99) Komplikationsrate 5% (4/99) Multivariate Analyse: Höchste prog. Signifikanz für pos.LK: Samenblasenbiopsie p<0,0001 Gleason Score: p=0.0006 PSA. 0.0005 Stadium: n.s. Gleason Score 5-6 und PSA >4-10: 8% pos. LK Gleason Score < 7 und PSA <4-10: 33% pos.LK Gleason Score > 7 und PSA > 20: 64% pos. LK	Schlussfolgeru ng der Autoren: lap. PNLD soll bei Patienten gemacht werden, low risk Pat. ausgenommen . Besonders betont wird die Notwendigkeit bei pos. Samnblasenbi opsie.	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		en oder Ablehne n der Massna hme nicht operiert						Keine pos. LK bei PSA 0-4 egal welcher Gl.Score und bei PSA 11-19 egal welcher GL. Score.		
Stone 1997 [422]	retrospe ktive Kohorte	189	cT1-3 prätherapeut isch	extended PLND (n=39)	modified PLND (n=150)	-	Rate LK+, Komplikationsr ate	LK+ extended: 23,1% LK+ modified: 7,3% (p=0,02) Komplikationsrate extended: 35,9% Komplikationsrate modified: 2%	Patienten ungleich auf die Gruppen verteilt, unklare Selektionskrite rien, hohes Bias-Risiko	2-
Touijer 2006 [795]	Kohorte n-studie retrospe ktiv	n=648 (>1% Risiko) von n=1.269 gesamt	cT1-cT3a, LND wenn nach Partin (Nomogram) Risiko für LK+ >1% 40 cT3 (6,2%)	Standard (n=471, offen ; laparoskopisch n=104) versus Limited (n=177, laparoskopisch) LND		-	Anteil LK+/Anzahl entnommener LK 1. in Abhängigkeit der Ausdehnung der Operation und 2.in Abhängigkeit der OP-Technik:	1. Odds für LK+ bei Standard 7,1x höher als bei Limited (KI 2,49-20,5) p<0,001 entnommene LK bei Limited med n=9 versus med. n=14 bei Standard (p<0,001) 2. OR 15,6 für LK+ zugunsten Standard auch bei Vergleich laparoskopisches Vorgehen (p< 0,001)		2+
Wecker-mann, 2006 [346]	Kohorte n-studie prospekt iv	n=474 (n=357 mit Follow-up, “25%	PSA < 10ng/ml Gl.Score < 6 (präoperativ niedrig-Risiko-	Sentinel-LND, radiomarkiert keine direkte Vergleichsintervention aber Vergleich mit		1.5 Jahre (median)	1. Anteil positiver LK bei präop </=cT2c 2. Lokalisation	1. Positive SLN in 7,4% (35 Pat)). - ein Prostatal. betroffen: 5,4% - 2 Pl betr. (n=159): 11,3% (nach korrekter histopatho-logischer Aufarbeitung: noch 3,2% (11/345) positiv, da andere vom T-Stadium hochgestuft)		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		lost)	Prostata-Carcinom) </= cT2c keine cT3/4-Patienten	Limited+Standard LK-Region nach Sentinel-Lokalisation			der Sentinel Lymphknoten 3. PSA-progressions-freies Überleben bei LK+ versus LK-	2. In 54,3% (19/35) Sentinel außerhalb der LK-Regionen der Standard LND 3.PSA-Anstieg bei LK+ signifikant häufiger p<0,001 Korrelation mit Tumorgrad		
Wecker-mann D. 2007 [349]	Kohorte n-studie, prospekt iv?	n= 1.055 konsekti v	46,5-79,1 J. (med. 66,1) mit bioptisch gesichertem und klinisch lokal begrenztam Prostatakarz inom 7/1998-3/2005 keine cT3/4-Patienten	1.Bei PSA <20ng/ml oder GS </=7 nur pelvine Sentinel Node Dissektion 2. bei PSA>20 oder GS >7 SND + eLND		-	Anteil positiver LK startifiziert nach low-intermediate und high risk unter Verwendung des pathologischen Tumorstadium s	Anteil pos. LK: Insgesamt n= 207 Low Risk : (0/51) 0% Inter. Risk: (6/86) 7% High Risk:(201/918) 21,9% Stat. signifikant Weitere Ergebnisse: 1% falsch negative SND (2/207) 42/205 pos. Sentinel und pos. Nicht-Sentinel LK 82/207 nur Mikrometastasen LK-Lokalisation Iliaca-interna: 23,7% (49) LK-Lokalisation Interna+andere Regionen (66)		2+

5.4.5 Andere interventionelle Verfahren

Recherchedatum: 14.10.2008

Suchstrategie: (("Ultrasound, High-Intensity Focused, Transrectal"[Mesh]) OR (HIFU[tiab] OR "high-intensity focused ultrasound" OR "high intensity focused ultrasound")) AND ((prostate OR prostatic) AND (*carcinoma OR tumor OR tumour OR cancer OR neoplas* OR malign*)) Limits: Publication Date from 2005/03/01 to 2008/10/14

5.4.5.1 Stellenwert der HIFU beim lokal fortgeschrittenen PCa

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	High intensity focused ultrasound (HIFU) and cryotherapy are not recommended for men with localised prostate cancer other than in the context of controlled clinical trials comparing their use with established interventions. HIFU and cryotherapy are not recommended for men with locally advanced prostate cancer other than in the context of controlled clinical trials comparing their use with established interventions.	-
EAU 2007 [66]	All other minimally invasive treatment options, such as HIFU, RITA, microwaves and electrosurgery, are still experimental or investigational. For all of these procedures, a longer Follow-up is mandatory to assess their true role in the management of CaP.	Grade C
Dutch Urological Association 2007 [67]	Treatments for which there is insufficient experience or data on long-term effects are not discussed here. These include high dose rate (HDR) brachytherapy, cryosurgery, and high intensity focused ultrasound (HIFU). The working group believes that these treatments should be given only in the context of a clinical trial with the appropriate informed consent.	-

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
NICE 2004 [817]	HTA Bericht	Literatursuche Februar 2008, 11 Fallserien ausgewählt und ausgewertet	HIFU	Krankheitsfreies Überleben zwischen 54% und 93% je nach Studie. Häufigste Nebenwirkungen: Harnwegsinfekte und Stress-Inkontinenz, selten recto-urethrale Fisteln, Häufigkeit von Impotenz unklar	Unterschiedlich langes Follow-up zwischen nicht spezifiziert bis 3 Jahre, Definition der Krankheitsfreiheit entweder/und anhand PSA und Biopsie	3	2-14

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Aus 2006 [360]	Systematischer Review	Literatursuche bis Februar 2005, 6 Fallserien ausgewählt und ausgewertet	HIFU, z.T. in Kombination mit TURP bei Patienten mit lokal begrenztem („localised“, T1/2) PCa	Bewertung: auf Grund schwacher Daten ist Wert dieser Methode sehr schwer einzuschätzen und kann nicht als Alternative zu radikaler Prostatektomie oder Radiatio angesehen werden	Unterschiedlich langes Follow-up der Studien, unterschiedliche Diagnosedefinitionen	3	11-14 18-19
Rebillard 2008 [424]	Systematischer Review	Literatursuche bis Juli 2007, 30 Artikel/Abstracts ausgewählt und ausgewertet	HIFU in Primärtherapie bei Patienten mit lokal begrenztem („localised“, T1/2) PCa	25 Publikationen zu Ablatherm, 5 Publikationen zu Sonablate Patienten überwiegend ca. 70J, zur Hälfte cT1 und cT2 N0M0, GS <7 überwiegend Kurzzeit-Outcomes: Rate negativer Biopsien, Zeit bis PSA-Nadir, bDFS negative Biopsie 51-96% (Ablatherm) bzw. 64-87% (Sonablate) PSA-Nadir meist nach 3-4 Monaten erreicht DFS unterschiedlicher Definitionen nicht vergleichbar actuarial 5-J-DFS 65-66%, 7-J-DFS 61% (Ablatherm) 5-J-bDFS 78% (Sonablate) Ablatherm-Tox: Inkontinenz, Stenosen, ED Sonablate-Tox: Stenosen, ED wiederholte HIFU erhöht Risiko für Tox	mehrere Publikationen berichten über gleiche Patienten verschiedene Definitionen von DFS unterschiedliche Biopsiezeiten kurze Follow-ups keine Vergleichsstudien, nur Fallserien v.a. monozentrisch kleine Patientenzahlen spezielles Patientenkollektiv: lokal begrenztes PCa, ca. 70 J, für etablierte Lokaltherapien nicht geeignet, eigentlich klassische WW-Patienten	3	Ablatherm: 5-22, 35-41 Poissonnier 2007, Blana 2007, Lee 2006, Mallick 2006, Gelet 2006, Zizzi 2006, Chaussy 2006, Gelet 2005, Poissonnier 2005, Thueroff 2005, Blana 2004, Thüroff 2003, Gelet 2001, Chaussy 2001, Chaussy 2000 (Mol Urol), Gelet 2000, Chaussy 2000 (J Endourol), Beerlage 1999, Blana 2006, Chaussy 2003, Thüroff 2000, Thüroff 2006 (Eur Urol), Thüroff 2006 (J Urol), Thüroff 2005, Chaussy 2005 Sonablate: 23-27

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

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Blana 2008 [818]	Fallserie/ Kohorte	163	cT1/2N0M0, PSA≤20, GS≤7, Alter durchschn. 66 J, ohne vorangegangene Therapie	HIFU (Ablatherm) allein 29% HIFU +TURP 71% keine Vergleichsintervention		durchs chn. 4,8J	5-J-bNED, 5-J-DFS, Rate negativer Biopsien nach Therapie, Tox	5-J-bNED 75% 5-J-DFS 66% negative Biopsie in 92,7% Grad 2 Inkontinenz 1,8% ED 44,7% keine signifikanten Outcome-Unterschiede bezüglich low bzw. intermediate risk 12% (n=20) mit Salvage-Therapie nach Primärbehandlung – keine PSA-Werte/klein. Angaben bezogen auf die Gesamtgruppe: 4.9% mit HT, 6,1% mit EBRT, 1,2% mit Salvage RPE	kein OS, keine Vergleichsintervention	2 bis 3
Blana 2008 [819]	Fallserie/ Kohorte	140	cT1/2NxM0, PSA<15, GS≤7, Alter durchschn. 69	HIFU (Ablatherm), keine Vergleichsintervention		durchs chn. 6,4 J	bNED, DFS, OS, CSS, Rate negativer	5-J-OS 90%, 8-J-OS 83% 5-J-CSS 100%, 8-J-CSS 98% 5-J-bNED 77%, 7-J-bNED 69%	keine Vergleichsintervention, eher	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			J, 16,4% mit HT				Biopsien nach Therapie	5-J-DFS 66%. 7-J-DFS 59% negative Biopsie in 86,4% DFS signifikant schlechter in intermediate risk-Gruppe, keine Unterschiede bzgl. übriger Outcomes Grad 2 Inkontinenz 0,7% ED 25,9%	Feasibility	
Blana 2006 [425]	Querschn ittsstudie	223	cT1-3N0M0, Alter durchschn. 68 J, 46% mit neoadj. HT (keine Angabe über Anteil T3)	zwei HIFU-Therapien nach pos. Biopsie (n=49)	eine HIFU-Therapie (n=174)	median 13 M	Toxizität	signifikant höhere Inkontinenz- und Impotenz-Rate nach 2maliger HIFU	Patientengru ppen ungleich	3
Lee 2006 [820]	Fallserie/r etropektiv e Kohorte	58	cT1/2, Alter durchschn. 70J, 29% mit neoadj. HT	HIFU (Ablatherm) keine Vergleichsintervention		durchs chn. 14 M (1,2J)	HIFU-Erfolg (d.h. neg. Biopsie oder PSA dreimal <1)	HIFU-Erfolg in 85% low risk, 77% intermediate risk, 47% high risk Patienten	keine klinisch sinnvollen Langzeit-Outcomes, keine Vergleichsint ervention, Bestandteil des Rebillard-Reviews (s.o.)	2 bis 3
Misrai 2008 [821]	Fallserie/r etrospekti ve	119	cT1/2N0, Alter durchschn 68 J	HIFU (Ablatherm) keine Vergleichsintervention		durchs chn. 3,9 J	bPFS, Rate negativer	5-J-bPFS 30% negative Biopsie in 35%	retrospektive Analyse	2 bis 3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
	Kohorte						Biopsien nach Therapie	kein signifikanter Unterschied zwischen low und intermediate risk		
Muto 2008 [822]	Fallserie/ retrospektive Kohorte	70	cT1/2 N0M0, Alter median 72 J, z.T. neoadj. HT	HIFU (Sonablate) fokal (bei unilobulärer Läsion, n=29)	HIFU (Sonablate) Gesamtprostata (bei bilobulärer Läsion, n=41)	median 34 M (2,8 J)	bDFS, Rate negativer Biopsien nach Therapie	2-J-bDFS low risk 85,9% intermediate risk 50,9% high risk 0% keine signifikanten Unterschiede bezüglich bDFS bei fokal vs whole HIFU	retrospektive Analyse, bias durch unterschiedliche Stadien in den beiden Therapiegruppen	2 bis 3
Poissonnier, 2007 [357]	Fallserie	227	T1 und T2 Präop PSA <15 ng/ml. Gleason score <7. Prostatavolumen< 40cc	HIFU keine Vergleichsintervention		27 Monate im Durchschnitt (12-121 Monate)	PSA Nadir. Komplikationen. Nebenwirkungen. Biopsiestatus. 5-Jahres-disease-free survival rate (DFSR)	DFSR 66%, Abhängigkeit von PSA bei Diagnose: <4 ng/ml: 90% DFSR 4-10 ng/ml: 57% DFSR 10,1-15 ng/ml: 61% DFSR häufigste Nebenwirkungen: Inkontinenz (13%), Uretherstenose (12,1%)		3
Sumitomo 2008 [823]	retrospektive Kohorte	530	cT1/2 (95%), cT3 (5%), Alter medan 68-69 J	HIFU (Sonablate) + neoadj. HT (n=270)	HIFU (Sonablate) ohne neoadj. HT (n=260)	median 21-22 M (1,8 J)	HIFU-Erfolg (bNED nach Phoenix + neg. Biopsie+ keine DM), DFS	3-J-DFS alle: 64,7% signifikante Einflussgrößen auf DFS (HIFU-Erfolg) in MVA: initiales PSA, cT, neoadj. HT	ungleich verteilte Risikogruppen, kurzes Follow-up, retrospective Analyse	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Uchida 2006 [824]	Fallserie/ retrospekt ive Kohorte	63	cT1/2N0M0, Alter median 71 J	HIFU (Sonablate), keine Vergleichsintervention		median 22 M (1,8 J)	bDFS, Rate negativer Biopsien nach Therapie	3-J-bDFS PSA <10: 82% PSA 10,01-20: 62% PSA>20: 20% PSA-Nadir <0,2: 100% PSA-Nadir 0,21-1: 74% PSA-Nadir >1: 21% negative Biopsie: 87%	retrospektive Analyse, kleine Patientenza hl, kurzes Follow-up, Bestandteil des Rebillard-Reviews (s.o.)	2 bis 3
Uchida 2006 [825]	Fallserie/ retrospekt ive Kohorte	181	cT1/2N0M0, Alter median 70 J	HIFU (Sonablate), keine Vergleichsintervention		median 18 M (1,5 J)	bDFS	1-J-bDFS 84%, 3-J-bDFS 80%, 5-J-bDFS 78% 3-J-bDFS PSA <10: 94% PSA 10,01-20: 75% PSA >20: 35%	retrospektive Analyse, kurzes Follow-up, Bestandteil des Rebillard-Reviews (s.o.)	2 bis 3

5.4.5.2 Stellenwert der Kryotherapie beim lokal fortgeschrittenen PCa

Recherchedatum: 09.09.2008

Suchstrategie: (cryotherapy OR cryosurgery OR cryoablat*) AND ((prostate OR prostatic) AND (*carcinoma OR tumor OR tumour OR cancer OR neoplas* OR malign*)) AND (("2006/12/01"[EDat] : "2008/09/11"[EDat])) AND [Modul Prostata local fortgeschritten]

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008	High intensity focused ultrasound (HIFU) and cryotherapy are not recommended for men with localised prostate cancer other than in the	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
[102]	context of controlled clinical trials comparing their use with established interventions7. HIFU and cryotherapy are not recommended for men with locally advanced prostate cancer other than in the context of controlled clinical trials comparing their use with established interventions.	
EAU 2007 [66]	• Patients with low-risk CaP (PSA < 10 ng/mL, < T2a, Gleason score < 6) or intermediate-risk CaP (PSA > 10 ng/mL or Gleason score > 7 or stage > 2b) represent potential candidates for CSAP • Prostate size should be < 40 mL at the time of therapy • Long-term results are lacking and 5-year biochemical PFS rates are inferior to those achieved by radical prostatectomy in low-risk patients. Patients must be informed accordingly CSAP has evolved from an investigational therapy to a possible alternative treatment method for CaP in patients unfit for surgery or in those with a life expectancy < 10 years.	Grade C
Dutch Urological Association 2007 [67]	Treatments for which there is insufficient experience or data on long-term effects are not discussed here. These include high dose rate (HDR) brachytherapy, cryosurgery, and high intensity focused ultrasound (HIFU). The working group believes that these treatments should be given only in the context of a clinical trial with the appropriate informed consent.	-

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
NICE 2005 [826]	HTA Bericht	Basierend auf systematischer Literatursuche vom September 2004, 7 Studien ausgewählt und ausgewertet: 1 nicht-randomisierte Vergleichsstudie, 6 Fallserien, HTA von 2003	Cryotherapie allein oder im Rahmen der nichtrandomisierten Studie gegenüber radikaler Prostatektomie	Krankheitsfreies Überleben zwischen 52% und 96% je nach Studie, Follow-up variiert stark. Hauptnebenwirkungen sind Inkontinenz und Impotenz. Bewertung: Kryotherapie ist nur eine von zahlreichen Optionen zur Therapie des PCa	Unterschiedliche Follow-up-Zeiträume, Definition von Krankheitsfreiheit biochemisch und/oder bioptisch	3	2-8
Shelley 2007	Systematischer	Literatursuche vom Dezember 2006, 9 Studien ausgewählt und	Cryotherapie allein oder im Rahmen der nichtrandomisierten	Krankheitsfreies Überleben zwischen 39% und 87%, Hauptnebenwirkungen sind Inkontinenz und Impotenz.	Ingesamt eher schlechte Qualität der Studien	3	Aus 2002, Bahn 2002, Cohen

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
[426]	Review	ausgewertet: 1 nicht-randomisierte Vergleichsstudie, 8 Fallserien	Studie gegenüber radikaler Prostatektomie bei lokal begrenzt und lokal fortgeschrittenen PCa-Patienten	Bewertung: Kryotherapie als potentielle Alternative zu anderen lokalen Interventionen, Datenlage aber eher schwach, RCTs wären nötig			1996, Cogan 1995, Donelly 2002, Gould 1999, Long 1998, Prepelica 2005, Wong 1997
Aus 2006 [360]	Systematischer Review	Systematischer Review Februar 2005, 7 Fallserien ausgewählt und ausgewertet	Cryotherapie mit Geräten der zweiten oder dritten Generation bei lokal begrenzt und lokal fortgeschrittenen PCa-Patienten	Krankheitsfreies Überleben zwischen 35% und 87% je nach Definition, häufigste Nebenwirkungen: Impotenz, Stressinkontinenz. Bewertung: auf Grund schwacher Daten ist Wert dieser Methode sehr schwer einzuschätzen und kann nicht als Alternative zu radikaler Prostatektomie oder Radiatio angesehen werden	Unterschiedliche Follow-up-Zeiträume, Definition von Krankheitsfreiheit biochemisch und/oder bioptisch und nach unterschiedlichen Klassifikationen	3	20-26

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Chin 2008 [427]	RCT	64	cT2b (33%), cT3 (67%), Alter median 70 J	Kryotherapie, ggf. repetitive + 6 M neoadj./ adj. HT	EBRT 66 Gy+ 6 M neoadj./ adj. HT	median 1,8 J	positive Biospsie, bDFS, DSS, OS	Kryo / EBRT pos. Biopsie 20% / 12% n.s. bDFS 28 M / 41 M p=0,0277 4-J-bDFS 13% / 47% p=0,0277 4-J-DSS 95% / 97% n.s. 4-J-OS 87% / 87% n.s.	signifikant bessere EBRT trotz Unterpowerung!	1(+)
Cohen 2008 [428]	Fallserie	204	cT1/2, cT3 (21%), 18% low risk, 39% interm. risk,	Kryotherapie, keine Vergleichsintervention		median 12,6 J	bDFS, negative Biopsie, MVA für	10-J-bDFS: low risk: 80,56% interm. risk: 74,16%	retrospektive Fallserie, keine Vergleichsinte	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			43% high risk				Einflussfa ktoren auf bDFS	high risk: 45,54% 10-J-Rate neg. Biopsie: 76,96 signifikanter Einflussfaktor auf bDFS lt. MVA: intiales PSA, PSA-Nadir, Alter cave: 23 Pat. ohne Biopsiedaten, Risikoklass. Nicht eindeutig Anzahl posttherapeut. Biopsien nicht angegeben Zeitpunkt nicht angegeben Pat. mit 2.oder 3. Behandlung nicht als Therapie-versager gewertet Art der Sekundärtherapie nicht angegeben	rvention,	
El Hayek 2008 [429]	Fallserie/r etrospecti ve Kohorte	44	cT1/2, cT3 (55%), 30% low risk (≤cT2, PSA ≤10, GS≤7), 55% high risk (>cT2, GS≥8, PSA>10), 15% RT-Rezidive	Kryotherapie, keine Vergleichsintervention		median 41 M (3,4 J)	bRFS	low risk / high risk / RT-Rez. 12-M-bRFS 92% / 61% / 86% 24-M-bRFS 86% / 47% / 71% 2-J-bRFS 80% / 43% / 71%	kleine Fallzahl, keine Signifikanztes ts, retrospektive Analyse, keine Vergleichsinte rvention	2- bis 3
Ellis 2007 [430]	Fallserie	60	cT1/2, keine cT3/4; Alter median 69J, 66,7% low risk, 23,3% moderate. risk, 10% high risk	Kryotherapie gefolgt von Vakuum-Erektionstraining, keine Vergleichsintervention		median 12 M (1 J)	bDFS, % positiver Biopsien, Potenz- und Inkontinen z-Raten	bDFS 80% „beim letzten Follow-up“ positive Biopsien nach Therapie 14/35 (40%) ED nach Therapie 100% ED nach 6 M 39% (mit o. ohne Hilfsmittel)	keine Vergleichs-Intervention, klinische Outcomes wenig aussagekräfti g, Pat.	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								ED nach 12 M 30% (mit o. ohne Hilfe) Inkontinenz nach 6 M 3,6%	Bestandteil von Ellis 2007 (69, s.u.), kurzes Follow-up	
Ellis 2007 [827]	Fallserie/r etrospecti ve Kohorte	416	cT1-3, 78,6% ≤cT2b, 21,4% >cT2b, Alter median 70 J, 39,5% low risk, 39,5% moderate risk, 21% high risk	Kryotherapie gefolgt von Vakuum-Erektionstraining, keine Vergleichsintervention		durchs chn. 20,4 M (1,7 J)	bDFS, % positiver Biopsien, Potenz- und Inkontinen z-Raten	4-J-bDFS alle 80% low risk 84% moderate risk 82% high risk 69% 1-J-ED 70%, 2-J-ED 51%, 3-J-ED 49% (mit oder ohne Hilfsmittel) Inkontinenz nach 6 M 4%	keine Vergleichs-Intervention, kurzes Follow-up	2- bis 3
Hubosky 2007 [431]	Fallserie/ retrospekt ive Kohorte	81	cT1/2, 2,4% cT3, Alter durchschn. 71,5 J, 31% low risk, 52% interm. risk, 52% high risk	Kryotherapie, keine Vergleichsintervention		median 11 M (0,9 J)	bDFS (ASTRO)	1-J-bDFS 94% keine signifikanten Unterschiede in verschiedenen Risikogruppen	kleine Fallzahl, sehr kurzes Follow-up, keine Vergleichs-Intervention	-2 bis 3

5.4.6 Adjuvante perkutane Strahlentherapie

Recherchedatum: 13.01.2009

Suchstrategie: wird ergänzt

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	Post-operative radiotherapy After radical prostatectomy, men with evidence of extracapsular spread have been offered postoperative radiotherapy in an attempt to prevent local recurrence. Radiotherapy may also be offered to men with biochemical failure and no evidence of metastatic spread (see Chapter 5). 3 Recommendation - Immediate post-operative radiotherapy after radical prostatectomy is not routinely recommended, even in men with margin-positive disease, other than in the context of a clinical trial.3 Qualifying statement: There are two randomised trials which have not shown any improvement in survival from immediate post operative radiotherapy. Clinical Evidence Evidence about adjuvant radiotherapy comes from two randomised trials (Bolla et al. 2005; Thompson, Jr. et al. 2006). There was no significant effect of adjuvant radiotherapy on overall or disease specific survival, although Follow-up in the Bolla trial is not yet long enough to establish survival outcomes. Biochemical failure and clinical failure were significantly less likely in men receiving adjuvant radiotherapy. Complications were significantly increased in those receiving adjuvant radiotherapy when compared to standard care.	n.a.
EAU 2007 [66]	Only one prospective randomized trial has assessed the role of immediate postoperative radiotherapy; EORTC study 22911 compared immediate postoperative radiotherapy (60 Gy) to radiotherapy delayed until local recurrence (70 Gy) in patients classified as pT3 pN0 after retropubic radical prostatectomy. Immediate postoperative radiotherapy proved to be well tolerated with a risk of grade 3-4 urinary toxicity of under 3.5% (47), without significant differences regarding the rate of incontinence and/or stricture of anastomosis (48). The study concludes that immediate postoperative radiotherapy after surgery significantly improves 5-year clinical or biological survival: 72.2% vs 51.8% ($p < 0.0001$) (49). However, it has not been demonstrated that immediate radiation therapy improves metastasis-free survival and CSS in this cohort of patients. Most suitable candidates for immediate radiation therapy may be those with multifocal positive surgical margins and a Gleason score > 7. For patients, classified as T1-2 N0 (or T3 N0 with selected prognostic factors), pT3 pN0 with a high risk of local failure after radical prostatectomy due to capsular rupture, positive margins and/or invasion of the seminal vesicles, who present with a PSA level of < 0.1 ng/mL 1 month after surgery, the following may be recommended: • Immediate radiotherapy upon recovery of urinary function; or • Clinical and biological monitoring followed by salvage radiotherapy, when the PSA exceeds 0.5 ng/mL (50); 1.0 ng/mL seems to be a breakpoint, above which the likelihood of local control is significantly reduced (51).	may be (schwach)
Dutch Urological Associati on 2007 [67]	Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for pT3 tumours Adjuvant radiotherapy is an option for patients with pT3 prostate cancer. There is evidence that adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy can delay biochemical progression in patients with pT3 prostate cancer. A2 Bolla 2005 It has been reported that outcomes following radical prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer are unfavourable, compared with outcomes in patients with lower-stage disease. If after radical prostatectomy the patient appears to have locally advanced disease, adjuvant radiotherapy is an option.	n.a.

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	In the EORTC study 22911, 1,005 patients with pT3 disease were randomised to postoperative radiotherapy (60 Gy) or no radiotherapy (Bolla et al 2005). Patients had at least one of the following three risk factors after radical prostatectomy: capsule invasion, positive resection margins, or seminal vesicle invasion. In an initial analysis, the researchers showed that postoperative RT resulted in an improvement in biochemical and clinical progression-free survival. The RT group had an increased risk of late adverse events, but severe toxicity was uncommon.	

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
Syst. Review	Ganswindt 2008 [443]	nicht extrahiert, da gleicher Inhalt wie Pasquier et al, 2008				
Syst. Review/ Metaanalyse	Morgan, 2008 [441]	3 RCTs mit n=1.743, Syst. Literaturrecherche in Medline (1966-Feb. 2008), Embase (1980-2008), Cochrane Library (2007)	Adjuvante RT sofort nach RP vs. Active surveillance (salvage Therapie als Reserve) primäres Outcome: 1) 5J biochemisches krankheitsfreies Überleben 2) Metastasenfreies Überleben 3)biochemische krankheitsfreies Überleben Weitere erhobene Outcomes: PCa-spezifisches Überleben Metastasenfreies Überleben Klinisch progressionsfreies Überleben Zeit bis Systemtherapie	1. Gesamtüberleben (gemessen nach: 1) 5J, 2)10J. 3) 4,5J): kein signifikanter Unterschied <u>Metaanalyse</u>: HR=0,91 [95% CI 0,67-1,22]; p=0,52; zu diesem Zeitpunkt insg. nur 89 Todesfälle (event rate= 8,9%) 2. PCa-spezifisches Überleben <u>Daten nur aus EORTC-Trial verfügbar:</u> 8 Todesfälle von n=508 nach 5-Jahres Follow-up in adj. RT-Gruppe 15 Todesfälle von n=503 nach 5-Jahre Follow-up in Kontrollgruppe 3. Metastasenfreies Überleben kein statistisch signifikanter Unterschied <u>Metaanalyse:</u> HR=0,75; [95% CI 0,55-1,02]; p=0,06 4. bPFS längeres bPFS in allen drei Studien <u>Metaanalyse:</u> HR=0,47 [95% CI 0,40-0,56]; p<0,0001, 53% Abnahme der biochemischen Progression mit adj. RT 5. klinisch progressionsfreies Überleben signifikant größer mit adj. RT <u>EORTC Trial:</u> HR=0,61, [98% CI 0,43-0,87]; p<0,0001 <u>SWOG Trial:</u> HR=0,62, [95% CI 0,46-0,82]; p=0,001 6. Zeit bis Systemtherapie durch Androgendeprivation	1+	1) Bolla M. et al., 2005, EORTC Trial 22911 2) Thompson IM et al., 2006, SWOG Trial 3) Wiegel T. et al., 2007, German Cancer Society Trial

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
			(Androgendeprivation) Gesamtüberleben Akut- und Spättox.	SWOG Trial: Nach 5 Jahre Follow-up signifikante Reduktion in adj. RT Gruppe vs. Kontrolle (10% vs. 21%; HR=0,45; [95% CI 0,29-0,68[; p<0,001) Akut- und Spättoxizität EORTC: n=46 Grad 3 Akuttox.; n=2 Grad 4 Akuttox., n=14 Abbruch der RT von insg. n=457 5 Jahre Follow-up: 64,9% vs. 54,3% mit Akuttox., p=0,005 SWOG: 23,8% vs 11,9% Komplikationen (RR=2;[95% CI 1,3-3,1]; p=0,002) German Cancer Society Trial: nur Daten aus Gruppe mit adj. RT		
Syst. Review	Pasquier, 2008 [442]	3 RCTs mit n=1.743 Systematische Literaturrecherche in PubMed, CancerLit, Medline (1990-2008)	a)adjuvante RT b)salvage RT c) a) + Androgen-deprivation d) b) + Androgen-deprivation Wirksamkeit, prognostische Faktoren undToxizität	1. EORTC 2291 (multizentrische Studie): Einschluss: pN0M0 und >=1 path. Risikofaktor (Kapselüberschreitung, pos. Schnittrand, Samenblase befallen) 10,7% mit PSA >0,2mg/ml postoperativ n=968 Unmittelbare postoperative konventionelle RT mit 60Gy (appl. innerhalb 6 Wo) Versus ‚Wait and see' Follow up: 5 Jahre Primärer Endpunkt: biochemisch rezidivfreies Überleben (zunächst klinsich progressionsfreies Überleben, im Nachhinein geändert) Ergebnisse: Biochemisch progressionsfreies Überleben: 74% vs. 52% (p<0,0001) Lokales/regionales Rezidiv: 5.4% vs. 15.4% (p<0,0001) Klinisch progressionsfreies Überleben: 85% vs. 75% (0,004). Metastasenfreies Überleben: 94% vs. 94% n.s. Gesamtüberleben: 92% vs 93% n.s. 2. SWOG: Einschluss: pT3N0M0 und >=1 path. Risikofaktor (Kapselüberschreitung, pos. Schnittrand, Samenblase befallen)	1+	1) Bolla M. et al., 2005, EORTC Trial 22911 2) Thompson IM et al., 2006, SWOG Trial 3) Wiegel T. et al., 2007, German Cancer Society Trial Analysen prädiktive Faktoren: EORTC-Trial Colette et al,

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
				33% mit PSA ≥ 0,2ng/ml postoperativ n=425 postoperative konventionelle Radiotherapie mit 60-64Gy innerhalb spätestens 16 Wochen nach RPE versus ‚wait and see' Follow up: 10,6 Jahre Primärere Endpunkt: metastasenfreies Überleben Ergebnisse: Biochemisch progressionsfreies Überleben: 65% vs 36% , p<0,001 Klinisch progressionsfreies Überleben: 61% vs. 47%, p=0,001 Metastasenfreie Überlebenszeit n.s. p=0,06 Gesamtüberlebenszeit : n.s. 3.German Trial: Einschluss: pT3R0 oder R1, PSA<0,1ng/ml n=385 72 im Nachgang ausgeschlossen wegen PSA nicht unter Nachweisgrenze! Unmittelbare postoperative §D-geplante Radiotherapie mit 60-64Gy innerhalb 6-12 Wo versus ‚wait and see' Follow up: 4,5 Jahre Primärer Endpunkt: Biochemisches rezidivfreies Überleben Ergebnisse: Biochemisch progressionsfreies Überleben für PSA<0,1ng/ml: 72% vs. 54%, p<0,001 Klinisch progressionsfreies Überleben: n.s. Metastasenfreies Überleben: n.s. Gesamtüberleben: n.s. Post hoc Analyse von Prädiktiven Faktoren für Therapieansprechen: Wer profitiert von adj. RT? 1) EORTC-Trial (an n= 552 hist. Schnitten=57%): Stratifizierung nach: extrakapsuläres Tumorwachstum, Samenblaseninfoltration und negativen oder positiven Schnitträndern stärkster Benefit bei positiven Schnitträndern HR 0.38 p<0,0001, Gruppe		2005 van der Kwast T.H et al, 2007 SWOG-Trial: Swanson G.P. et al, 2007

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
				mit pT2+pos. Schnittrang profitiert am meisten. 2) SWOG-Trial: PSA-Level <0,2ng/ml, 0.2-5ng/gl >5ng/ml n.s. – d.h. kein prädiktiver Faktor Toxizitätsanalysen: Schlussfolgerung der Autoren: Die sofortige RT nach RP verbessert das biochemische und klinische progressionsfreie Überleben, aber nicht das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die pathologische Begutachtung der chirurgischen Schnittränder ist von Bedeutung für die Indikation zur Therapie. Es konnte keine schwere Toxizität beobachtet werden. Adjuvante RT nach RP sollte Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko empfohlen werden. Salvage RT wurde nur retrospektiv beobachtet und ist effektiv beim biochemischen Rezidiv. Der Nutzen von zusätzlicher Androgendeprivationstherapie muss in weiteren Studien untersucht werden.		

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bolla, 2005 [435]	RCT, siehe Systematische Reviews Morgan und Pasquier									
Johnstone, 2007 [828]	Retro-spektive Kohor-tenstu-die Datenaus-wertung SEER	n=1.921	n=1409 mit RP n=512 RP + RT n=1.921 LK-pos. PCa -keine Metastasen	RP + RT (60-64Gy)	RP	10 Jahre	-10-Jahres-Überleben -relative 10-Jahres-überleben srate (im	10-Jahresüberleben - LK-pos. PCa vs. LK-neg. PCa (46,7% s.e.+1,1% vs. 73,9% s.e. +0,3%) p<0,001 relative 10-Jahresüberlebensrate	-Zeitraum zwischen RP und RT unbekannt (adj. und salvage nicht definiert) -keine	2-3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
	(Surveillance Epidemio-logy and endresults)						Vergleich zur Gesamt-population)	- LK-pos. PCa vs. LK-neg. PCa (72,7% s.e.+0,5% vs. 100% s.e.+0,5%) p<0,001 10-Jahresüberleben - LK-pos. PCa: RP vs. RP+RT (46% s.e.+1,3% vs. 48,8% s.e.+2,2%) p=0,270 relative 10-Jahresüberlebensrate - LK-pos. PCa: RP vs. RP+RT (72,3% s.e.+2,1% vs. 73,8 s.e.+3,3%) p=0,270 Schlussfolgerung der Autoren: Kein relativer Überlebensvorteil durch RT nach RP für Pat. mit LK-pos. PCa.	Einzelheiten (z.B. Dosis, Anzahll) zur RT in SEER Datenbank angegeben -Todesursache nicht bekannt (nicht prostata-spezifisch) - Hormontherapie nicht extra kodiert in SEER Daten-bank: es wird davon aus-gegangen, dass Pat. mit HT gleichmäßig auf die Gruppen verteilt sind	
Leibovich, 2000 [440]	Fall-Kontroll-Studie	n=152 (n=76 Kontrolle)	-lokal begrenztes PCa -ein positiver Schnittrand -T2N0 PCa -keine präOP Therapie	Datenaus-wertung von Pat. mit RT innerhalb von 3 Monaten nach RP	Kontroll-gruppe ohne adj. RT	Median Follow-up 2,2 Jahre (0,4-9,1)	BF (PSA > 0,2ng/ml) CF Metastasen LP Gesamt-überleben	geschätztes 5-Jahres BF und CF 88%+-5% vs. 59%+-11%; p=0,005 geschätztes 5 Jahres BF und CF abh. Von Schnittrandlokalisation Basis: 95%+-15% vs. 65%+-13%; p=0,02 Apex: 95%+-5% vs. 64%+-15%; p=0,07 Lokale Progression und/oder Metastasen mit adj. RT: keine ohne adj. RT: 16% der Pat. p=0,015 5 Jahre Gesamtüberleben	Patientenauswahl transparent dargestellt Beobachtete Effekte evtl. mit Bias aufgrund nicht gemessener Faktoren	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								97,1% vs. 92,5% p=0,5 Schlussfolgerung der Autoren: Pat. mit local begrenztem PCa und nur einem positiven Schnittrand scheinen mit adj. RT eine geringere Rate an biochemical relapse innerhalb von 5 J. zu haben. Weitere Studien sind notwendig.		
Moinpour, 2007 [829]	RCT (SWOG intergroup trial)	n=217	-Samenblasen-befall, positiver Schnittrand oder Kapselüber-schreitung -keine Metastasen	Lebensqu a-lität bei RP+adj. RT	Lebensqu a-lität bei RP+obser -vation	5 Jahre	-Darm-funktion -Blasen-entleerung -erektile Dysfunk-tion Physische s und emotiona-les Befinden	Darmfunktion -signifikant mehr Darmbeschwerden bei adj. RT Blasenentleerung -mit adj. RT signifikant häufigere Blasenentleerung (p=0,0002) Erektile Dysfunktion -baseline levels hoch für beide Gruppen, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,16) -signifikante Abnahme von ED in Abh. Von der Zeit (p=0,02) Physisches und emotionales Befinden -signifikante Verschlechterung in beiden Gruppen im Laufe der Zeit (p=0,0006 und 0,0001) -bei adj. RT häufigeres symptomabh. Unwohlsein im zeitlichen Verlauf (p=0,02) -in beiden Gruppen nahm das physische und emotionale Wohlbefinden im Laufe der Zeit ab (p=0,03)	Completed Follow-up: 67%	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Schlussfolgerung der Autoren: Adjuvante RT führte zu häufigerer Blasenentleerung und Darmstörungen. Die Darmstörungen nahmen im Zeitraum von 5 Jahren ab. Adj RT hatte keinen Einflluss auf die ED.		
Swanson, 2008 [433]	RCT (Teilaus-wertung)	n=431	High risk patients (Samenblasen-befall und/oder Kapselüber-schreitung und/oder positive Schnittränder) -LK-neg. PCa • n=139: Samenblasen -befall • n=348. • postOP PSA ≤0,4ng7ml • n=94: • Kapselüber-schreitung/ pos. Schnittränder	RP + RT Bei Pat. mit vs. ohne Samen-blasenbef all	RP und Beobach-tung Bei Pat. mit vs. ohne Samen-blasenbef all	12 Jahre	Metastase nfreies Überleben Gesamt-überleben bPFS HFS RFS Stratifiziert nach Samenbla senbefall ja/nein	5- und 10- Jahre metastasenfreies Über-leben ohne vs. mit Samenblasenbefall: 88% und 70% vs. 74% und 56% p 0.005 5- und 10- Jahre Gesamtüberleben: 92% und 74% vs. 86% und 61% p=0.02 5- und 10- Jahre bPFS: 56% und33% vs. 49% und 22% p=0.04 Pat. mit Samenblasenbefall und adj. RT bPFS: signifikant besser (HR 0,43, [95% CI 0,26-0,71], p=0,001) HFS: signifikant besser (HR 0,60, [95% CI 0,38-0,93], p=0,02) RFS: signifikant besser (HR 0,36, [95% CI 0,36-0,87], p=0,009) Pat. ohne Samenblasenbefall und adj. RT Gesamtüberleben (HR 0,65, [95% CI 0,40-1,05], p=0,08), nicht signifikant Metastasenfreies Überleben (HR 0,66, [95% CI 0,41-1,06], p=0,09) n. s. Schlussfolgerung der Autoren: Der Befall der Samenblase ist ein	Fragestellung zum Einfluss des Samenblasen-befalls	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								negativer prognostischer Faktor (signifikant schlechtere Gesamtüberlebensrate, bPFS, RFS; p<0,05). Adjuvante RT scheint eine effektive Therapie bei Pat. mit Samenblasenbefall zu sein. High risk patients profitieren von adj. RT (weniger BF, LF und Metastasen).		
Thompson, 2009 [434]	RCT	Siehe Thompson 2006	Siehe Thompson 2006	RP+adj. RT	RP+obser-vation	Med. Follow up: 12,6 J	Metastasenfreies Überleben Gesamt-überleben	1. metastasenfreies Überleben: Jetzt signifikanter Unterschied: HR 0,71 [95%CI 0,54-0,94] p=0,016 n=37 mit Metastasen in Kontrollgruppe n=20 mit Metastasen in Interventionsgruppe 12,2, Pat. Müssen behandelt werden, um einen Fall einer Metastasierung (in12,6J.) zu verhindern 2. Gesamtüberleben Jetzt signifikanter Untersschied: HR 0,72 [95%CI 0,55-0,96] p=0.023 n=110 verstorben in der Kontrollgruppe n=88 in der Interventionsgruppe 9,1 Patienten müssen behandelt werden, um einen Todesfall (in 12.6J) zu verhindern		1+
Thompson, 2006 [438]	RCT	n=425 (n=214 mit RP+RT) (n=211 mit RP+observation)	pT3N0M0 PCa präOP Hormontherapie: -adj. RT-Gruppe: n=19 -Observation-	RP+adj. RT	RP+obser-vation	Mittleres Follow up 10,6J.	Primär: Metastasenfreies Überleben Sekundär: PSA Relapse RFS	Metastasenfreies Überleben -kein signifikanter Unterschied: HR 0,75, [95% CI 0,55 bis 1,02], p=0,06 PSA Relapse Daten für n=376 10,3J. mit RT vs. 3,1J. mit observation		1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Gruppe: n=17				Gesamt-überleben Nebenwir-kungen	HR 0,43 [95% CI 0,31-0,58], p<0,01 RFS 13,8J. mit RT vs. 9,9J. mit observation HR 0,62 [95% CI 0,46-0,82], p=0,001 Gesamtüberleben -kein signifikanter Unterschied RT.: n=71 Todesfälle; mittleres Überleben 14,7J. Observation: n=83 Todesfälle, mittleres Ü. 13,8J.; p=0,86 Nebenwirkungen -mehr NW bei RT (23,8% vs. 11.9%) (Rektale Komplikationen, Strikturen, Inkontinenz) Schlussfolgerung der Autoren: Adjuvante RT nach RP bei lokal fortgeschrittenem PCa reduziert signifikant das Risiko von PSA Relapse und verlängert das RFS. Metastasenfreies Ü. und Gesamtüberleben verbesserten sich nicht signifikant		
Van der Kwast, 2007 [436]	Retrospekt ive Aus-wertung einer Subpopula tion des RCT v.	n=522 (histologi sche Präparate) = 57% der Gesamtp opulation	Siehe Beschreibung RCT von Bolla in syst. Reviews v. Morgan und Pasquier	n=272	n=280	5 J	1. zentrales Review der histologisc hen Schnitte durch T. Van der	0. Vergleich der Patientencharakteristika - zentrales Review/kein zentrales Review: im zentralen Review statistisch signifikant weniger positive Schnittränder und Samenblaseninfiltration (p=0,0025	Ergänzung MN: detaillierte Auswertung der Diskrepanzen zwischen lokalem und zentralem Befund in: van der Kwast T et	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
	2006						Kwast 2. Stratifizier ung des bPFS nach -Samen-blasen-infiltration - positiver Schnittran d ja/nein Kapselübe rschreiten des Wachstum ja/nein	und p=0,029) 1. zentrales Review zeigt signifikante Effekte, die aufgrund der Befundung lokaler Pathologen nicht zu zeigen waren! Siehe Bemerkungen 2. Stratifizierung bPFS -nur mit positiven Schnitträndern statistisch signifikanter Benefit, dann stärkster Benefit - Samenblaseninfiltration: nur statistisch signifikanter Benefit ohne Samenblaseninfiltration! - Kapselüberschreitendes Wachstum: Pat. ohne kapselüberschreitendes Wachstum profitieren stärker als mit kapselüberschreitendem Wachstum, beides jedoch statistisch signifikant Subgruppe PSA<2ng/ml postop nur ohne kapselüberschreitendes Wachstum signifikant	al, 2006, Virchows Arch : Übereinstimmu ng Samenblasenin filtration: 94% (kappa = 0.83) Kapselüberschr eitendes Wachstum: 57,5% (kappa 0,33) Status des Schnittrands: 69,4% (kappa 0,45)	
Wiegel, 2007 [830]	RCT (ARO 96-02/ AUO AP 09/05)	n=385 randomisi erte Patienten davon n=307 randomisi erte Patienten mit PSA im Nullbereic h (<0,1ng/n l)	Pat <76J pT3-4 pN0 mit positiven oder negativen Schnitträndern Kein positiver PSA_Wert (untdetectable PSA)	RT nach RPE	‚Wait and See' nach RPE	4,48 J	1. bPFS 2. Stratifi-zierung nach prädiktive n Faktoren (ungeplant)	1. bPFS a.nur Pat. mit nicht nachweisbarem PSA: Interventionsgruppe: 72% (95%CI 65-81%) Kontrollgruppe: 54% (95%CI 45-63%) p=0,0015 b. alle randomisierten Patienten: Interventionsgruppe: 44% (95%CI 37-53%) Kontrollgruppe: 55% (95%CI 48-63%) p=0,056 2. Stratifizierung nach prädiktiven	valide Daten nur für bPFS	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		separat betrachtet, Pat. mit pers. PSA wurden als progrdient gewertet						Faktoren für Therapieansprechen (nicht geplante Subgruppenanalyse positive Schnittränder: p=0,00018 Tumorstadium 3a/b p=0,00039 präOP PSA>10ng/ml p=0,0018 Gleason Score ≤ 6 p=0,0019 Gleason Score > 6 p=0,029 3. Multivariate Analyse unabhängiger Faktoren für bPFS PSA >10ng/ml p=0,026 postoperative Strahlentherapie p=0,0042 T-Stadium 3a/b vs. T3c p=0,000083 4. Toxizität (nach RTOG/EORTC): >Grad 1 alle: 21,9% Interventionsgruppe 3,7% Kontrollgruppe (p<0,0001) 1x Grad 3 (Blase) in der Interventionsgrupppe Grad 2 GU. 2% Interventionsgruppe 0 Kontrollgruppe Grad 2 GI: 1,4% Interventionsgruppe 0% Kontrollgruppe		

5.5 Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

Recherchedatum: 19.01.209

Suchstrategie: Search ((prostate[tiab] OR prostatic[tiab]) AND (*carcinoma[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR cancer[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab])) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) AND humans[mh]) AND ("nodal disease"[tiab] OR "nodal involvement"[tiab] OR "node positive"[tiab] OR "node-positive"[tiab] OR "N+"[tiab] OR "N1"[tiab] OR "N2"[tiab] OR "N3"[tiab] OR "lymph node spread"[tiab] OR "lymph node metastasis"[tiab] OR "node involvement"[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR intervention[tiab] AND (("2000/01/01"[PDat] : "2009/02/06"[PDat]))) Limits**:** Publication Date from 2000/01/01 to 2009/02/06

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	Lymph node involvement Men with locally advanced prostate cancer have a high-risk of pelvic lymph node spread. Improvements in radiological imaging may lead to better identification of spread to pelvic lymph nodes. Pathological lymph node staging may be used when deciding on the treatment of selected high-risk men. However it is not clear whether those with proven lymph node metastases benefit from radiotherapy to the pelvis and prostate or whether they should be treated with hormonal therapy alone. Studies have shown improved survival in men treated with hormonal therapy and radiotherapy compared to historical series treated with hormonal therapy alone, but the improvement may be due to improved staging and case selection. Recommendation Clinical oncologists should consider pelvic radiotherapy in men with locally advanced prostate cancer who have a > 15% risk of pelvic lymph node involvement2 who are to receive neoadjuvant hormonal therapy and radical radiotherapy. Qualifying statement: This recommendation is based on evidence from one large, randomised trial. Clinical Evidence The evidence comprises one large randomised trial (Lawton et al. 2005). This trial shows acceptable toxicity and a benefit in biochemical control, which might translate into a more clinically meaningful benefit with longer Follow-up.	n.a.
EAU 2007 [66]	8.6 Radical Prostatectomy: Stage T3 CaP Surgical treatment of clinical stage T3 CaP is traditionally discouraged (44), mainly because patients have an increased risk of positive surgical margins and lymph node metastases and/or distant relapse (45,46). Combination treatment with hormonal and radiation therapy is gaining popularity, although it has not been demonstrated that this approach is superior to surgical treatment. A randomized study on radiotherapy with hormones vs radiotherapy alone showed a clear advantage for	n.a.

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	combination treatment, but did not show its superiority over radical prostatectomy (47). Another problem is 'contamination' by the additional use of either adjuvant radiotherapy or immediate or delayed hormonal treatment in most of the series reporting the treatment of clinical T3 CaP. 9.7 Definite Radiotherapie: Locally advanced CaP: T3-4 N0, M0, T1-4 N1 M0 The incidence of locally advanced CaP declined as a result of individual or mass screening. Pelvic lymph node irradiation is optional for N0 patients, due to the likelihood of infraclinical disease and N1 patients (inter-iliac nodes). However, the results of radiotherapy alone are very poor (52). Because of the hormonal dependence of CaP (53), ADT has therefore been combined with external irradiation with the aims of: • Reducing the risk of distant metastases by potentially sterilizing micrometastases already present at the moment of diagnosis • Decreasing the risk of non-sterilization and/or local recurrence as a source of secondary metastases (54) through the effect of radiation-induced apoptosis (55,56). Numerous randomized trials have assessed the value of this combination. 9.7.1 Neoadjuvant hormonal therapy The RTOG study 86-10 included 471 patients with stage T2-4N0-X M0. Androgen deprivation therapy was administered 2 months before irradiation and during irradiation, or in the case of relapse in the control arm. Thirty-two per cent of patients were diagnosed as T2, 70% as T3-4 and 91% as N0. The hormone treatment consisted of oral eulexine, 250 mg 3 times daily, and goserelin acetate (Zoladex), 3.6 mg every 4 weeks by subcutaneous injection. The pelvic target volume received 45 Gy and the prostatic target volume received 20- 25 Gy. At 8 years, ADT was associated with an improvement in local control (42% vs 30%, p=0.016), diseasefree survival (33% vs 21%, p=0.004) and biochemical disease-free survival (PSA < 1.5 ng/mL, 24% vs 10% (p < 0.0001)). In patients with Gleason score 2-6, there was a significant improvement in survival of 70% vs 52% (p=0.015) (57). 9.7.3 Adjuvant hormonal therapy The RTOG study 85-31 recruited 977 patients diagnosed with T3-4 N0-1 M0, or pT3 after radical prostatectomy. Androgen deprivation therapy was begun in the last week of irradiation and continued up to relapse (Group I) or was started at recurrence (Group II). A total of 15% of patients in Group I and 29% in Group II had undergone radical prostatectomy, while 14 % of patients in Group I and 26% in Group II were pN1. Goserelin acetate, 3.6 mg subcutaneous, was administered every 4 weeks. The pelvis received 45 Gy and the prostatic bed received 20-25 Gy. Patients diagnosed with stage pT3 received 60-65 Gy. With a median followup time of 7.3 years, a statistical significance was reached for 5-year and 10-year OS in favour of the adjuvant hormonal therapy arm, with 76 vs 71% and 53 vs 38%, respectively (59). In this study, 95 of the 173 pN1 patients who received pelvic radiotherapy with immediate hormonal therapy had a significantly better survival rate without biochemical relapse at 5 years (PSA < 1.5 ng/mL) than those in the arm with delayed hormonal therapy (p=0.0001) (60). SUMMARY OF DEFINITIVE RADIATION THERAPY In locally advanced CaP, OS is improved by concomitant and adjuvant hormonal therapy (with a total duration of 2-3 years) with external irradiation (level of evidence: 1). For a subset of patients, T2c-T3 N0-x with Gleason score 2-6, short-term ADT before, and during, radiotherapy may favourably influence OS (level of evidence: 1b).	
Dutch Urological Association	keine spezifischen Statements/Empfehlungen zur Behandlung des lymphknotenpositiven Protatakarzinoms identifiziert	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
2007 [67]		

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
Systematischer Review	Swanson, 2006 [444]	Syst. Literaturrecherche in Medline lt Autor Studien zur Behandlung des LK+ Prostatakarzinoms (keine Angabe darüber ob durch Bildgebung oder histologisch gesichert) kaum RCTs verfügbar, einige Fall-Kontrollstudien, v.a. retrospektive Fallserien, Studien methodisch nicht gekennzeichnet	1) RP allein 2) RP +Androgenablation 3) RP und Radiotherapie 4)Androgenablation allein 5) RT allein 6)RT und Androgenablation 7)Chemotherapie 8)kombinierte Therapieformen Bei Patienten mit LK-positivem Prostatkarzinom, T-Stadien Verteilung nicht angegeben, M0	Grundsätzliches Problem der Studien: häufig : bei operierten Patienten weniger LK-Befall im Vergleich zu den anderen Behandlungsstrategien 1.operative Therapie allein: (12 Studien 1973-2003 publiziert (1.-12.); n=11-135; med. Follow up 18,3-120 Monate) 10 Jahres-Überleben (Angaben aus 4 Studien): 20%-71% 10 Jahres- Krankheitsfreies Überleben (Angaben aus 6 Studien): 0-24% Rationale für RP wird in Studien z.T. in Frage gestellt. 2. operative Therapie und Androgenablation: (8 Studien, 1990-2004 publiziert , (5., 8., 13.-18.); n=21-243; med. Follow up 72-120 Monate) 10 Jahres–Überleben (Angaben aus 5 Studien): 34%-91% 10 Jahres-krankheitsfreies Überleben (Angaben aus 6 Studien): 36%-76% Vergleichsstudien zeigen überwiegend Vorteil der kombinierten Therapie gegenüber RP oder Androgenablation allein, dabei fehlt oft eine Risikoadjustierung der Patientenkollektive (z.B. im Hinblick auf Anzahl befallener LK). 3. operative Therapie nd Bestrahlung (3 Studien, 1992-1998 publiziert (45.-47.), n=24-43; med. Follow up 48-86 Mo) 45. zeigt bei 1 bef. LK bei 11 Pat. ein progressionsfreies Überleben bei 18% und bei 13 Pat. mit mehr als 1 bef. LK einen Progress bei allen Pat. 46. zeigte nach 5 J ein krankheitsfreies Überleben von 69%, fast alle der 36 Pat. hatten nur mikroskopischen LK-Befall 47. 10J. krankheitsfreies Überleben bei 1 LK<5mm positiv: 37%, bei 1Lk > 5mm pos. 25%, bei > 1Lk positiv 10%. 4. Androgenablation allein (9 Studien, 1985-2004 publiziert (13., 14., 17., 19.-24.), n=30-83; med. Follow up 34 Monate bis 9,4 Jahre) 10 Jahres-Überleben (Angaben aus 4 Studien): 17-46% 10 Jahres-krankheitsfreies Überleben (Angaben aus 5 Studien): 15-45% RCT aus 2004 zeigt keinen signifikante Unterschied zwischen sofortiger Androgenablation und Androgenablation bei klinischer Progression im 5 Jahres-Überleben (20.), war aber unterpowert Eine Studie (13.) zeigte eine hohe lokale Progressionsrate bei alleiniger Androgenablation (69%, bei 33% war eine transurethrale RP erforderlich) – dies spricht für definitive Behandlung der Prostata. 4. Radiotherapie allein	1-3	1. Kramer et al. 1981 2.Catalona et al., 1988 3. Messing et al., 2003 4. Golimbu et al., 1987 5. DeKernion et al., 1990 6. Steinberg et al., 1990 7. Schmidt et al., 1996 8. Zincke et al., 1992 9. Hull et al., 2002 10.Flocks, 1973 11.Pound et al., 1997 12. Han et al., 2001 13. Frohmuller et al., 1995 14 Schmeller and Lubos, 1997 15. Messing et al., 2003 16. Da Pozzo et al., 2003 17. Grimm et al., 2002 18. Zwergel et al., 2004 19. Aus et al., 2003 20. Schroeder 2004 21. Kramolowsky, 1988

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
						31. Hanks et al., 1998 32. Bagshaw, 1984 33. deVere White et al., 1983 34. Puthawala et al.,2001 35. Lee et Sause, 1994 36. Granfors et al., 1998 37. Zagars et al., 2001 38. Buskirk et al., 2001 39. Granfors et al., 1998 40. Robnett et al., 2002 41. Steinberg et al., 1990 42. Paulson et al., 1982 43. Davidson et al., 1995 44. Roach et al, 2003 45. Anscher et al, 1992 46. Lange et al, 1998 47. Schidt et al, 1997

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Aus, 2003[450] (im Review von Swanson geführt)	populationsbasierte Kohortenstudie/Fallserie	n=181	alle Patienten mit Prostatakarzinom N1M0 (histologisch verifizierte LK Metastasen) von 1/1987-10/2000 der Süd-Ostregion Schwedens (Registerdaten) med. Alter 65J	keine Prüfung von interventionen sondern Analyse von Faktoren, die das Überleben beeinflussen		62 Mo im Mittel	OS DSS multifaktorielle Analyse für T-Stadium Alter PSA Grading (Gleason/ WHO) erfolgte Behandlung	OS median: 6,7J (nach 13 J lebten noch 31%) DSS median: 8J CSM: 28% Multivariate Analyse von Prognosefaktoren für OS: nur Differenzierungsgrad statistisch nahezu signifikant: gut/mittel dfferenziert besser als schlecht differenziert p=0.0523 Keine stat. sign, Differenz für T1/T2 (55,2% der Tumoren) versus T3/T4 Tumoren Keine stat. sign Differnez nach PSA-Kategorien oder Alter keine stat. sign. Differenz für Behandlungsstrategie lokal (Radiotherapie/radikale Prostatektomie = 11,6% der Pat.) versus nicht lokal (endokrine Therapie/Wachtfull waiting = 88,4% der Pat.) Schussfolgerung der Autoren: Bei Präsenz von LK-Metastasen scheinen klassische Prognosefaktoren eine untergeordnete Rolle zu spielen	relativ aktuelle Daten Behandlungsstrategie in Schweden bei N1 – keine lokale Therapie keine Differenzierung nach Anzahl der positiven LK oder gleichzeitig vorliegender Samenblasen-infiltration	2-3
Boorjian, 2007 [455]	konsekutive Fallserie /Kohortenstudie	n=507	alle N+ mit RPE ,	keine Intervention sonder Stratifizierung nach	-	10,3J	CSS cancer specific survival	Ten-year cancer specific survival for patients with positive lymph nodes was 85.8% with 56% of the men free from biochemical recurrence at last followup. On multivariate analysis pathological	Ergebnisspalte wird noch korrekt ausgefüllt	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				Anzahl befallener LK				Gleason score 8–10 (p _ 0.004), positive surgical margins (p _ 0.016), nondiploid tumor ploidy (p _ 0.023) and 2 or greater positive nodes (p _ 0.001) were adverse predictors of cancer specific survival.		
Briganti 2009 [454]	konsekutive Fallserie/ Kohortenstudie	n=703	alle N+, M0 mit RPE, med Anzahl entf. LK 13, med. Anzahl bef. LK 2,3	keine Intervention sondern Stratifizierung nach Anzahl befallener LK	-	112,5	CSS cancer specific survival	cut-off 2 am besten: The most informative cut-off of positive nodes in predicting CSS was 2. Of all, 532 (75.7%) patients had 2 or less positive nodes, while 171 (24.3%) had more than 2 positive nodes. Patients with 2 or less positive nodes had significantly better CSS outcome at 15 year Follow-up compared to patients with more than 2 positive nodes (84% vs 62%; p < 0.001). After adjusting for pathological stage, multivariable predictive accuracy of the new N staging (_2 or >2 positive nodes) was 65.0% vs 60.1% when the number of positive nodes was not considered (4.9% gain; p < 0.001).		2-3
Iversen, 2004 [448] (nicht im Review von Swanson geführt)	Subgruppenanalyse (RCT)	n gesamt =8.113	Pat. mit PCa, Stadium T1b-4, N0, Nx,N+ und M0 Alter>18J. (mittleres Alter 65J.) n=150 N+ (davon n=86 mit Lymphadenektomie/LK-	150 mg Bicalutamid (nichtsteroidales Antiandrogen) täglich und Standard-versorgung	Placebo und Standard-versorgung	Median Follow up: 3 J	-Abbruch wegen Krankheitsprogression (PSAanstieg) -Abbruch wegen NW	Abbruch wegen Krankheitsprogression -weniger Pat. aus Bicalutamid-Gruppe: N0: 1,8% vs. 6,0% Nx: 5,0% vs. 16,6% N+: 19,7% vs. 39,7% Abbruch wegen NW -gleich für Pat. mit N+ in Bicalutamid- und Placebo-Gruppe (11,8% vs. 11%) -größer für Pat. mit N0 (30,0% vs. 8,5%) und Nx (23,7% vs. 9,5%) in Bicalutamidgruppe	lediglich kleine Fallzahl mit LK+Patienten, davon nur 57% histologisch gesichert - unterpowert, bisher nur Surrogatparameter	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Dissektion) n=4.806 N0 (davon n=3.263 mit Lymphadenektomie/LK-Dissektion) n=3.157 Nx				-Pro-gression (stratifiziert nach LK-Status) - PSA-doubling (stratifiziert nach LK-Status)	Progression (gemessen am LK-Status) sign. Reduktion in Bicalutamidgruppe -größter Gewinn bei Pat. mit N+ PCa (HR 0,29, 95% CI 0,15-0,56, p=0,0002) -N0: HR 0,59 [95% CI 0,48-0,73], p<0,0001 -Nx: HR0,60 [95% CI 0,50-0,72], p<0,0001 PSA-doubling (gemessen am LK-Status) -sign. Reduktion in Bicalutamidgruppe -größter Gewinn bei Pat. mit N+ PCa (HR 0,16, 95% CI 0,09-0,29, p<0,0001) -N0: HR 0,45 [95% CI 0,40-0,51] p<0,0001 -Nx: HR 0,38 [95% CI 0,33-0,44] p<0,001 -Pat. mit N+PCa und RP: HR 0,11 [95% CI 0,04-0,30] -Pat. mit N+PCa und RT vs. Placebo: 14,3% vs. 57,1% -Pat mit N+PCa und WW vs. Placebo: 29,4% vs. 67,9% Schlussfolgerung der Autoren: Die größte Risikoreduktion in Bezug auf die objektive Progression und PSA-doubling wurde bei Pat. mit N+ PCa erreicht. Ein sign. Vorteil in der Behandlung mit Bicalutamid wurde auch bei Pat. mit N0- und Nx PCa erreicht.	gemessen, keine Überlebensdaten	
Johnstone, 2007 [828]	Retro-spektive Kohor-tenstu-die	n=1.921	Pat. mit ProstataCa alle N+, alle M0	RP und RT	RP	10 Jahre	-10-Jahres-Überleben -relative	<u>10-Jahresüberleben</u> - LK-pos. PCa vs. LK-neg. PCa (46,7% s.e.+1,1% vs. 73,9% s.e. +0,3%) p<0,001 relative 10-Jahresüberlebensrate - LK-pos. PCa vs. LK-neg. PCa	-Zeitraum zwischen RP und RT unbekannt (adj. und salvage nicht	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
	(Register studie : Datenaus-wertung SEER (Surveillance Epidemio-logy and endresults))		n=1.409 mit RP n=512 RP und RT				10-Jahres-überleben srate (im Vergleich zur Gesamt-population)	(72,7% s.e.+0,5% vs. 100% s.e.+0,5%) p<0,001 10-Jahresüberleben - LK-pos. PCa: RP vs. RP+RT (46% s.e.+1,3% vs. 48,8% s.e.+2,2%) p=0,270 relative 10-Jahresüberlebensrate - LK-pos. PCa: RP vs. RP+RT (72,3% s.e.+2,1% vs. 73,8 s.e.+3,3%) p=0,270 Schlussfolgerung der Autoren: Kein relativer Überlebensvorteil durch RT nach RP für Pat. mit LK-pos. PCa.	definiert) -keine Einzelheiten (z.B. Dosis, Anzahll) zur RT in SEER Datenbank angegeben -Todesursache nicht bekannt (nicht prostata-spezifisch) -Hormontherapie nicht extra kodiert in SEER Datenbank-es wird davon ausgegangen, dass diese Pat. gleichmäßig verteilt sind	
Kleeberg, 2000 [447]	RCT	n=98	Pat. mit LK-pos. PCa -Z.n. radikaler RP und pelviner Lymphadenek-tomie	Sofortige endokrine Therapie nach RP und Lymphadenektomie: (Antiandrogentherap	Beobach-tung nach RP und Lymph-adenektomie	7,1J	-Überleben -krank-heitsfreies Intervall	Überleben -n=7/47 in Interventionsgruppe vs. 18/51 in Kontrollgruppe verstorben, p=0,02 -davon n=3 aus Interventionsgruppe vs. n=16 aus Kontrollgruppe aufgrund PCa verstorben, p<0,01 Krankheitsfreies Intervall -n=36 (77%) der Interventionsgruppe vs.	-nur Abstract mit „Commentary“ vorhanden, nicht im Review von Swanson enthalten	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				ie mit Goserelin oder Orchiekto-mie)				n=9 (18%) der Kontrollgruppe bei jüngstem Beobachtungsschluss serologisch tumorfrei, p<0,001 -n=42/51 aus Kontrollgruppe mit Tumorprogression; n=13/36 mit palliativer endokriner Therapie und folgender objektiver kompletter Remission; n=16 verstarben aufgrund von PCa <u>Schlussfolgerung der Autoren:</u> Durch eine adjuvante Antiandrogen-therapie unmittelbar nach RP und pelviner Lymphadenektomie können die Überlebensdauer sowie das krankheitsfreie Intervall von Männern mit nodal positivem PCa signifikant verbessert werden.	geringe Fallzahl	
Lawton, 2001 [446]	RCT (RTOG 85-13)	n=945	Pat. mit lokal fortgeschrittenem PCa (T3 oder N+) n=263 mit LK-pos. PCa n=139 mit RPE	RT 44-46Gy (Beckenregion nach cranial bis L5/S1, bei bekannten Metastasierung Iliaca communis oder paraaortal) + unmittelbare adjuvante Hormonthe-rapie (LHRH-	RT allein und Hormonthe-rapie erst bei Relapse	Median Follow-up: 5,6J	-LF -DM -NED-survival -biochemi-cal NED-survival -cause specific failure/ death -absolute survival	LF -23% in Interventionsgruppe vs. 37% in Vergleichsgruppe nach 8J, p≤0,0001 -Pat. mit RPE: n=4/71 vs. n=11/68 DM -27% in Interventionsgruppe vs. 37% in Vergleichsgruppe nach 8J, p<0,0001 NED-survival -36% in Interventionsgruppe vs. 25% in Vergleichsgruppe nach 8J, p<0,0001 biochemical NED-survival -32% in Interventionsgruppe vs. 8% in Vergleichsgruppe nach 8J, p<0,0001 cause specific failure/death -16% in Interventionsgruppe vs. 21% in Vergleichsgruppe verstarben innerhalb von 8J, n.s. absolute survival	n=31 in Interventions gruppe erhielten keine Hormonthera pie (häufigster Grund: Weigerung des Pat.)	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
				Agonist)				-n.s. - Subgruppenanalyse: Pat. mit Gleasonscore 8-10 ohne RPE haben sign. survival benefit in der Interventionsgruppe, p=0,036 und cause specific failure improvement, p=0,019 Schlussfolgerung der Autoren: Die adjuvante Langzeit-Androgensuppression zusätzlich zur Bestrahlung verbessert die lokale Kontrolle, Freiheit von Fernmetastasen und BFS signifikant bei Pat. mit ungünstiger Prognose bei PCa.		
Lawton 2005 [294]	RCT (upate des RTOG 85-13) Subgruppenanalyse	n=173 von n=945 gesamt	Pat. mit lokal fortgeschrittenem Prostatkarzinom und LK pos. Status (histologisch verifiziert)	n=98 mit RT +Hormontherapie (s.o.)	n=75 nur RT und Hormontherpie erst bei Relapse	med. 6.5J med. 9.5J für überlebende Pat.	bPFS absolutes Überleben krankheits-spezifische Überleben Auftreten von Fernmetastasen	1. bPFS (PSA< 1,5ng/ml) 5J Interventionsgruppe (RT +HT): 54% Kontrollgruppe (RT und HT bei relapse): 10% 2. bPFS (PSA <1,5 ng/ml) 9J Interventionsgruppe (RT +HT): 33% Kontrollgruppe (RT und HT bei relapse): 4% p<0,0001 3. Alle anderen outcomes signifikant besser für RT +HT. Schlussfolgerung Autoren: Ergebnis legen einen Vorteil für unmittelbare HT zusätzlich zu RT nahe.		1+
Messing, 2006 [449]	RCT (multizentrisch)	n=98, geplante Anzahl von N=200	Pat. mit LK-pos. PCa nach RPE und pelviner Lymphadenek-	sofortige Androgen-deprivation nach RPE und	Verzögerte Androgen-deprivation nach RPE	Median Follow-up: 11,9J	-PFS/DSS -Gesamt-überleben	Gesamtüberleben -n=17 (36%) in Interventionsgruppe vs. 28 (55%) in Vergleichsgruppe verstarben während Follow-up	Interventions-gruppe: n=13 mit Orchiektomie	1

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		nicht erreicht	tomie Mittleres Alter: 65,6J	Lymphadenektomie	und Lymphadenektomie (bei Klinischer Progression)			-mittleres Überleben: 13,9J vs. 11.3J PFS und DSS DSS:HR 4,09 (1,76-9,49); p<0,0001 PFS:HR 3,42 (1,96-5,98; p<0,0001 -n=7 in Interventiosngruppe vs. 25 in Vergleichsgruppe verstarben aufgrund PCa -kein Pat. der Interventionsgruppe brach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab Schlussfolgerung der Autoren: Die sofortige Androgendeprivation bei Pat. nach RPE und Lymphadenektomie zeigt Vorteile bezüglich des Gesamtüberlebens, PFS und DSS.	n=33 mit Goserelin Studie unterpowert	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Schröder, 2008 [445]	RCT (EORTC 30846)	n=234 randomisiert von n0 320 rekrutierten	Pat. mit LK-pos. PCa (pN1-3M0) -keine Lokalbehandlung des Primärtumors -mittleres Alter: 65J	Frühe alleinige Hormonbe-handlung (LHRH-Agonist Zoladex s.c. alle 4 Wo und 1. Monat Antiandrogene/Orchiek-tomie) mediane Behandlungsdauer nach Protokoll: 3,2J	Verzögerte alleinige Hormonbe-handlung (LHRH-Agonist Zoladex s.c. alle 4 Wo und 1. Monat Antiandrogene/Orchiek-tomie) bei Progression mediane Behandlungsdauer nach Protokoll: 2,7J	Median Follow-up: 13J	primäres Ziel: Non-Inferiorität verzögerte endokrine Therapie fürOS zusätzlich DSS	<u>OS</u> insgesamt 193 Pat. (82,5%) verstorben n=96 mit sofortiger Hormonbehandlung n=97 mit verzögerter Hormonbehandlung davon 59,4% an Prostatakarzinom HR 1,22 95%KI [0,92-1,62] für verzögerte Hormonbehandlung: n.s., aber kein Nachweis von Non-Inferiorität: med. OS sofortige Hormonbehandlung: 7,6J 95%KI[6,3-8,3J] verzögerte Hormonbehandlung: 6,1J 95%KI[5,7-7,3] <u>DSS</u> (10 J kumulative Inzidenz für Tod aufgrund PCa) sofortige Hormonbehandlung: 52,1% verzögerte Hormonbehandlung: 55,6% <u>Schlussfolgerung der Autoren:</u> Die Studie zeigt einen nichtsignifikanten Vorteil im Gesamtüberleben beim Einsatz früher Hormonbehandlung an, ist aber unterpowert um eine Überlegenheit gegenüber der verzögerten Hormontherapie zu bestätigen. Eine Nicht-Inferioritöt der verzögerten Hormontherapie wurde nicht gezeigt. Potentielle Vorteile der verzögerten Hormontherapie in Bezug auf die Lebensqualität müssen berücksichtigt werden.	Keine ausreichende Power, da nicht alle randomisiert und -n=5 in Interventions gru-ppe ohne Intervention -n=12 in Vergleichsgruppe ohne Intervention Powerkalkulation nach heutigen Maßstäben nicht ausreichend	1-
Studer, 2006 [477]	RCT	n=985	-Pat. mit neu diagnsotizierte m PCa -T0-4N0-2M0 -mittleres Alter: 73J	Sofortige Androgen-deprivation	Verzögerte Androgen-deprivation bei symptomati-scher Progressio	Median Follow-up: 7,8J	-OS -PSM -symptom-freies Überleben	-Vergleichsgruppe: mittlere Zeit bis Therapiebeginn 7J -Orchiektomie signifikant häufiger in Interventionsgruppe (52,1% vs. 36,8%, p<0,0001) OS und PSM	n=17 in Interventions gruppe verweigerten die Behandlung	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			-keine vorherige lokale Behandlung aufgrund von Verweigerung durch Pat. oder Nichteignung (geringe Lebenser-wartung, fortgeschrittenes Tumorstadium, Komorbiditäten)		n (LHRH-Analogon/ Orchiektomie)			-median OS: 7,4J [95% CI6,6-8,5] vs. 6,5J [95% CI 5,9-7,2]; p=0,4341 n.s.; HR 1,25 [95% CI 1,05-1,48] (mortality) -n=541/985 verstarben nach 7,8J - davon n=257 in Interventionsgruppe (n=94 aufgrund PCa) - davon n=284 in Vergleichsgruppe (n=99 aufgrund PCa) -n=193/541 aufgrund PCa -n=185/541 aufgrund kardiovaskulärer Ursachen -survival benefit signifikant (HR=1,29; 95% CI 1,09-1,53) wenn Anpassung an baseline Risikofaktoren (Alter, Symptome, T-Stadium, Grading, PSA, TURP, assoz. chron. Erkrankungen) -PSM: n.s. zwischen den Gruppen nach 5 und 10J symptomfreies Überleben -signifikant häufiger Schmerzen in Vergleichsgruppe, p=0,0002 (Auftreten meist kurz vor Therapiebeginn) -Vergleichsgruppe: signifikant mehr Pat. mit TURP wegen Obstruktion, p>0,0001 -Interventionsgruppe: signifikant häufiger Hitzewallungen, Gynäkomastie, Kopfschmerzen, Hautveränderungen, p<0,0001 - Interventionsgruppe: signifikant späteres Auftreten von Symptomen, p<0,0001 Schlussfolgerung der Autoren: Sofortige Androgendeprivation führt zu einer geringen aber signifikanten	-falsche Klassifikation der Todesursache (PSM) kann laut Autoren nicht ausgeschlossen werden -Einfluss der Androgenablation auf längere Lebensdauer aufgrund stressfreierem Lebensstil	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Verbesserung im Gesamtüberleben aber nicht bei PSM und symptomfreien Überleben. Einschränkungen der Lebensqualität sind zu berücksichtigen.		

5.6 Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Recherchedatum: 03.09.2008

Such-Strategie zum Stellenwert der adjuvanten Therapie:

adjuvant[ti] OR adjuvant*[ti])
AND ((prostat*[ti] OR
("Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom"))

Such-Strategie zum Stellenwert der neo-adjuvanten Therapie:

neo-adjuvant[ti] OR neoadjuvant*[ti]) AND
((prostat*[ti] OR ("Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom"))

Ergebnis: 1 aggregierte Evidenzquelle, 3 Primärstudien, 19 Publikationen als Kontextliteratur

Such-Strategie zum Stellenwert der Hormontherapie:

("Modul zur Identifikation von Publikationen zum Thema Prostatakarzinom")
AND
((Therapeutics[mh] OR therapy[majr] OR "therapeutic use"[sh])
AND (therap*[tiab] OR treat*[tiab] OR manage*[tiab] OR strategy[tiab] OR procedure[tiab] OR administ*[tiab] OR respon*[tiab] OR medication[tiab] OR care[tiab] OR caring[tiab]))
AND
(Block zur Identifikation von Therapie-Studien guter Qualität) OR (Randomized Controlled Trial[pt] OR Randomized Controlled Trials[mh] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial, Phase I[pt] OR Clinical Trial, Phase II[pt] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trial, Phase IV[pt] OR Multicenter Studies[mh] OR Comparative Study[mh] OR Clinical Trial[pt] OR Clinical Trials[mh] OR Statistics[mh] OR Statistics, Nonparametric[mh] OR statistics and numerical data[sh] OR Follow-up Studies[mh] OR random allocation[mh])))
AND
(("Androgen Antagonists" OR "Anti Androgen" OR "Antiandrogenic Agent" OR "Antiandrogenic Drug" OR (Bicalutamide OR Cyoctol OR Cyproterone OR "Cyproterone Acetate" OR Epitestosterone OR Flutamide OR Hydroxyflutamide "Inocoterone Acetate" OR "Lavanducyanin" OR Methylestrenolone OR Nilutamide OR "Osaterone Acetate" OR Oxendolon OR Propylmesterolone OR

Spironolactone OR Topterone "Trichloro Alpha Chloromethyl Alpha Hydroxypropionanilide" OR "Alpha,Alpha,Alpha Trifluoro 2 Methyl 4 Nitro Meta Lactotoluidide" OR "WS 9659 B" OR Zanoterone)) OR (Hormon*[ti] AND prostat*[ti]))

Ergebnis: 8 Primärstudien, 20 Publikationen als Kontextliteratur

A) Quellen aggregierter Evidenz und B) Primärliteratur

A) Entsprechende Empfehlungen der Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews,

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-gradu-ierung	Literatur-belege
AUA 2007 [117]	When counseling patients regarding treatment options, physicians should consider the following: Based on outcomes of one RCT, the use of neoadjuvant and concurrent hormonal therapy for a total of six months may prolong survival in the patient who has opted for conventional dose EBRT.	Standard (A)	1+	14
EAU 2007 [66]	• Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy does not provide a significant OS advantage over prostatectomy alone • Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy does not provide a significant advantage in disease-free survival over prostatectomy alone • Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy does substantially improve local pathological variables such as organ-confined rates, pathological down-staging, positive surgical margins and rate of lymph node involvement • Adjuvant hormonal therapy following radical prostatectomy shows no survival advantage at 10 years • Adjuvant hormonal therapy following radical prostatectomy: the overall effect estimate was highly statistically significant ($p < 0.00001$) in favour of the hormonal arm.	-		
NICE 2008 [102]	Adjuvant hormonal therapy is recommended for a minimum of 2 years in men receiving radical radiotherapy for localised prostate cancer who have a Gleason score of ≥ 8. Neoadjuvant and concurrent luteinising hormone-releasing hormone agonist (LHRHa) therapy is recommended for 3 to 6 months in men receiving radical radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Adjuvant hormonal therapy in addition to radical prostatectomy is not recommended, even in men with margin-positive disease, other than in the context of a clinical trial. Adjuvant hormonal therapy is recommended for a minimum of 2 years in men receiving radical radiotherapy for locally advanced prostate cancer who have a Gleason score of ≥ 8.	-		
Dutch Urological Association 2007 [67]	Adjuvant or neoadjuvant hormone therapy is not recommended for patients with low- or moderate-risk localised prostate cancer. There is insufficient evidence to support that adjuvant or neoadjuvant hormone therapy improves the chance of survival of patients with localised prostate cancer. This is particularly true for patients with low or moderate risk.	-		

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-gradu-ierung	Literatur-belege
	If adjuvant hormone therapy is indicated, then a short treatment course (6 months) appears to be sufficient. Neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy should not be given to patients with cT3 prostate cancer. Adjuvant hormone therapy following radical prostatectomy is not recommended for pT3 tumours. For those with high Gleason score, the working group recommends external radiotherapy of at least 70 Gy combined with at least 2 years of hormone therapy.			

A2) Systematic Reviews, HTAs

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	Level of Evidence	Literatur belege
Systematischer Review	Kumar 2006 [381]	RCTs von Patienten mit T1-3, N0-x, M0	Neoadjuvante Hormontherapie vor RPE gegen RPE allein, unterschiedliche Therapiezeiten und Therapieformen	neoadj. Hormontherapie vor RPE verlängert das Gesamtüberleben nicht (Meta-Analyse von Aus, Klotz, Schulman) neoadj. Hormontherapie vor RPE verlängert das krankheitsfreie Überleben nicht (Meta-Analyse aus Klotz, Aus, Schulman, Soloway) neoadjuvante Hormontherapie vor RPE erhöht die Rate an R0-Resektionen (Meta-Analyse aus Aus, Dalkin, Klotz, Labrie, Prezioso, Schulman, Selli, Soloway) neoadjuvante Hormontherapie länger als 3 Monate vor RPE erhöht die Rate and R0-Resektionen gegenüber einer Therapiedauer von <= 3 Monaten	Meta-Analysen beziehen sowohl Studien mit T3-Stadien und unklarem N-Stadium ein	1++	
Systematischer Review	Kumar 2006 [381]	RCTs von Patienten mit T2-4, N0-x, M0	Neoadjuvante Hormontherapie vor Radiatio gegen Radiatio allein, unterschiedliche Therapiezeiten und Therapieformen	neoadj. Hormontherapie vor Radiatio verlängert das Gesamtüberleben für Patienten mit Gleason-Score 2-6 (Pilepich, begrenzt und fortgeschrittene Stadien) neoadj. Hormontherapie vor Radiatio verlängert das krankheitsspezifische Überleben nicht (Meta-Analyse Denham, Pilepich) neoadj. Hormontherapie vor Radiatio verlängert das biochemisch definierte krankheitsfreie Überleben (Meta-Analyse Denham, Laverdiere,		1+	

Studien-typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	Level of Evidence	Literaturbelege
				Pilepich) neoadj. Hormontherapie vor Radiatio verlängert das klinisch definierte krankheitsfreie Überleben (Meta-Analyse Denham, Pilepich) die Dauer der neoadj. Hormontherapie vor Radiatio hat keinen Einfluss auf das biochemisch definierte krankheitsfreie Überleben (Meta-Analyse aus Denham und Crook)			
Systematischer Review	Kumar 2006 [381]	RCTs von Patienten mit T1-4, N0-+, M0	Adjuvante Hormontherapie nach RPE gegen RPE allein, unterschiedliche Therapiezeiten und Therapieformen	adjuvante Hormontherapie nach RPE verlängert das Gesamtüberleben nicht (Meta-Analyse Messing und Wirth) adjuvante Hormontherapie nach RPE verlängert das krankheitsfreie Überleben (Meta-Analyse aus Messing und McLeod)		1+	
Systematischer Review	Kumar 2006 [381]	RCTs von Patienten mit T1-4, Nx-+, M0	Adjuvante Hormontherapie während und nach Radiatio gegen Radiatio allein, unterschiedliche Therapiezeiten und Therapieformen	adjuvante Hormontherapie zu und nach Radiatio verlängert das Gesamtüberleben nicht (Meta-Analyse aus Bolla, Pilepich 2005, Zagars, Tyrrell) adjuvante Hormontherapie zu und nach Radiatio verlängert das krankheitsspezifische Überleben (Meta-Analyse aus Pipelich 2005 und Bolla) adjuvante Hormontherapie zu und nach Radiatio verlängert das krankheitsfreie Überleben (Meta-Analyse aus Bolla, Zagars, Tyrrell und Pipelich 2005)	Studien heterogen	1+	

A3) Neoadjuvante Hormontherapie und RPE

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Aus 2002	RCT	n=111	T1b-3a,Nx,M0,G1-3,	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie	RPE allein (55)	7 Jahre	Histolog. Grading R-Status	Kein sign. Unterschied im	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
[361]			Lebenserwartung >10 Jahre	(Triptorelin) +RPE (56)			Gesamtüberleben PSA-progressionsfreies Überleben	Gesamtüberleben oder krankheitsfreien Überleben, R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie	
Dalkin 1996 [831]	RCT	n=56	T1c-T2b, N0M0, Lebenserwartung >10 Jahre	12 Wochen neoadjuvant LHRH-Agonist + RPE (28)	RPE allein (28)		R-Status (Ränder tumorfrei)	Kein sign. Unterschied im R-Status	1+
Klotz 2003 [458]	RCT	n=191	T1-T2,N0M0, PSA<50 ng/ml	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Cyproteron) + RPE (101	RPE allein (91)	6 Jahre	Nebenwirkugen PSA-Rezidiv Krankheitsfreies Überleben pT staging	Kein sign. Unterschied im Gesamtüberleben oder krankheitsfreien Überleben R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie	1(+) (open label)
Labrie 1997 [832]	RCT	n=161	Klinische Stadien B0,B1,B2,C1,C2 (lokalisiert), Lebenserwartung >=10 Jahre	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Flutamide+ LHRH-Agonist) + RPE (90)	RPE allein (71)		R-Status	R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie	1 (+) randomisierte und nicht randomisierte Patienten (30) ausgewertet
Schulman 2000 [459]	RCT	n=398	T2, T3, Nx, M0, PSA >100ng/ml	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Flutamide+ LHRH-Agonist Goserelin) +	RPE allein (209)	4 Jahre	Krankheitsfreies Überleben Fernmetastasierung	Kein sign. Unterschied im Gesamtüberleben und	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
				RPE (189)			Path. Staging R-Status PSA-Spiegel	krankheitsfreiem Überleben, R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie	
Prezioso 2004 [833]	RCT	n=167	T1-T2, pN1M0	RPE + Adjuvant Hormontherapie bis Progression (Goserelin oder Orchiectomie) +RPE (40)	RPE allein (38)	6 Monate	Nebenwirkungen Rezidiv Staging R-Status PSA-Spiegel	R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie	1+ aber kurze Nachbeobachtung
Soloway 2002 [467]	RCT	n=275	T2b,Nx unauffällge Knochenszinti, <75 Jahre, PSA <50 ng/ml	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Flutamide+ Leuprolide) + RPE (137)	RPE allein (138)		Krankheitsfreies Überleben R-Status	Kein sign. Unterschied im krankheitsfreien Überleben R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie	1+
Gleave 2001 [470]	RCT	n=500	T1b,1c, T2	8 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Leuprolide+Flutamide) +RPE (247)	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Leuprolide+Flutamide) + RPE (253)		R-Status PSA-Spiegel	Kein signifikanter Unterschied bezüglich Umgebungs-infiltration	1+
Selli 2002 [468]	RCT	n=393	T2, T3, N0M0	24 Wochen neoadjuvant Hormontherapie (Zoladex + Casodex) +	12 Wochen neoadjuvant Hormontherapie (Zoladex + Casodex) +		Krankheitsfreies Überleben Gesamtüberleben	R0-Resektion signifikant häufiger bei neoadj. Therapie,	1(+) open label

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
				RPE (143)	RPE (128)		R-Status PSA-Spiegel Time-to progression		
Van der Kwast 1999 [469]	RCT	n=40	T1-T3	6 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Flutamide+ Lupron) + RPE (18)	3 Monate neoadjuvant Hormontherapie (Flutamide+ Lupron) + RPE (18)		R-Status	Kein signifikanter Unterschied bezüglich Umgebungs-infiltration	1 (+) geringe Patientenzahl, keine klaren Einschlusskriterien

A4) Neoadjuvante Hormontherapie + Radiatio

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Crook 2004 [471]	RCT	n=361	T1c-T4, M0, Lebenserwartung >5 Jahre	8 Monate vor und während Radiatio neoadjuvant Hormontherapie (Zoladex + Flutamide) + Radiatio (184)	3 Monate vor und während Radiatio neoadjuvant Hormontherapie (Zoladex + Flutamide) + Radiatio (177)	44 Monate	PSA-Progression Krankheitsfreies Überleben Path. Grading Gesamtüberleben	Kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben oder krankheitsfreien Überleben	1+
Denham 2005 [378]	RCT	n=802	T2b-T4, N0M0, Lebenserwartung <5Jahre	3 Monate /6 Monate vor und während Radiatio neoadjuvant Hormontherapie (Zoladex + Flutamide) + Radiatio (265/267)	Radiatio allein (270)	5 Jahre	Lokale Progression Krankheitsfreies Überleben, Fernmetastasierung	Kein signifikanter Unterschied im krankheitsspezifischem Überleben für 3 Monate, aber Vorteil für 6 Monate neoadj. Therapie, krankheitsfreies Überleben signifikant höher bei neoadj. Therapie (PSA + klinisch)	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Laverdiere 2004 [380]	RCT	n=148	T2-T3, M0	3 Monate vor und während Radiatio neoadjuvant Hormontherapie (LHRH Agonist + Antiandrogen) + Radiatio	Radiatio allein	7 Jahre	Progressionsfreies Überleben	krankheitsfreies Überleben signifikant höher bei neoadj. Therapie (PSA)	1(+) spärliche Patienten - charakter istika
Pilepich 2001 [379]	RCT	n=456	T2b—T4, NxM0	2 Monate vor und während Radiatio neoadjuvant Hormontherapie (Goserelin + Flutamide) + Radiatio (226)	Radiatio allein (230)	8 Jahre	Fermetastasen, lokale Progression Gesamtüberleben, PSA-progressionsfreies Überleben	Kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben für alle Patienten, aber signifikanter Überlebensvorteil durch neoadj. Therapie bei Gleason 2-6; signifikant niedrigere krankheitsspezifische Mortalität in neoadj. Gruppe, krankheitsfreies Überleben signifikant höher bei neoadj. Therapie (PSA + klinisch)	1+

A5) Adjuvante Hormontherapie und RPE

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
McLeod 2006 [463]	RCT	n=	T1-4, jedes N, M0	Adjuvante Hormontherapie (Casodex) unmittelbar nach RPE	RPE allein	7,4	Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben	signifikant höheres krankheitsfreies Überleben im adjuvanten Arm	1+
Messing 1999	RCT	n=98	T2-T3, N-Befall, M0, Z.n.	Adjuvante Hormontherapie unmittelbar nach	RPE allein (38)	7,3 Jahre	Gesamtüberleben Progressionsfreies	Signifikant höheres Gesamtüberleben mit adjuvanter Therapie,	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
[461]			Lymphadenektomie	RPE (Goserelin oder Orchiektomie) (40)			Überleben Nebenwirkungen	signifikant höheres krankeitsspezifisches Überleben mit adjuvanter Therapie	
Wirth 2004 [462]	RCT	n=309	T3-4, N0M0, >75 Jahre	Adjuvante Hormontherapie (Flutamide) unmittelbar nach RPE (152)	RPE allein (157)	6,1 Jahre	Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben	Kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, signifikant höheres krankheitsfreies Überleben im adjuvanten Arm	1+

A6) Adjuvante Hormontherapie und Radiatio

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bolla 2002 [295]	RCT	n=412	T1-4, N+,M0	Adjuvante Hormontherapie nach Radiatio (Goserelin + Cyproteron) (203)	Radiatio allein (198)	5 Jahre	Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Nebenwirkungen	Signifikant höheres Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben und kranheitsfreies Überleben mit adjuvanter Therapie	1+
Pilepich 2005 [296]	RCT	n=945	cT3N+ T1-2 N+ T4 Karnofsky >60	Adjuvante Hormontherapie nach Radiatio (Goserelin) (477)	Radiatio allein (468)	9 Jahre	Progressionsfreies Überleben Fernmetastasierung Gesamtüberleben	Kein signifikant höheres Gesamtüberleben oder krankheitsspezifisches Überleben mit adjuvanter Therapie, aber überlegenes krankheitsfreies Überleben im adjuvanten Arm	1+
Tyrrell 2005 [383]	RCT	n=1.370	T1-4, jedes N, M0	Adjuvante Hormontherapie nach Radiatio (Bicalutamide)	Radiatio allein	7,4 Jahre	Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben	signifikant höheres Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben mit adjuvanter Therapie nur für Gruppe der lokal fortgeschrittenen	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
Zagars 1988 [382]	RCT	n=78	Stadium C (lokal fortgeschritten, T3+4)	Adjuvante Hormontherapie nach Radiatio (DES) (38)	Radiatio allein (40)	15 Jahre	Krankheitsfreies Überleben Gesamtüberleben	Kein signifikant höheres Gesamtüberleben mit adjuvanter Therapie, aber überlegenes krankheitsfreies Überleben im adjuvanten Arm	1- kleine Fallzahl, spärliche Studien- und Patienten charakteris tika

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Nach-verfolgung	Outcomes	Effekte	Evidenz-Niveau (SIGN)
D'Amico 2004 [464]	RCT	n=201	T1-T2,NxM0	Hormontherapie 2 Monate vor, während und 2 Monate nach Radiatio: LHRH-Analogon (Goserelin oder Leuprolide) + Flutamide (n=98)	Radiatio allein (n=103)	Median 4,5 Jahre	Gesamtüberleben	Geringgradig, aber signifikant höheres Gesamtüberleben mit adjuvanter Therapie (5-Jahres-Überleben 88% vs. 78%)	1+
D'Amico 2008 [465]	RCT	n=206	T1-T2,NxM0	Hormontherapie 3 Monate vor, während und nach Radiatio bis insg. 6 Moante Therapie: LHRH-Analogon +Flutamide (n=102)	Radiatio allein (n=104)	Median 7,6 Jahre	Gesamtüberleben	Signifikant höheres Gesamtüberleben mit adjuvanter Therapie (8-Jahres-Überleben 74% vs. 61%)	1+

B) neue Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
D'Amico 2007 [407]	RCT	311 (aus 3 RCTs)	cT3-4 (84%), cT1-2+ WHO Grad 3 (16%) N0M0, Alter median 69-71J	EBRT 66-70Gy + 3J adj. HT (Leuprolide oder Goserelin +/- Flutamide oder Cyproteron)	EBRT 66-70Gy + 6 M adj. HT (Leuprolide oder Goserelin +/- Flutamide oder Cyproteron)	Median 5,6 bis 6J	OS; MVA für Faktoren, die mit OS assoziiert sein könnten: HT, PSA, GS, cT3/4 vs cT1/2, Alter	3 J HT / 6 M HT 5-J-OS 78% / 83% p=0,8 Signifikant mit Überleben assoziiert: Alter Nicht signifikant mit Überleben assoziiert: Länge der HT, PSA, GS, cT3/4 vs cT1/2	Inhomogene Therapieregime, ungleich verteilte klinische Kategorien, Aussage bzgl. cT1/2 unterpowert	1(+)
D'Amico 2008 [834]	RCT	206	pT1b-2b, mindestens 1 neg. prognost. Faktor, Alter median 72,5 J, 157 mit keiner oder geringer KM, 49 mit moderater bis schwerer KM	EBRT 3D-CRT 70 Gy + 6 M HT	EBRT 3D-CRT 70 Gy ohne HT	median 7,6 J	time to all-cause mortality, OS, MVA für Einflussfaktoren auf OS	8-J-OS EBRT+HT EBRT alle Pat. 74% 61% keine/geringe KM 90% 64% höhere KM 25% 54% HR für all-cause mortality EBRT+HT vs EBRT nach Adjustierung für Alter, Komorbidität, cT, PSA: 3,0 (p=0,003)		1+
Granfors 2006 [300]	RCT	91	cT3/4, N0 (57%) N1 (43%) Z.n. PLND, Alter durchschn. 69J	EBRT 65 Gy + HT (Orchiektomie)	EBRT 65 Gy allein	Durchscn. 9,7 J	OS, CSS im Vergleich	OS der EBRT+HT-Gruppe significant besser als EBRT mono (p=0,03) CSS der EBRT+HT-Gruppe significant besser als EBRT mono (p=0,02) Subgruppen-Analyse zeigt Vorteil der kombinierten Intervention nur bei N1, nicht bei N0	Kleine Fallzahl, aber langes Follow-up, relevante Outcomes	1(+)
Hanks 2003	RCT	1.514	cT2c (45%) cT3/4 (55%)	EBRT 65-70 Gy +	EBRT 65-70 Gy + 4M	Median 5,8J	DFS, OS, CSS, BF,	24 M HT 4 M HT p		1++

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[408]			N0 (97%) N1 (3%)	4M HT (Goserelin + Flutamide) + 20M HT (Goserelin)	HT (Goserelin+ Flutamide)		DM, LP	5-Jahres- DFS 46,4% 28,1% <0,0001 OS 80,0% 78,5% 0,73 CSS 94,6% 91,2% 0,006 BF 28,0% 55,5% <0,0001 DM 11,5% 17,0% 0,0035 LP 6,4% 12,3% 0,0001		
Lawton 2008 [814]	RCT	2.906	„locally advanced“, d.h. cT2c und cT3/4 Nx M0, genaue Aufteilung nicht angegeben, Alter median 70 J	EBRT 65-70 Gy + Kurzzeit-HT (4 M) oder Langzeit-HT (2 J)	EBRT 65-70 Gy	median 10,3 J	späte Grad 3+ GI-, GU- und sonstige Toxizitäten, MVA für Einfluss von Alter (</>70 J) und HT	HRs für Tox bei EBRT+HT vs EBRT mono: Gesamte Tox: Alter 0,78 (p=0,0476) Kurz-HT 0,54 (p=0,0001) Lang-HT 0,77 (n.s.) GI-Tox: Alter 0,71 (n.s.) Kurz-HT 0,33 (p=0,0006) Lang-HT 0,70 (n.s.) GU-Tox: Alter 0,90 (n.s.) Kurz-HT 0,57 (p=0,0037) Lang-HT 0,67 (p=0,023) sonstige Tox: Alter 0,66 (n.s.)	Fusion von Daten aus Pilepich 2001, Pilepich 2005 und Hanks 2003, retrospektive Analyse, uneinheitliche Therapien innerhalb der beiden Arme	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfol-gung	Outcomes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Kurz-HT 0,30 (p=0,0127) Lang-HT 0,74 (n.s.)		
Roach 2008 [299]	RCT	456	cT1/2 (30%), cT3 (70%), Alter median 70 J	EBRT 65-70 Gy plus (neo-)adj HT (Goserelin + Flutamide über 4 M)	EBRT 65-70 Gy allein	Median 11,9 bis 13,2 J	OS, DSM, DM, DFS, BF	EBRT+HT EBRT 10-J-OS 43% 34% p=0,12 Surival 8,7J 7,3J p=0.12 10-J-DSM 23% 36% p=0,01 10-J-DM 35% 47% p=0,006 10-J-DFS 11% 3% p<0,0001 10-J-BF 65% 80% p<0,0001		1++
See 2006 [384]	RCT	1.370	cT1/2 (78%), cT3/4 (22%), Alter durchschn. 69J	EBRT median 64 Gy plus Bicalutamid adjuvant (ca. 2 J)	EBRT median 64 Gy allein	Median 7,2J	HRs für PFS, OS, bPFS	HRs für EBRT+Bicalutamid vs EBRT allein: PFS alle: 0,75 p=0,002 PFS cT1/2: 0,86 p=0,17 PFS cT3/4: 0,56 p<0,001 OS alle: 0,86 p=0,12 OS cT1/2: 0,94 p=0,63 OS cT3/4: 0,65 p=0,03 bPFS alle: 0,61 p<0,001 bPFS cT1/2: 0,73 p<0,001 bPFS cT3/4: 0,41 p<0,001	Uneinheitliche Therapieregime innerhalb der Arme	1+

5.7 Primäre Hormontherapie und Watchful Waiting

Recherchedatum: 19.7.2007, 23.7.2008

Suchsstrategie: (prostate OR prostatic) AND (*carcinoma OR tumor OR tumour OR cancer OR neoplas* OR malign*) AND advanced AND ((watchful AND waiting) OR (wait AND see) OR (expectant AND management) OR (conservative AND management) OR (deferred AND treatment))

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien zu alleiniger Hormontherapie

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
NICE 2008 [102]	Für lokal begrenztes PCa wird HT nicht als Therapieoption angegeben. Für lokal fortgeschrittenes PCa: There are two main methods of achieving control of prostate cancer by hormonal manipulation: (i) androgen withdrawal (using luteinising hormone-releasing hormone agonists (LHRHa) or bilateral orchidectomy), which removes the supply of endogenous hormone; or (ii) androgen receptor blockade (anti-androgens), which reduces the effect of endogenous hormones. Both forms of therapy have proven efficacy for different states of the disease. Each method has associated morbidity and potentially specific impacts on the individual's quality of life. For many men with locally advanced prostate cancer, hormonal therapy will be the primary therapy.	keine Empfehlung		-
EAU 2007 [66]	Für lokal begrenztes PCa wird HT nicht als Therapieoption angegeben. 1. In advanced CaP, ADT delays progression, prevents potentially catastrophic complications and effectively palliates symptoms, but does not prolong survival (level of evidence: 1b) 2. In advanced CaP, all forms of castration as monotherapy (orchiectomy, LHRH and DES) have equivalent therapeutic efficacy (level of evidence: 1b) 3. Non-steroidal antiandrogen monotherapy (e.g. bicalutamide) is an effective alternative to castration in patients with locally advanced disease (level of evidence: 1b) 4. In advanced CaP, the addition of a non-steroidal antiandrogen to castration (CAB) results in a small advantage in OS over castration alone but is associated with increased adverse events, reduced QoL and high costs (level of evidence: 1a) 5. Intermittent and 'minimal' ADT should still be regarded as experimental therapies (level of evidence: 3) 6. In advanced CaP, immediate (given at diagnosis) androgen suppression significantly reduces disease progression and complication rate due to progression itself compared to deferred (delivered at symptomatic progression) androgen deprivation (level of evidence: 1b) 7. Bilateral orchiectomy may be the most cost-effective form of ADT, especially if initiated after occurrence of	Anmerkung: diese Leitlinie ist eine reine Expertenmeinung!!	-	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	symptoms from metastatic disease (level of evidence: 3).			
Dutch Urological Association 2007 [67]	Für lokal begrenztes PCa wird HT nicht als Therapieoption angegeben. Für lokal fortgeschrittenes PCa: Hormone therapy is a treatment option for patients with cT3 prostate cancer who refuse external radiotherapy or for whom external radiotherapy is contraindicated. Given the risk of adverse events associated with hormone therapy, delayed initiation of therapy is preferred. When counselling patients, it is important to discuss the adverse events associated with long-term hormone therapy, which include impotence and bone decalcification.			
AUA 2007 [117]	Keine RCTs, lediglich retrospektive Studien, die z.T. auch lokal fortgeschrittene Stadien einschließen. Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes. Alleinige Hormontherapie keine Standardtherapie für lokalisierte Stadien. Option für symptomatische palliative Patienten mit kurzer Lebenserwartung.	Recommendation	2+	66-68

A2) Leitlinien zu Watchful Waiting

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
NICE 2008 [102]	Men with localised prostate cancer who have chosen a watchful waiting regimen and who have evidence of significant disease progression (that is, rapidly rising prostate specific antigen (PSA) level or bone pain) should be reviewed by a member of the urological cancer MultiDisciplinary Team. Qualifying statement: In the absence of evidence there was GDG consensus that this recommendation would avoid unnecessary investigations.		-	-
EAU 2007 [66]	Options for WW in locally advanced disease (stage T3-T4): Asymptomatic patients with well- or moderately differentiated cancer, CaP and a short life expectancy	-	level of evidence: 3	-
Dutch Urological Association 2007 [67]	Active monitoring and initiation of hormone therapy when symptoms or metastases arise can be considered for patients with limited life expectancy (< 10 years).	-	Level 3	Adolfsson, Rana (s.u.)

A3) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Autoren, Jahr	Studien-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behand-lungen wurden geprüft?	Welche Out-comes?	Ergebnisse	Be-merkungen	LoE	Literatur-belege

Autoren, Jahr	Studien-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behand-lungen wurden geprüft?	Welche Out-comes?	Ergebnisse	Be-merkungen	LoE	Literatur-belege
Antonarakis 2007 [835]	Syst. Review	10 Studien (RCTs und Beobachtungsstudien) aus systemat. Suche in MEDLINE, EMBASE, CancerLit, Cochrane von 1986 bis September 2006	Einfluss jeglicher AS bei Patienten mit nichtmet. PCa als Monotherapie auf outcomes	DFS und OS	5-Jahres-DFS 57% 5-Jahres-OS 70% Medianes DFS 6 Jahre Medianes OS 7 Jahre	Lokal fortgeschritten mit lokal begrenzt vermischt, verschiedene Outcome-Definitionen der verschiedenen Studien, Einschluss nicht nur von RCTs sondern auch von Fallserien	1(-)	9, 23, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41
Boustead 2007 [476]	Syst. Review/ Meta-Analyse	7 RCTs aus systematischer Suche in CENTRAL, BIOS, DARE, EMBASE, MEDLINE bis Juli 2006	Sofortige vs verzögerte HT bei „Standard treatment“ (RPE, RT, WW) bei lokal fortgeschrittenem nichtmetastasiertem PCa	Sterblichkeit (overall mortality), PCSM, OP, LP, DP	Subgruppen-Analyse für WW-Patienten: RR für Sterblichkeit geringer bei sofortiger vs. verzögerter HT: 0,88 (95%CI 0,81-0,96) Keine Subgruppen-Analysen für übrige Outcome-Parameter	Subgruppen-Analyse nicht graphisch dargestellt; MRC- und Studer-Studie (s.u.) mit eingeschlossen	1+	23-30
Conti 2007 [523]	Syst. Review/ Meta-Analyse	5 RCTs aus systematischer Suche in CENTRAL (Cochrane) 2002-2006, MEDLINE 1966-2006, EMBASE 1980-2006, LILACS 1982-2006	Intermittierende (IAS) vs. kontinuierliche Androgen-Suppression (CAS)	Nebenwirkungen, einziges Effekt-Outcome: FBP in nur einer Studie	Meta-Analyse auf Grund uneinheitlicher Outcomes nicht möglich FBP ohne signifikante Unterschiede zwischen IAS und CAS Impotenzraten signifikant geringer bei IAS als bei CAS Übrige Nebenwirkungen ohne signifikante Unterschiede: gastrointestinal, Hitzewallungen, Sehstörungen, Leberenzymveränderung, Gynäkomastie, Anämie, Alkoholintoleranz	Kurzes Follow-up der Studien, geringe Fallzahl, kaum Effekt-Outcomes; Fazit der Autoren: „In the light of currently available information on impotence, IAS may have slightly fewer outcomes for side effects than CAS and has lower treatment costs…”	1+	Calais 2002, de Leval 2002, EAU TULP 2002, Hering 2000, Yamanaka 2005
Hummel 2003 [836]	HTA-Bericht	eine Fallserie mit 110 nacheinander eingeschlossenen Patienten, die lokale Therapie abgelehnt	Dreifache Androgenblockade (LH-RH-Agonist+ Antiandrogen+	PSA-Verlauf	Mediane Nachbeobachtung 36 Monate, nach 3 Monaten Abfall von PSA unter 0,1 ng/ml in 95% der Patienten, danach stabil niedrige Spiegel keine Vergleichsintervention, keine		3	40

Autoren, Jahr	Studien-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behand-lungen wurden geprüft?	Welche Out-comes?	Ergebnisse	Be-merkungen	LoE	Literatur-belege
		hatten, Durchschnittsalter 67, Stadien T1-3, durchschnittliches PSA 13,2 ng/ml, durchschnittlicher Gleason 6,6	Finasterid, im Mittel für 13 Monate		systematische Erhebung anderer Outcomes als PSA			
PCTCG 2000 [482]	Syst. Review/ Meta-Analyse	27 RCTs aus systematischer Suche, 8275 Patienten	MAB vs AS bei Pat. mit M1 (88%) und T3/4 M0 („locally advanced")	Sterblichke it (all cause mortality)	Subgruppen-Analyse für alle M0-Patienten: kein signifikanter Unterschied in Sterblichkeit	Suchstrategie sehr spärlich	1+	10-35
Wilt 2001 [478]	Syst. Review/ Meta-Analyse	4 RCTs (2.167 Pat) aus systemat. Suche in MEDLINE, EMBASE, CancerLit, Cochrane u.a. von 1966 bis August 2001	Frühe vs. verzögerte AS bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten PCas	OS, PCSS, PFS	10-Jahres-OS signifikant besser für frühe Therapie, 1-, 2-, 5-Jahres OS etwas besser für frühe Therapie, aber nicht signifikant PCSS etwas besser für frühe Therapie, aber nicht signifikant PFS in allen Studien besser für frühe Therapie, aber kein Daten-Pooling möglich auf Grund variierender Definitionen von PFS	Sowohl Patienten mit lokal fortgeschrittenem als auch metastasiertem PCa, keine Subgruppen-Analysen	1++	Messing 1999, MRC 1997, Jordan 1977, Byar 1973

Zusätzliche zugrunde liegende Primärliteratur (vorzugsweise in den Quellen aggregierter Evidenz unberücksichtigte Literatur)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Follow-up	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bill-Axelson 2005 [78]	RCT	n=695	T1b-T2N0M0 WHO Grad 1-2 Gleason 2-10 PSA<50ng/ml	RPE (n=347)	WW (n=348)	Median 8,2 J.	Dis.spec. mort. Distant mets. Local Progr. Overall mort.	RR (95 % CI) 0,56 (0,36-0,88) 0,60 (0,42-0,86) 0,33 (0,25-0,44) 0,74 (0,56-0,99)	Patienten hauptsächlich im Alter unter 65 Jahren, Vor-PSA-Ära	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Follow-up	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
Boccardo 2005 [837]	RCT	114	46% cT1-4; 47% PSA-Rezidiv nach lokaler Therapie, 7% adjuvant	Bicalutamide (B) (n=40)	1. B+Tam (37 Pat) 2. B+ ANA (36 Pat)	Median 12 Monate	Inzidenz von Gynäkomastie, Brustschmerz, PSA-Halbierung, NW, QOL, Sexualfunktion	Gynäkomastie signifikant geringer in B+Tam-Gruppe als in beiden anderen Gruppen PSA-Halbierung in allen 3 Gruppen gleich NW signifikant häufiger in B+ANA-Gruppe, schwere NW in allen Gruppen gleich häufig QOL+Sexualfunktion keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen	Kleine Patientenzahlen, kurzer Follow up, lediglich PSA als Surrogatmarker, keine Randomisation gegen abwartendes Vorgehen	1-
Bono 1998 [838]	RCT	241	41% cT3/4 M0 (Stadium C), 59% M1	Leuprorelin (n=120)	Leuprorelin + Flutamide (121)	Median 43,7 Monate	TTF, TTP, TTD	Keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Outcomes zwischen den beiden Gruppen		1+
Herr 2000 [475]	Retrospektive Kohorte	144	cT3 oder Rezidiv nach RPE oder RT, medianes Alter 66 J	HT (Orchiektomie oder LHRHa oder LHRHa+ Antiandrogen)	WW	1 J	QOL (EORTC-, Intrusion-, QL-Fragebögen)	Baseline-Scores vor Therapie ohne signifikante Unterschiede kombinierte Werte nach 6 und 12 Monaten: signifikant schlechtere Werte in HT-Gruppe bezüglich „Physical Function“, „Fatigue“, „Sexual Problems“, allgemeine QOL signifikant schlechtere Werte für LHRHa (Leuprolide)+/- Flutamide im Vergleich zu Orchiektomie	Geringe Patientenzahl, keine Randomisation	2(-)
Iversen 2000 [839]	„RCT“, open label	480	M0, cT3/4	Bicalutamid 150 mg (n=320)	Kastration (Goserelin n=138 oder Kastration n=22)	Median 6,3 J	TTD, TTP, QOL, OS	TTP, OS ohne signifikanten Unterschied, QOL besser in Bicalutamid-Patienten bezüglich „sexuellen Interesses“ und „körperlicher Leistungsfähigkeit“	Randomisation, Verblindung etc. nicht beschrieben, ungleich große Gruppen, open label, spärliche Pat-Charakteristika	1-
Iversen 2006 [473]	RCT	1.218	cT1-4 Nx M0; 59,5% T1/2,	Standard care + HT	Standard care ohne	Median 7,1 J	HR für Progressi	HR für PFS HT vs keine HT: T1-4: 0,65 (signifikant)	für viele Patienten wurde HT „open	1(+)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Follow-up	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
			40,4% T3/4; „standard care“: 12,7% RPE, 6,4% RT/Brachy, 80,1% WW	(Bicalutamide) (607 Pat)	HT (611 Pat)		on (PFS) und Tod (OS), NW	T1-2: 0,85 (n.s.) T3-4: 0,47 (signifikant) HR für OS HT vs. keine HT: T1-4: 0,91 (n.s.) T1-2: 1,23 (n.s.) T3-4: 0,65 (signifikant) HR für OS HT vs. keine HT in WW-Subgruppe: T1-2: 1,18 (n.s.) T3-4: 0,67 (signifikant) NW Bicalutamide: Brustschmerz (63,6%), Gynäkomastie (58,5%), Impotenz (17,4%), Libidoverminderung (3,8%)	label“ unverblindet eingesetzt	
Johansson 1997 [840]	Prospektive Kohorte	642	Alter durchschn. 72J, 300 cT0-2 Nx M0, 183 cT3-4 Nx M0, 159 cT0-4 Nx M1	Initiale Therapie (RT oder RPE oder HT (Östrogen oder Orchiektomie)	WW	Durchschn. 14 J	Überleben	15-Jahres-Überleben in cT0-2 Nx M0: mit initialer Therapie 81% mit WW 81% 15-Jahres-Überleben in cT3-4 Nx M0: 57% 15-Jahres-Überleben in cT0-4 Nx M1: 6%	Daten nicht Gleason- oder PSA-adjustiert	2(+)
MRC 1997 [479]	RCT	938	cT2-4 „too advanced for curative treatment“ 500 M0 (54%), 173 Mx (19%), 261 M1 (28%)	Sofortige HT (Orchiektomie oder LHRHa) (n=469); M0 n=256)	Verzögerte HT (n=465); M0 n=244	?	TTDDP, TTD overall, TTD from prostate cancer	für M0-Patienten: signifikanter Unterschied in TTDDP: höher für sofortige HT signifikanter Unterschied in TTD overall und TTD prostate cancer: höher für sofortige HT	Spärliche Randomisationsangaben, TURP und Bestrahlung ebenfalls eingeschlossen, Vermischung cT2 und cT3/4; medianes Follow-up nicht angegeben; Ergebnisse in Meta-Analyse von	1(-)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Follow-up	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
									Boustead enthalten	
Parker 1985 [474]	Retrospektive Kohorte	263		Initiale HT	WW, HT bei Symptomen	?, mind. 5 J	OS, DFS	Medianes OS 39,6 Mo Kein Unterschied im Ansprechen und DFS im Vergleich initiale HT vs WW	Daten nicht Gleason- oder PSA-adjustiert, inhomogene Patientengruppe	2(-)
Rana 1994 [841]	Prospektive Kohorte	199	Alter durchschn. 74J, T2-4 Nx M0	Orchiektomie entweder nach Diagnose oder erst bei symptomatischer Metastasierung oder dazwischen, Vergleich mit Outcomes mit alters-gematchter Bevölkerung		?, mindestens 4,2 J	OS, DSS, MVA auf prädiktive Faktoren für OS und DSS	5-J-OS PCa 42% = 17% geringer als gesunder Altersdurchschnitt 10-J-OS PCa 16% = 15% geringer als gesunder Altersdurchschnitt 5-J-DSS 70% 10-J-DSS 50% Grenzwertig signifikanter Prädiktor für OS: Alter Deutlich signifikanter Prädiktor für DSS: Gleason, Stadium (geringer Einfluss) Ohne prädiktive Bedeutung: frühe vs. späte Orchiektomie	Geringe Fallzahl, Bias-Gefahr durch nicht-randomisiertes Design, ungenaue Follow-up-Angabe, Vergleich mit nicht-PCa-Männern sinnvoll	2(+)
Sieber 2004 [842]	„RCT“, open label	103	cT1-4, Nx, M0	LHRH-Agonist (n=52)	Bicalutamid (n=51)	96 Wo	BMD, FFM, Serum-Lipide, andere NW	Statistisch signifikant geringerer BMD-Verlust nach 96 Wochen in Bicalutamid-Arm, keine Unterschiede bezüglich FFM und Lipide	Vermischung c1/2 mit c3/4 ohne Subgruppen-Analyse, Open Label, warum wurden cT1/2 nicht lokal kurativ behandelt?, Begleittherapien? Randomisation, Verblindung etc. nicht beschrieben	1-
Studer 2008 [480]	Subgruppen-Analysen	939	cT0-4 N0-2 M0, lokale Therapie	Sofortige HT (ADT) (Buserelin	verzögerte HT (ADT) (Buserelin	7,8J	OS, prostate-cancer	HR für PCSM in beiden Armen mit Baseline-PSA korreliert (>50 vs ≤8) HR im Arm sofortige HT: 4,3	Schlussfolgerung der Autoren: Patients with a baseline PSA > 50	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Follow-up	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
	aus RCT von 2006 (s.u.)		abgelehnt oder technisch nicht möglich	oder Orchiekto mie) n=493	oder Orchiekto mie) n=492		mortality, Stratifikat ion nach Baseline-PSA und PSAD	HR im Arm verzögerte HT: 3,5 Kein signifikanter Unterschied bezüglich PCSM zwischen beiden Armen wenn Baseline-PSA zwischen 8 und 50 lag Kein signifikanter Unterschied bzgl. PCSM zwischen beiden Armen wenn Baseline-PSA >50 Auswertung der PSAD im verzögerten Arm für Patienten mit Baseline-PSA zwischen 8 und 50: PCSM bei PSAD≤12 Mo vs. >12 Mo: RR = 7,5	ng/ml and/or a PSADT < 12 mo were at increased risk to die from PCa and might have benefited from immediate ADT, whereas patients with a baseline PSA < 50 ng/ml and a slow PSADT (>12 mo) were likely to die of causes unrelated to PCa, and thus could be spared the burden of immediate ADT.	
Studer 2006 [477]	RCT	985	cT0-4 N0-2 M0, lokale Therapie abgelehnt oder technisch nicht möglich	Sofortige HT (Buserelin oder Orchiekto mie) n=493	verzögerte HT (Buserelin oder Orchiekto mie) n=492	7,8 J	OS, prostate-cancer mortality, symptom -free survival	OS significant höher für sofortige HT, wobei PCa-Mortalität und symptomfreies Überleben nicht unterschiedlich waren; OS-Vorteil durch weniger nicht-PCa-assoziierte Todesfälle in der sofort therapierten Gruppe	Methodisch gute Studie; Ergebnisse in Meta-Analyse von Boustead enthalten	1++
Tyrrell 1998 [519]	RCT	1.453	cT3/4 M0 oder cTx M1;	HT mit Bicalutami d (Casodex) (n=1.027)	HT mit Kastration (Goserelin oder Orchiekto mie; n=423)	100 Wo	TTD	Daten für M0-Gruppe „unreif“, daher nicht ausgewertet	Angegebene Patientenzahlen decken sich nicht mit Angaben in Tabellen, Rando-misation nicht beschrieben, ungleiche Patientenzahlen in den Gruppen	1-
Tyrell 1991 [843]	RCT	571	cT3/4 M0 (43%) oder cTx M1	Goserelin + Flutamid (n=287)	Goserelin (n=284)	25 Mo	Subjektiv es und objektive s	Keine signifikanten Unterschiede in M0-Gruppe bezüglich objektivem Ansprechen und OS; übrige Parameter ebenfalls ohne	Randomisation nicht beschrieben	1(-)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Follow-up	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkung	Evidenz-Niveau (SIGN)
							Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, TTP, TTF, OS	signifikante Unterschiede, aber hier keine getrennte Analyse für M1 vs M0-Patienten		
Ueno 2006 [844]	Retrospektive Kohorte	628	cT1/2 (61%) cT3 (39%), N0 M0	CAB (LHRHa+ NSAA oder LHRHa+ SAA) in 63,5% oder einfache AS/Kastration in 36,5%	keine	?; >8 J	DSS, OS	8-J-DSS 89,1% 8-J-OS 75% Kein signifikanter Unterschied zwischen lokal begrenzt und fortgeschritten 8-J-DSS nach D'Amico-Risiko-Gruppen: Low: 97,6% Intermediate: 95,5% High: 78,6% Signifikant besserer Verlauf in Gruppe mit PSA-Nadir innerhalb von 6 Monaten gegenüber signifikant schlechterem Verlauf in Gruppe, deren PSA nicht unter 0,2 abfiel	Retrospektive Kohorte – keine Vergleichsgruppe	2 bis 3

6. Diagnostik und Therapie des metastasierten oder rezidivierten Prostatakarzinoms

6.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

Dieses Kapitel wurde wurde auf der Basis der Quell-Leitlinien {{12251 National Collaborating Centre for Cancer 2008;12252 Dutch Urological Association 2007;5720 Heidenreich,A. 2007;}} sowie aufgrund von Literatur erstellt, die durch die Autorengruppe eingebracht wurde.

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

(Empfehlungen fett, Kommentare zum Thema nicht fett), Empfehlungsgrad nur wenn es auch Empfehlungsgrade gibt

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	Analyse serial prostate specific antigen (PSA) levels after radical treatment using the same assay technique. Biopsy of the prostatic bed should not be performed in men with prostate cancer who have had a radical prostatectomy. Biopsy of the prostate after radiotherapy should only be performed in men with prostate cancer who are being considered for local salvage therapy in the context of a clinical trial. For men with evidence of biochemical relapse following radical treatment and who are considering radical salvage therapy: – Routine MRI scanning should not be performed prior to salvage radiotherapy in men with prostate cancer – Perform an isotope bone scan if symptoms or PSA trends are suggestive of metastases. Biochemical relapse (a rising PSA) alone should not necessarily prompt an immediate change in treatment. Biochemical relapse should trigger an estimate of PSA doubling time, based on a minimum of 3 measurements over at least a 6 month period.	
EAU 2007 [66]	*Definition of recurrence* • Following radical prostatectomy, PSA values > 0.4 ng/mL represent recurrent cancer. • Following radiation therapy, a PSA value 2 ng/mL above the nadir after radiation therapy represent recurrent cancer. *Definition of local and systemic failure* • Local failure following radical prostatectomy is predicted with an 80% probability by PSA increase > 3 years after radical prostatectomy, PSADT > 11 months, Gleason score < 6, stage < pT3a pN0, pTx R1. • Systemic failure following radical prostatectomy is predicted with > 80% accuracy by a PSA increase < 1 year after radical prostatectomy, PSADT of 4-6 months, Gleason score 8-10, stage pT3b, pTxpN1.	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	• Local failure after radiation therapy is documented by a positive prostatic biopsy and negative imaging studies. • Prostatic biopsy after radiation therapy is only necessary if local procedures such as salvage prostatectomy are indicated in an individual patient. Diagnostic procedures in patients with PSA relapse 1. Following radical prostatectomy, CT scans of the pelvis and abdomen are of low sensitivity and specificity in patients with PSA levels < 20 ng/mL or a PSA velocity of < 20 ng/mL/year. 2. Endorectal MRI or PET scans may help to detect local recurrences if PSA is > 1 - 2.0 ng/mL but is not yet part of routine clinical use. 3. If available, the capromab pendetide scan shows a diagnostic yield of 60% to 80% independent of the PSA serum level. 4. Following radiation therapy, local recurrence is documented by a positive biopsy > 18 months after the procedure.	
Dutch Urological Association 2007 [67]	How is PSA recurrence diagnosed after radical prostatectomy with curative intent? To diagnose PSA recurrence after radical prostatectomy requires two PSA tests of > 0.2 ng/mL with an interval of 2-3 months. If the PSA doubling time is less than 10 months, it is likely that metastases or micrometastases are present. Additional tests for PSA recurrence after radical prostatectomy Biopsy of the prostate bed, ultrasound of the prostatic region, and DRE are not required to diagnose local recurrence after radical prostatectomy if the PSA level is low (< 2.0 ng/mL). Requesting a bone scan is not necessary for asymptomatic patients with PSA recurrence after radical prostatectomy and PSA < 20 ng/mL. Given its low sensitivity for detecting local recurrence in patients with PSA recurrence after radical prostatectomy, CT scan of the lower abdomen is not recommended. MRI is not recommended for detecting local recurrence.	-

6.2 Therapie des PSA-Rezidivs / des PSA-Progresses sowie der PSA-Persistenz

Recherchedatum: 16.2.2009

Suchstrategie: (("Salvage Therapy"[Mesh]) OR ("Recurrence"[Mesh]) OR (recurrence OR relapse) OR salvage) AND ((prostate[tiab] OR prostatic[tiab]) AND (*carcinoma[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR cancer[tiab] OR neoplas*[tiab] OR malign*[tiab])) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) AND humans[mh]) Limits: **Publication Date from 2000/01/01 to 2009/02/07**

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	It is not known whether treating biochemical relapse, rather than waiting until there are clinical signs of disease, will influence survival. Biochemical relapse after radical treatment, in many cases, does not lead to metastases or death from prostate cancer. Whether men with biochemical relapse should be treated depends in part on the timing and rate of rise of PSA as a predictor of clinical progression. Management options can be divided into local salvage therapies and systemic therapies. Recommendations ˜ Biochemical relapse (a rising PSA) alone should not necessarily prompt an immediate change in treatment. ˜ Biochemical relapse should trigger an estimate of PSA doubling time, based on a minimum of 3 measurements over at least a 6 month period. Qualifying statement: There is evidence from longitudinal studies and clinical trials to support making these recommendations. Local Salvage Therapy For men with biochemical relapse following radical prostatectomy Surveys of current practice in the UK have shown a large variation in the selection of men for salvage radiotherapy: whether to give radiotherapy as soon as relapse is confirmed or when a PSA threshold is reached; whether to treat just the prostate bed or surrounding tissues as well; and whether or not to use adjuvant hormonal therapy in addition. Recommendations ˜ Men with biochemical relapse after radical prostatectomy, with no known metastases, should be offered early radical radiotherapy to the prostatic bed. Qualifying statement: There is a range of evidence to support this recommendation. ˜ Men with biochemical relapse should be considered for entry to appropriate clinical trials.Qualifying statement: This recommendation is based on GDG consensus. For men with biochemical relapse following radical radiotherapy (external beam or brachytherapy) Salvage local therapies for biochemical relapse after radiotherapy (external beam or brachytherapy) include radical prostatectomy, cryotherapy and high intensity focused ultrasound. Radical prostatectomy as salvage has been shown to produce biochemical control in highly selected men but carries a higher risk of incontinence, impotence and rectal damage than when used as primary treatment. Systemic Therapy Hormonal therapy may control symptomatic, progressive or metastatic disease following either surgery or radiation. There are variations in practice with regard to the indications for, and the timings of, hormonal therapy in these situations. Other systemic therapies such as chemotherapy, bisphosphonates and celecoxib are being investigated in continuing clinical trials.	n.a.
	Recommendation ˜ Hormonal therapy is not routinely recommended for men with prostate cancer who have a biochemical relapse unless they have: – symptomatic local disease progression, or – any proven metastases, or – a PSA doubling time of < 3months. Qualifying statement: There is evidence from randomised controlled trials to support this recommendation.	
EAU 2007	MANAGEMENT OF PSA RELAPSE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
[66]	1. Local recurrences are best treated by salvage radiation therapy with 64-66 Gy at a PSA serum level < 1.5 ng/mL 2. Expectant management is an option for patients with presumed local recurrence unfit for, or unwilling to undergo, radiation therapy 3. PSA recurrence indicative of systemic relapse is best treated by early ADT resulting in decreased frequency of clinical metastases 4. LHRH analogues/orchiectomy or bicalutamide at 150 mg/day can both be used when there is indication for hormonal therapy	B B B A
	MANAGEMENT OF PSA RELAPSE AFTER RADIATION THERAPY 1. Local recurrences may be treated by salvage radical prostatectomy in carefully selected patients). 2. CSAP and interstitial brachytherapy are alternative experimental procedures in patients not suitable for surgery. 3. ADT is an option in patients with patients with presumed systemic relapse.	 C C B
	GUIDELINES FOR SECOND-LINE THERAPY AFTER CURATIVE TREATMENT 1. Presumed local failure Patients with presumed local failure only may be candidates for salvage after radical radiotherapy. This should be given with at least 64 Gy and preferably prostatectomy before PSA has risen above 1.5 ng/mL. Other patients are best offered a period of watchful waiting (active monitoring) with possible hormonal therapy later on. 2. Presumed local failure Selected patients may be candidates for salvage radical prostatectomy after radiotherapy although patients should be informed concerning the comparatively high risk of complications. Other patients are best offered a period of watchful waiting (active monitoring) with possible hormonal therapy later on. 3. Presumed distant There is some evidence that early hormonal therapy may be of benefit in +/- local failure delaying progression and possibly achieve a survival benefit in comparison with delayed therapy. The results are not without controversy. Local therapy is not recommended except for palliative reasons .	 B B C B
Dutch Urological Association 2007 [67]	1. PSA-Rezidiv nach Radikaler Prostatkektomie *Optimal treatment - outcomes following radiotherapy* External radiotherapy may be considered for patients with PSA recurrence after radical prostatectomy suspected of having local recurrence, provided that the PSA value is < 1.0 ng/mL. *Optimal treatment - outcomes following hormone therapy* Hormone therapy is not recommended for the treatment of PSA recurrence. The decision to treat or not to treat should be based not only on what is known about the natural course of the disease, but also on the patient's health status, life expectancy, and willingness to accept the side effects associated with additional therapy. In principle, there are two treatment options for patients with PSA recurrence after radical prostatectomy: radiotherapy and hormone therapy. Outcomes following radiotherapy Schild found no evidence that radiotherapy improves survival in patients with PSA recurrence, compared with historical controls (Schild 2001). Similarly, in a study reported by Nelson and Lepor, the 5-year rate of PSA control after radiotherapy for PSA recurrence was only 25-35% (Nelson 2003). The results of multiple retrospective analyses suggest that new PSA progression and metastasis-free survival depend on the level of PSA at the start of radiotherapy, indicating a threshold PSA value of 2.0 ng/mL (Leventis 2001). In a comparative study, the 5-year survival rate after treatment with radiotherapy was 96% in patients with increased PSA only (n=60) and 78% in those with palpable local recurrence (n=42; p=0.02) (Macdonald 2004). Stephenson et al evaluated 250 patients with PSA recurrence treated with salvage external beam radiation therapy (EBRT) at	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	five university clinics in the USA (Stephenson 2004). With a median Follow-up of 45 months, 50% of patients had confirmed further progression. The most important prognostic factors for progression were Gleason score, PSA value prior to radiotherapy, negative surgical margins, seminal vesicle invasion, and PSA doubling time. In a review article, Bowers Hayes and Pollack found that the most important factors associated with unfavourable outcomes after salvage radiotherapy were PSA doubling time (< 10 months) and pre-radiotherapy PSA value (> 1.0 ng/mL) (Bowers Hayes 2005). The addition of hormone therapy to radiotherapy may be beneficial, particularly in patients with unfavourable prognostic factors (pre-RT PSA, seminal vesicle invasion, Gleason score > 7). There is evidence that external radiotherapy induces a biochemical response in 20-65% of patients with PSA recurrence. Level 3: C Nelson 2003, Macdonald 2004, Stephenson 2004.There is evidence that response to external radiotherapy is better if the PSA level at recurrence is low, and before local recurrence is detectable (by biopsy, DRE, or ultrasound of the prostate bed). Level 3: C Bowers Hayes 2005 Outcomes following hormone therapy No studies were found that evaluated the survival benefit of hormone therapy in patients with PSA recurrence after radical prostatectomy. The working group is of the opinion that hormone therapy in patients with PSA recurrence after curative therapy is not supported by the results of scientific research. Level 4	
	2. PSA-Rezidiv nach EBRT Radical salvage prostatectomy The decision to perform salvage prostatectomy is made on an individual basis, considering the patient's life expectancy, comorbidity, and tumour characteristics as well as the patient's assessment of the benefits and risks of this intervention. Centralisation of this intervention is preferred. A minimum number of procedures per year is required to gain experience with salvage prostatectomy. This experience can only be accumulated if treatment is centralised. There is evidence that salvage prostatectomy reduces PSA to undetectable levels in 50% of patients. Level 3: C Gheiler 1998, Vaidya 2000, Stephenson 2005. There is evidence that salvage prostatectomy results in adverse events in a large proportion of patients.Level 4 For which patients with local recurrence following EBRT should brachytherapy be considered? The decision to perform salvage brachytherapy is made on an individual basis, considering the patient's life expectancy, comorbidity, and tumour characteristics as well as the patient's assessment of the benefits and risks of this intervention. Centralisation of this intervention is preferred. A minimum number of procedures per year is required to gain experience with salvage brachytherapy. This experience can only be accumulated if treatment is centralised. Experience with this technique is insufficient at this time to formulate recommendations for a guideline on standard patient care. Further research on the long-term efficacy and safety of brachytherapy in this setting is warranted. There is limited evidence that, in a selected group of patients, brachytherapy for PSA recurrence after external radiotherapy may have favourable effects with relatively few adverse events. Level 3: C Grado 1999, Battermann 2000 Hormone therapy Hormone therapy is not recommended for patients with PSA recurrence. If the patient wishes to undergo hormone therapy, the benefits and risks of adjuvant hormone therapy must be weighed against active monitoring.	
	3. PSA-Rezidiv nach Brachytherapie Optimal treatment	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Salvage treatment after brachytherapy may be considered only after a long interval (4-5 years). The choice of therapy for patients with local recurrence following brachytherapy is made on an individual basis, considering the patient's life expectancy, comorbidity, and tumour characteristics. The benefits and risks of treatment should be weighed against active monitoring. Curative treatment options for PSA recurrence after brachytherapy are salvage radical prostatectomy, external radiotherapy, and repeat brachytherapy. Experience with cryotherapy and high intensity focused ultrasound (HIFU) is not sufficient to recommend them as salvage therapy at this time; it is clear that the rate of complications with these modalities is not less than that with other modalities (de la Taille 2000). The indications for treatment with curative intent after brachytherapy are similar to the indications after EBRT. The latter is difficult to estimate but known pre-brachytherapy risk factors, such as PSA, Gleason score, and clinical stage, may be useful. A PSA doubling time > 6 months is associated with a lower risk of metastases (Tefilli 1998). An interval between brachytherapy and PSA recurrence measured in years suggests local recurrence, whereas early PSA recurrence is indicative of metastases. Salvage prostatectomy Salvage prostatectomy is rarely performed because it is associated with severe adverse events. Little data have been published on the use of salvage prostatectomy after brachytherapy (Beyer 2003 Battermann 2004). External radiotherapy Few studies have evaluated salvage EBRT after brachytherapy. A long interval is favourable for two reasons: the risk of metastases is lower, and the risk of severe radiation damage is lower. Careful patient selection is important in this setting (Beyer 2003). Second brachytherapy A second round of brachytherapy as salvage therapy has been applied on a limited scale (Wallner 1990 , Battermann 2000). As with EBRT, a long interval is favourable. A long interval is associated with an increased chance of local recurrence only, better outcomes, and a limited risk of severe adverse events. Palliative hormone therapy Conclusions: No studies were found evaluating hormone therapy for PSA recurrence after external radiotherapy. There is little data on the effects of curative therapy after brachytherapy. Treatment options include radical salvage prostatectomy, external radiotherapy, and brachytherapy, but use depends greatly on the interval between primary therapy and the confirmation of recurrence. A short interval is associated with a greater risk of long-term adverse events and complications than a long interval. Level 4	

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
PSA-Rezidiv nach RPE						
syst. Review	Jereczek-Fossa, 2007 [501]	systematische Recherche 1990-3/2007 (Medline) Suchbegriffe: prostate cancer AND radiotherapy unter den Treffern nur nicht-randomisierte Studien	Strahlentherapie bei Prostatakaarzinom hier nur Salvage Strahlenthrapie bei PSA- Rezidiv nach RPE dargestellt	- günstige Resultate bei niedrigem PSA (<1ng/ml) - GS, SVI, absolutes PSA-Niveau, PSA-DT wichtige bestimmende Faktoren für Erfolg der RT - sollten gleichzeitig Wahl der Rezidivtherapie (nur lokal, lokal und systemisch, nur systemisch) mitbestimmen - keine starke Evidenz für optimale Dosierung der RT - Dosis von 64-70 GY scheint Krankheitskontrolle signifikant zu beeinflussen (retrospektive Daten)	3	- Buskirk SJ, et al. J Urol 2006 - Cheung R, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 - Hayes SB, Pollack AE. J Clin Oncol 2005 - Parker C, et al. Radiother Oncol 2001 - Stephenson AJ, Slawin KM. Nat Clin Pract Urol 2004 - Simmons MN, et al. Eur Urol 2007 - Cox J, et al. J Clin Oncol 1999
				- als ‚ideale' Voraussetzung für lokale Rezidivtherapie wird beschrieben: PSA-Anstiegsgeschwindigkeit ≤2ng/ml/J vor Behandlung, PSA-rezidivfreies Intervall >3J, PSA-DT nach Behandlung ≥12 Monate, GS <8, kein SVI o. Lymphknotenbefall	3	- Lee AK, D'Amico AV. J Clin Oncol 2005

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben					LoE	Literatur-belege
				- auch bei hochmaligner Erkrankung u./o. schneller PSA-DT (wahrscheinliche Vorhersage progressiver Metastasierung) kann durch RT ein Therapieansprechen, das durch die Autoren als dauerhaft eingeschätzt wird, erzielt werden (retrospektive Daten)					k.A.	- Stephenson AJ, et al. JAMA 2004
				- bei PSA > 0.9 ng/ml Biopsie der Harnröhrenanastomose empfohlen - bei neg. Biopsie eher systemische Therapie als RT					k.A.	- Roscigno M, et al. Radiother Oncol 2007
				- Wirksamkeitsnachweis für RT bei klinisch offensichtlichem Rezidiv begrenzt					k.A.	- Choo R,et al. Radiother Oncol 2005
syst. Review	Pasquier, 2008 [442]	systematische Recherche in Pubmed, CancerLit und Medline 1990-2008, MeSH: prostate cancer, prostatectomy, radiotherapy, adjuvant radiotherapy, postoperative, salvage radiotherapy, u.a. +Handsuche	adj. und Salvage-Strahlentherapie (hier nur Ergebnisse zu Salvage-Strahlentherapie dargestellt)	Autor	n	med. PSA (ng/ml)	med. Dosis (Gy)	PSA-Rezidivfreiheit	3	siehe Befunde
				Catton et al. 2001	22	2.8	60	19% at 5 y		
				Cadeddu et al. 1998	82	4.1	64	10% at 5 y		
				Garg et al. 1998	78	1.2	66	65% at 3 y		
				Pisansky et al. 2000	166	0.9	64	46% at 5 y		
				Anscher et al. 2000	89	1.4	66	50% at 4 y		
				Leventis et al. 2001	49	2.1	66	24% at 5 y		
				Chawla et al. 2002	54	1.3	64.8	35% at 5 y		
				Taylor et al. 2003	71	0.8	70	66% at 5y		
				Buskirk et al. 2006	368	0.7	64.8	35% at 8 y		
				Kalapurakal et al. 2002	41	0.5	65	57% at 5 y		
				Tsien et al. 2003	57	1.2	65	30% at 8 y		
				Peyromaure et al. 2003	62	2.5	65	42% at 5 y		
				Hagan et al. 2004	91	4.5	64	55% at 5 y		
				Pazona et al. 2005	307	0.8	64	40% at 5y		
								25% at 10 y		
								34% at 10 y		
				Ward et al. 2004	211	0.6	64	32% at 6 y		
				Stephenson et al. 2004	1540	1.1	65	35% at 5 y		
							60–66			

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
				Neuhof et al. 2007 171 1.1		
PSA-Rezidiv nach RT						
syst. Review	Nguyen, 2007 [491]	syst. Recherche in Pubmed 1990-2005 (+Handsuche in Referenzlisten) Suchbegriffe: salvage therapy, radiation failure, radiation recurrence, prostate cancer, salvage brachytherapy, salvage prostatectomy, salvage cryotherapy, reirradiation	Diagnostik, Therapie, Nachsorge, Komplikationen bei lokaler Rezidivtherapie bei PSA-Rezidiv nach RT	RPE: - insgesamt 14 Studien seit 1990 (n=531) - 5J-Raten für RFS (biochemical) nach RPE zwischen 50% und 60% - bei PSA<10ng/ml z.Zt. der RPE signifikant geringere PSA-Rezidive als bei PSA≥10ng/ml	k.A.	1. Bianco FJ Jr, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 2. Ward JF, et al. J Urol 2005 3. Cheng L, et al. Cancer 1998
				Zystoprostatektomie (CP): - 5J-Raten für RFS (biochemical) schlechter im Vergleich zu RPE - (lokal ausgedehnte Karzinome) cave: systematischer Fehler durch Patientenauswahl nicht auszuschließen! -Schlussfolgerung der Autoren: stellen CP als Monotherapie in Frage	k.A.	- siehe 2. 4. Gheiler EL, et al. Urology 1998
				neoadjuvante Androgendeprivation: - nur retrospektive Daten verfügbar: SM+-Raten nicht geringer, auch keine weiteren positiven Resultate - geringster Anteil SM+ = 21% (n=24), gleichzeitig - 5J-Raten für RFS (biochemical) = 80% -Schlussfolgerung der Autoren: insgesamt keine Empfehlung für Routineanwendung neoadjuvanter ADT vor Rezidiv-OP	k.A.	- siehe 1. und 2. 5. van der Poel HG, et al. Eur Urol 2007 6. Garzotto M, Wajsman Z. J Urol 1998 7. Sanderson KM, et al. J Urol 2006

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
				Komplikationen bei operativer Therapie: - Risiko durch Veränderungen nach RT insgesamt größer als bei Primärtherapie - wichtigste unerwünschte Folgen (Mittelwerte): Inkontinenz (41%), rektale Verletzungen (4,7%), BlasenhalSRTrikturen (24%), Tod (1 Ereignis)) - im Laufe der Jahre weniger rektale Verletzungen (bis 1992 15% nach 1992 2%) - Reduktion der Nebenwirkungen (Grad 2 bis 4) insgesamt von 33% auf 13% vor bzw. nach 1993 - keine Veringerungen bei Inkontinenz und BlasenhalSRTrikturen	k.A:	- Gunderson LL, Tepper JE. Clinical Radiation Oncology. 2. ed. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone; 2007 - siehe 1. und 2./4. bis 7. - Dall'Oglio MF, et al. Int Braz J Urol 2006 - Darras J, et al. Eur J Surg Oncol 2006 - Link P, Freiha FS. Urology 1991 - Moul JW, Paulson DF. Cancer 1991 - Pisters LL, et al. J Urol 2000 - Stein A, et al. Urology 1992 - Vaidya A, Soloway MS. J Urol 2000 - Vallancien G, et al. J Urol 2003 - Stephenson

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
				Kryotherapie (KT): - insgesamt 8 Studien seit 1990 (n=510) - Vergleich erschwert durch verschiedene Definitionen von PSA-Rezidiv und verschieden langes Followup - Prediktoren für sign. Abnahme der PSA-Werte: PSA-Niveau >10ng/ml vor Kryotherapie, klinisch T3 o. T4 (vor KT bzw. nach RT) und GS >8 (vor RT bzw. ≥8 vor KT) - PSA-DT <16Mon. mit schlechteren PSA-Werten nach Therapie verbunden - im Allgemeinen RFS (biochemical) nach KT etwas geringer als nach RP - mögliche Erklärung: unvollständige Entfernung der Prostata - aber weniger unerwünschte Folgen Komplikationen bei KT: - Inkontinenz bei 36% (besonders bei vorangegangener TURP+RT) - fehlender urethraler Wärmenkatheter anderer wichtiger Risikofaktor für Incontinenz - Schleimhautablösungen bei 11% - BlasenhalSRTrikturen oder Harnverhalt bei 17% - perianale Schmerzen bei 36% (zum Teil so stark, dass Alltagsleben beeinträchtigt) - auch hier Zusammenhang mit fehlendem Wärmenkatheter wahrscheinlich - Fisteln bei 2,6% (besonders bei T3/T4) - Tod sehr selten	k.A:	- Izawa JI, et al. J Clin Oncol 2002 - Chin JL, et al. J Urol 2001 - Spiess PE, et al. Cancer 2006 - Bahn DK, et al. Clin Prostate Cancer 2003 - Bales GT, et al. Urology 1995 - Donnelly BJ, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2005 - Ghafar MA, et al. J Urol 2001 - Han KR, et al. J Urol 2003 - Miller RJ Jr, et al. Cancer 1996 . Izawa JIet al. J Urol 2000 - Long JP, et al. J Urol 1998 - Perrotte P, et al. J Urol 1999 - Pisters LL, et al. J Urol

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
				Brachytherapie (BT): - insgesamt 10 Studien seit 1990 - Vergleich erschwert durch verschiedene Definitionen von PSA-Rezidiv und verschieden langes Followup - keine stat. signifikanten Prediktoren für die Verbesserung der PSA-Werte berichtet - die Senkung der PSA-Werte durch BT scheint vergleichbar mit Effekt von RPE - etwas besser als durch KT Komplikationen bei BT: - kontraindiziert bei Pat. mit proctopathy oder Blasenentzündungen nach vorangegangener RT (hohes Risiko für rektale oder Blasenverletzungen) - Inkontinenz bei 6% - Nebenwirkungen (Grad 3 o. 4) bei 5,6% - Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes (Grad 3 o. 4) bei 17% - besonders Fisteln (Prostata-Rektum) bei 3,4% - Risiko der Nebenwirkungen (Grad 3 o. 4) steigt mit kürzerem Abstand zwischen der primären RT und der Rezidiv-RT (<4,5J Abstand = Vorteil) - Anzahl der Rektalverletzungen nach BT ähnlich KT und OP - Anzahl der Inkontinenzfolgen geringer als bei KT und OP - Häufigkeit von Fisteln gering, aber mit bedeutendem Einfluss auf die LQ	k.A:	- Grado GL, et al. Urology 1999 - Koutrouvelis P, et al. Technol Cancer Res Treat 2003 - Lee B, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 - Lo K, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 - Nguyen PL, et al. Cancer 2007 - Wong WW, et al. J Urol 2006 - Beyer DC. Urology 1999 - Wallner KE, et al. J Urol 1990 - LoEning SA, Turner JW. Prostate 1993 - Dattoli M, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 1997

Studien-typ	Autoren, Jahr	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	LoE	Literatur-belege
				Hochintensiv focussierter Ultraschall (HIFU): - nach primärer RT - 30Mon.-Rate für RFS bei 38% (n=71) - Nebenwirkungen: Inkontinenz (Grad 3) bei 7%, BlasenhalSRTrikturen bei 17%, Rektalfisteln bei 6% (Followup 14,8Mon.) weitere experimentelle Therapieansätze: - ferromagnetische Thermoablation (ferromagnetic thermal ablation) - interstitielle Hyperthermie (interstitial microwave thermal therapy) - werden zurzeit in Studien überprüft	k.A:	- Gelet A, et al. Urology 2004 - Kadoch C, et al. Oncologist 2005 - Master VA, et al. J Urol 2004 - McCann C, et al. Phys Med Biol 2003

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
1. PSA-Rezidiv nach RPE										
Freedlan d, 2005 [500]	retrospekt ive Fallserie-Kohortens tudie	Gesamt-kohorte: (n=5.096) mit RPE bei PCa (1982-2000), Studienp opulation (n=379)	Alter bei OP: 59,7J±6,2J, PSA vor OP: 14,4ng/ml±15,0, GS (Biopsie): 2-6=47% 7=39% 8-10=14% Tumorstadium: T1b=2% T1c=19%	keine Interventio n, sondern Erhebung PCa-Mortalität (siehe Outcome) stratifiziert nach Einflussfakt oren	-	im Mittel =10,3J (SD 4,7J) Median 10J Range 1-20J	PCa-spezifisch e Mortalität stratifiziert nach 1.PSA-DT, 2.GS (OP), 3. RFS	- bei PSA-Rezidiv mittlere Überlebenszeit der gesamten Kohorte (16J) nicht erreicht Gruppierung nach univariater Explorationsanalyse:: 1. PSA-DT (<3,0 vs. 3,0-8,9 vs. 9,0-14,9 vs. ≥15,0 Monate) 2. GS (≤7 vs. 8-10) 3. RFS (≤3 vs. >3J) multivariat signifikante Prediktoren für PCa-spezifische Mortalität: - PSA-DT<3,0Mon. (HR 27,48; 95% CI 10,66-70,85; p<0,001)	Fazit der Autoren: - klinische Parameter (PSA-DT, GS (OP), RFS (biochemic al) ermöglichen Risiko-stratifizieru ng PCa-spezifische	2-3

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
			T2a=34% T2b=32% T2c=8% T3=5% GS (OP): 2-6=14% 7=51% 8-10=34% SM+ 47%, ECE 89% SVI 38% regionäre Lk.-Metastasen 33%					- PSA-DT 3,0-8,9Mon. (HR 8,76; 95% CI 3,74-20,5; p<0,001) - RFS ≤3J (HR 3,53; 95% CI 1,59-7,84; p=0,002) - GS (OP)≥8 (HR 2,26; 95% CI 1,35-3,77; p=0,002) <u>Tabelle zur Schätzung des DSS (aus PSA-DT, GS (OP), RFS) nach PSA-Rezidiv</u> - Beispiel: 5J-DSS für Pat. mit PSA-DT<3Mon., RFD≥3J, GS 8-10 ohne frühe Hormontherapie bei 50% - für ähnlichen Pat. aber mit PSA-DT 3-8,9Mon. bei 78%	r Sterblichkeit für Pat. mit PSA-Rezidiv nach RPE - nützlich zur Identifikation von Hochrisiko pat., - frühzeitig entsprechend aggressive Therapien beginnen -Überleben bei geringem Risiko kann ausgedehnt werden	

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
Goluboff, 2001 [515]	RCT (03-10/1998)	Interven-tions-gruppe (n=47)	Mittlerer GS 6,6 PSA 2,18±1,95, Median 1,75 mittlere PSA-DT 8,12 Mon. Metastasierungs-risiko: gering (n=17) mittel (n=14) hoch (n=8) nicht klassifizierbar (n=6)	250mg Exisulind = Aptosyn (2x tgl. p.o.)	Placebo	12 Monate	PSA, PSA-DT, PSA progres-sion-free survival	<u>Gesamtgruppenvergleich:</u> - Exisulind veringerte, verglichen mit Placebo, PSA-Zunahme statistisch signifikant (p=0.017) - mittlere PSA-DT unter Exisulind verlängert von 8,12 auf 29,75 Mon., unter Placebo verkürzt von 7,34 auf 4,49 Mon. - unter Exisulind 22% Progression, unter Placebo 67% Progression <u>Subgruppenvergleich:</u> - Resultate auch statistisch sign. bei hohem Risiko für Metastasierung (p=0.0003) - mittlere PSA-DT bei Hochrisikopatienten unter Exisulind verlängert (2,12 Mon. Zunahme) verglichen mit Kontrollgruppe (3,37 Monate Abnahme, p=0,048) - Exisulind gut vertragen	<u>Fazit der Autoren:</u> - Exisulind hemmte Zunahme PSA (gesamt) - dehnte PSA-Verdopplungszeit aus - Exisulind verlängert potentiell Zeit vom PSA-Rezidiv bis zur Notwendigkeit der Androgen-deprivation <u>Bemerkung ÄZQ:</u> - unterpowert, - Subgruppen-analysen mit sehr kleinen Zahlen	
		Kontroll-gruppe (n=49)	Mittlerer GS 6,5 PSA 2,71±2,70, Median 1,70 mittlere PSA-DT 7,34 Mon. Metastasierungs-risiko: gering (n=16) mittel (n=21) hoch (n=6) nicht klassifizierbar (n=4)		Placebo					
Jereczek-Fossa, 2009	Kohortens tudie, nicht klar,	n=431	med. Alter 66J med. Prä-OP PSA-Wert:	postoperati ve perkutane	perkutane Salvage Strahlenther	48 Mo	Toxizitäte n krankheits	postop. ST SRT akute Darmtox 1+2 44,2%	unklar, wie viele nach OP einen	2+

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
[510]	ob prospektiv		9,4ng/ml Med: Gleason-Score: 7	Strahlenthe rapie innerhalb <6 Mo nach RPE 70Gy	apie 70Gy		freies Überleben (biochemis ch und klinisch) multivariat e Analyse von Prognosef aktoren	42,2% Grad 3 0,8% 1,2% Akute Blasentox 1+2 51,2% 37,6% Grad 3 2,3% 0% späte Darmtox1+2 14,7% 15% Grad 3 0,8% 0% späte Blasentox1+2 28,3% 19,3% Grad 3 3,7% 0,6% Grad 4 nur bei postop ST späte Blasentox. - sign. mehr späte Blasentox. Nach postop. STrahlentherapie FFS 79,8% 60,5% (Failure free Survival) p<0,0001 Prognostische Faktoren für kürzeres FFS: PSA-Wert vor RT > =,2ng/ml p<0,0001 Gl-Score ≥6 p<0,025 präop Androgendepr. p=0,002	PSA-Wert im Nullbereic h erreichten	
Loeb, 2008 [502]	retrospekt ive Kohortens tudie	Gesamt-kohorte (n>4.000) mit RPE bei PCa (1983-	Mittleres Alter 62J (Range 36–79) Median PSA (vor RPE) 6,6 ng/ml (Range 0,2-75,9)	keine Interventio n, Outcome-Beoabach-tung und Stratifizie-rung nach	-	67 Monate (Range 0-233) nach RPE	7-J-RFS (bio-chemical), CSS, OS bei SRT Anteil über 5J. nicht nachweis-	SRT: - Median PSA bei Indikation 0,7ng/ml (Range: 0,2-13,6) - mittlere Dosis 63,00 Gy SRT-Indikation bei PSA<1ng/ml vs. PSA>1ng/ml: - nicht nachweisbares PSA für 5 Jahre	Fazit der Autoren: - nach RPE ist SRT bei PSA-Rezidiv wirkungsv	2-3

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
		2005), davon n=1.060 mit SM+/ECE o. SVI o. beidem, davon n=859 ohne ART (Studien-populatio n)	Median GS (Biopsie) 6 (Range 2-10) T1 45%, T2 52%, T3 3% RPE pathology SM+/ECE 81%, SVI 19%, GS (nach OP) ≤6 49%, 7 38%, 8-10 13% D'Amico low risk group (PSA 10ng/ml, GS <7, ≤T2a): 37% D'Amico medium risk group (PSA 10,1-20ng/ml, GS 7, or T2b/T2c): 49% D'Amico high risk group (PSA >20ng/ml, GS >7, or ≥T3a): 14% SRT (n=192) Hormontherapie (n=143): SM+/ECE 10%, SVI 42%	verschie-denen Risioko-faktoren			bares PSA,	nach SRT 58% bzw. 29% - Metastasierung 0% bzw. 11%, p=0,003 - Mortalitätsrate 0% vs. 4%, p=0,10 <u>SM+/ECE:</u> - 7-J-RFS (bio-chemical): 62% - CSS: 98% - OS: 93% - nicht nachweisbares PSA für 5 Jahre nach SRT 56% - Langzeitraten für nicht nachweisbares PSA nach mit SRT 83% <u>SVI:</u> - 7-J-RFS (bio-chemical): 32% - CSS: 87% - OS: 75% - nicht nachweisbares PSA für 5 Jahre nach SRT 26% - Langzeitraten für nicht nachweisbares PSA nach mit SRT 50% <u>Risikovergleich nach GS:</u> - PSA-Rezidiv (6,7 vs. 6,3; p<0,0001) - Metastasierung (7,5 vs. 6,4; p=0,0009) - DSM (7,3 vs. 6,5; p=0,01) <u>multivariate Analyse der Prediktoren für PSA-Rezidiv:</u> - PSA (vor OP): HR 1,03 (95% CI 1,02-1,04; p<0,001) - SVI: HR 2,2 (95% CI 1,7-2,9; p<0,0001) - GS≥7: HR 1,7 (95% CI 1,3-2,2; p<0,0001)	olle Strategie für Patienten mit SM+ = pos. Schnitträn der, /ECE 0 extracapsu lar extension - für einige Patienten mit SVI ebenfalls	
Moul 2004	retro-spektive, multi-	Gesamt-kohorte (n=12.60	Alter (MW 63,7J, Med.	HT nach PSA-Rezidiv	keine HT (n=997)	<u>nach RPE:</u> MW	RFS (klinische Metasta-	<u>HT-Start:</u> - PSA>0,2-2,5ng/ml 16,3%	<u>Fazit der Autoren:</u>	2-3

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
[516]	center, Kohortens tudie	6) mit PCa, davon n=4.976 mit RPE als Primär-therapie (zw. 1988-2002), davon n=1.352 mit postop. PSA >0,2ng/ml und postop. followup >6 Mon. ohne HT (Studien-populatio n)	64,3J) T1 38,5% T2 59,3% T 3-4 2,1% PSA vor OP (MW 11,1ng/ml, Med. 6,9ng/ml) GS (Biopsie): ≤6 64,3% 7 27,2% 8-10 8,5% GS (nach OP): ≤6 45,8% 7 39,1% 8-10 15,1% ECE 40,8% MS+ 37,5% SVI 11,3% N1 5,5% nicht heilbar (ECE und GS (nach OP)>6 oder SM+ oder SVI): n=644	(n=355)		5,2J, Median 4,7J, Range 0,5-13,9J nach PSA-Rezidiv: MW 4,2J, Median 3,7J, Range 0,1-13,0J	sierung), Stratifi-zierung nach bestimmte n Prädiktore n	- PSA>2,6-5,0ng/ml 3,5% - PSA >5,1-10,0ng/ml - PSA>10,0ng/ml 3,6% univariate Vergleiche: - signifikante Unterschiede zwischen HT-Start-Gruppen bei PSA (vor OP), GS (Biopsie), GS (OP), ECE, MS+, SVI, PSA-DT univariat signifikante Prädiktoren für Metastasierung: - in Gesamtstudienpopulation: keine heilbare Erkrankung (HR 2,49; 95% CI 1,62-3,83; p<0,0001) - in Gruppe mit PSA-Reziv ≤1J nach Primärtherapie: keine heilbare Erkrankung (HR 2,71; 95% CI 1,4-5,26; p=0,0032) - in Gruppe mit GS>7 o. PSA-DT≤12Mon.: keine HT o. PSA>5 (HR 2,17; 95% CI 1,26-3,74; p=0,005) und keine heilbare Erkrankung (HR 2,32; 95% CI 1,14-4,7; p=0,02) multivariat signifikante Prädiktoren für Metastasierung: - in Gesamtstudienpopulation: keine heilbare Erkrankung (HR 2,55; 95% CI 1,58-4,11; p=0,0001) - in Gruppe mit PSA-Reziv ≤1J nach Primärtherapie: keine heilbare Erkrankung (HR 2,73; 95% CI 1,33-5,61; p=0,0061) - in Gruppe mit GS>7 o. PSA-DT≤12Mon.: keine HT o. PSA>5 (HR 2,12; 95% CI 1,2-3,73; p=0,01) und keine heilbare Erkrankung (HR 2,54; 95% CI 1,14-5,66; p=0,023)	- frühe HT kann bei Hochrisiko pat. metastase n-freies Intervall verlängern SC:	

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
									Zuteilung der Hochrisiko -patienten durch Überschne i-dungen der Parameter unklar	
Trock, 2008 [509]	retro-spektive Kohortens tudie	Gesamt-kohorte n=926 (06/1982 - 08/2004) , davon n=635 mit Rezidiv-therapie	Rezidiv nach RPE bei PCa (T1-T2), <u>Kontrollgruppe:</u> sign. höhere N1-Prävalenz (30% vs. 3-4%; p<0,001) <u>SRT+HT-Gruppe:</u> sign. kürzeres RFS, kürzere PSA-DT, höheres PSA zu Beginn RT	RT (n=160) oder RT und HT (n=78)	keine Rezidiv-therapie (n=397)	Med. 6J nach Rezidiv , 9J nach PCa,	Effekt von RT als Rezidivthe rapie, CSS, OS,	- 1J (Median, Range <1-8) zw. Zeit von Rezidiv-Diagnose und Therapiebeginn - 18% verstorben, davon 22% ohne Rezidivtherapie, 11% SRT, 12% SRT+HT - sign. unterschiedliches 5/10J-CSS bei drei Gruppenanalyse (no ST 0,88/0,62 vs. SRT 0,96/0,86 vs. SRT+HT 0,96/0,82) - kein sign. unterschiedliches CSS bei SRT vs. SRT+HT (s.o.) - sign. Assoziationen zw. CSS und PSA-DT, RFS, GS (OP)≥8, N1, SRT - SRT mit o. ohne HT stat. sign. assoziiert mit veringertem Todesrisiko (ca. 60%), - nach Adjustierung (PSA-DT, RFS, Jahr der OP, GS (OP)) SRT mit o. ohne HT stat. sign. assoziiert mit veringertem Todesrisiko (ca. 65%) - nach RT 3fach erhöhte CSS im Vergleich zu no ST (HR 0,32 [95%-CI 0,19-0,54] p<0,001) - zusätzliche HT ohne weitere Zunahme CSS (HR 0,34 [95%-CI 0,17-0,69] p=0,003) - Zunahme CSS durch RT begrenzt auf Pat. mit PSA-DT <6 Monate - auch nach Adjustierung für Stadium und	<u>Fazit der Autoren:</u> - RT innerhalb von 2J nach PSA-Rezidiv bei PSA-DT <6 Monate ist unabhängi g von anderen Prognosef akto-ren verbunden mit signifikant er Zunahme des CSS	2

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
								andere prognostische Faktoren - RT >2J nach Rezidiv bringt keinen bedeutenden CSS-Anstieg - RT ohne anschließende PSA-Senkung brachte kein zusätzliches CSS - RT assoziert mit OS	SC: Einfluss des N1-Überhangs stat. geprüft, Zahlen aus Abstract nicht im Text/Tabellen zu finden	
2. PSA-Rezidiv nach RT										
Heidenreich, 2009 [508]	retrospektive Fallserie	n=55	Pat mit durch Biopsie bestätigtem Rezidiv eines PCa nach EBRT oder Brachytherapie	Salvage Prostatektomie (SRP), +ePNLD	keine Vergleichsintervention, Stratifizierung nach prognostischen Faktoren für ein Lokalrezidiv	23 MO nach SRP 68 MO nach RT	Rezidiv organbegrenzt LK-Status Schnittrand multivariate Analyse von Prädiktoren eines in sano zu operierenden	n=40 (72.7%): organbegrenztes PCa n=15 (27.3%) local fortgeschr. PCa n=11 (20%) LK+ n=7 (12.7%) R1 (pos. Schnittrand) Multivariate Analyse : signifikante Prädiktoren eines organbeschränkten Rezidivs mit negativen Schnitträndern: 1. Gleason Score aus der Biopsie vor SRP (p=0.02), 2. <50% positive Stanzen (p=0.001), 3. PSA-Verdopplungszeit >12 mo (	Extraktion wird ergänzt	3

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
							Rezidivs OP-Daten	p=0.001), 4. Z.n. LDR (p=0.001) Med. OP-Zeit: 120 Min Mde. Intraop. Blutverlust: 360ml		
Leonardo, 2009 [511]	retrospektive Fallserie	n=32	2001-2004 operiert initial CT1b-CT3a Mittl. PSA-Wert initial	Salvage-Prostatektomie	-	n.a.	Operationsdaten PSA-Rezidiv	mittl. Operationszeit: 122 Min intraop. Blutverlust 550ml Mittl. Länge des stat. Aufenthalts: 5 Tage Mittl. Länge der Katheterisierung: 12 Tage 25% mit PSA-Rezidiv (8/32)	Volltext liegt noch nicht vor.	3
Tenenholz, 2007 [845]	retro-spektive Kohortenstudie	Gesamt-kohorte n=635 mit PCa (1989-1999), davon n=124 mit PSA-Rezidiv nach primärer RT und Hormon-therapie als Rezidivtherapie (Studien-population)	GS: not recorded=0,8% 2-5=34,7% 6-7=32,3% 8-10=32,3% pretreatment PSA (ng/ml): <10=26,8% 10-20=17,9% 20,1-30=17,9% >30=37,4% T-Stadium: T1=14,5% T2=40,3% T3/T4=45,2% RPE=14,5% adjuvante Hormontherapie	frühe Androgen-ablation (PSA ≤15ng/ml o. PSA-DT >7 Mon.)	späte Androgen-ablation	Median 6,2J	OS, DSS, Hormon-kontrolle (HC)	<u>Pat. ohne Metastasen:</u> - davon 6 Pat. ohne PSA-Kontrolle nach RT - zu Beginn der Hormontherapie Median PSA-DT >7Mon. (Range 1->48Mon.)/ Median PSA 13,6ng/ml (Range 1-799ng/ml) <u>univariat:e Analyse:</u> - frühe Androgenablation (PSA ≤15ng/ml o. PSA-DT >7 Mon.) ergab statistisch bedeutende Verbesserung in allen primären Outcomes <u>- multivariate Analyse:</u> - PSA-DT zu Beginn der HT gleich-bleibendster Prediktor für die outcomes - PSA-DT (log) Prediktor für OS (HR 5,43; CI 0,058-0,589;p=0,004) - PSA-DT (log) Prediktor für DSS (HR 29,4; CI 0,005-0,223; p<0,005) - PSA-DT (log) Prediktor für HC (HR 5,52;	<u>Fazit der Autoren:</u> - Überleben szeit-nutzen rechtfertigt Gebrauch von Androgenablation bei Pat. mit PSA-DT≥7 Monaten	2

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
			=4,8% Metastasen (n=32)					CI 0,057-0,581;p=0,004) - Überleben für Pat. mit Hormonstart bei PSA-DT <5Mon. ähnlich dem der Pat. mit klinischen Metastasen		
3. Lebenstiländerungen (ohne Berücksichtigung der Primärtherapie)										
Schröder, 2005 [846]	RCT, cross over	49	PCa, PSA-Anstieg (0,1-10,0ng/ml zu min. 2 Messzeitpun-kten innerhalb von 3 Monaten), RPE (n=34) o. RT (n=15), Lebenserwar-tung von min. 12 Monaten, keine Rezidivtherapie in Form von Hormonen, Chemo, RT oder transurethraler Prostataresektion	Nahrungs-ergänzun-gen (Soja, Isoflavone, Lycopin, Silymarin, Antintioxi-dantien als Hauptbe-standteile)	Placebo	10 Woche n im Wechs el mit 4 Woche n wash out	PSA-Anstieg/ PSA-DT	-keine Gruppenunterschiede zu Beginn der Studie - fünf Teilnehmer lost to Follow-up - 46 in ITT-Analyse/ 42 in PP-Analyse mit min. 5 PSA-Werten - PP: bedeutende Abnahme der PSA-Steigung (p=0,03) - bedeutet 2,6fache Zunahme der PSA-DT (445 bis 1150 Tagen) - keine behandlungsbasierten Änderungen der Sicherheitsparameter beobachtet	Fazit der Autoren: - sojabasiert e Nahrungse rgän-zung kann PSA-Rezidiv nach kurativ intendierte r Primärther apie verzögern Anmerkun g ÄZQ: unterpowe rt,	1-
Carmody, 2008 [847]	RCT	36	PCa, abgeschlossene Primärtherapie, PSA-Rezidiv, innerhalb der letzten 6 Monate keine Rezidivtherapie	11 Ernährung s- und Kochkurse (mit Unterstüt-zung zur bewußten Verhaltens-änderung)	normale Versorgung mit Option der Warteliste	3 Mon.	Nahrungs-aufnahme, QOL, PSA	- in Interventionsgruppe deutlich geringere Aufnahme gesättigter Fette - erhöhte Aufnahme Gemüseproteine und gleichzeitig Minderung tierischer Eiweiße (einschließlich Milchprodukte) - auch erhöhte QOL - im Vergleich keine bedeutende Änderung der Rate des PSA-Anstiegs - mittlere-PSA-DT für Interventionsgruppe	Fazit der Autoren: - „Prostatadi ät“ fördert QOL - keine Unterschie de im	1-

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
								nach 3 Mon. wesentlich länger	PSA-Anstieg - jedoch bei PSA-DT Anmerkun g ÄZQ: unterpowe rt	
Grainger , 2007 [848]	RCT	41	abgeschlossene Primärtherapie (RPE, RT, Brachy), PSA-Rezidiv (2 aufeinander-folgende PSA-Anstiege), 20 mit antiandrogener Therapie (unverändert fortlaufend seit 2 Mon. vor und während der Studie), derzeit keine Chemo, RT, biolog. Therapie, pathologische Nieren-/Leberfunktion, malabsorptive o.a. metabolische Störungen, die	- 4 Wochen nur Tomatenpr odukte (min. 25mg Lycopin/Ta g) - Woche 4 bis 8 kombiniert e tomatenrei che Diät mit Sojazusätz en	4 Wochen nur Sojaprodukt e (40g Sojaproteine /Tag) - Woche 4 bis 8 kombinierte tomatenreic he Diät mit Sojazusätze n	8 Woche n, vorher 1 Wo. wash out	VEGF, Testo-steron, IGF-I, PSA, Carotiniod e	- keine Toxizitäten (Grad II bis IV) beobachtet - mittlere Lycopinaufnahme (Wochen 0 bis 4) Gruppe A 43mg±15mg - mittlere Sojaproteinaufnahme (Wochen 0 bis 4) Gruppe B 39g±1g - während Wochen 4 bis 8 jeweils ähnlich geblieben - Serumlycopinerhöhung von 0,72±0,09µmol/l bis 1,21±0,1µmol/l (p<0,0001) nach 8 Wochen Diät - Isoflavonausscheidung (Urin) von nicht nachweisbar bis 54,1±5,7µmol/l (p<0,05) nach 8 Wochen Diät - Serum PSA sank zw. Woche 0 und 8 bei 14/41 Männern (34%) - Serum VEGF in Gesamtgruppe reduziert von 87 auf 51ng/ml (p<0,05)	- exzellente Complianc e - positive Lebenskraf t aus pflanzliche n Wirkstoffe n	1-

Artikel (Autor, Jahrl)	Studien-typ	Anzahl der Pat-ienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkunge n	Evidenz -Niveau (SIGN)
			spezielle Diätänderungen erfordern, in Anamnese							

6.3 Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Recherchedatum: 13.8.2008

Suchstrategie: wird ergänzt.

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduier ung	Literatur-belege
ASCO 2004 und 2007 [481][37]	*What are the standard initial treatment options?* Bilateral orchiectomy or medical castration with luteinizing hormone–releasing hormone (LHRH) agonists are the recommended initial treatments for metastatic prostate cancer. A full discussion between practitioner and patient should occur to determine which is best for the patient. Diethylstibestrol should not be considered as a standard first-line treatment option and currently is no longer commercially available in North America.			Robinson 1995, Byar 1973, Byar 1988, VACURG 1967
ASCO 2004 und 2007 [37; 481]	*Are Antiandrogens As Effective As Other Castration Therapies?* Nonsteroidal antiandrogen (NSAA) monotherapy may be discussed as an alternative, but steroidal antiandrogen (AA) monotherapy should not be offered.			Seidenfeld 2000
ASCO 2004 und 2007 [37; 481]	*Is Combined Androgen Blockade Better Than Castration Alone?* Combined androgen blockade (CAB) should be considered.			Akaza 2004, Klotz 2004, Samson 2002, Schmitt 2001, PCTCG

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
				2000, Eisenberger 1998, Bayoumi 2000
ASCO 2004 und 2007 [37; 481]	*Does Early ADT Improve Outcomes Over Deferred Therapy?* For patients with metastatic or progressive prostate cancer, there is a moderate decrease (17%) in relative risk (RR) for prostate cancer–specific mortality, a moderate increase (15%) in RRfor non–prostate cancer–specific mortality, and no overall survival advantage for immediate institution ofADTversus waiting until symptom onset for patients. Therefore, the Panel cannot make a strong recommendation for the early use of ADT. PSA kinetics and other metrics allow the identification of populations at high risk for prostate cancer–specific and overall mortality. Further studies must be completed to assess whether patients with adverse prognostic factors gain a survival advantage from immediate ADT. If a patient decides to wait until symptoms for ADT, he should have regular visits for monitoring. For patients with recurrent disease, clinical trials should be considered if available.			Wilt 2003, McLeod 2005, Schroder 2004, Studer 2004, Kirk 2004, Studer 2006, Messing 1999, Byar 1988, Bayoumi 2000, Byar 1973, Wirth 2001, Borkowski 2003, Jordan 1977, MRC 2000
ASCO 2004 und 2007 [37; 481]	*What Is the Role of Intermittent Androgen Blockade?* *2007 recommendation.* Currently, data are insufficient to support the use of intermittent androgen blockade outside of clinical trials.			de Leval 2002
NICE 2008 [102]	Healthcare professionals should offer bilateral orchidectomy to all men with metastatic prostate cancer as an alternative to continuous LHRHa therapy. Combined androgen blockade is not recommended as a first-line treatment for men with metastatic prostate cancer. For men with metastatic prostate cancer who are willing to accept the adverse impact on overall survival and gynaecomastia in the hope of retaining sexual function, antiandrogen monotherapy with bicalutamide (150 mg)1 is appropriate.Healthcare professionals should begin androgen withdrawal and stop bicalutamide treatment in men with metastatic prostate cancer who are taking bicalutamide monotherapy and who do not maintain satisfactory sexual function.		-	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad	Evidenz-graduierung	Literatur-belege
	Intermittent androgen withdrawal may be offered to men with metastatic prostate cancer providing they are informed that there is no long-term evidence of its effectiveness.			
EAU 2007 [66]	1. In advanced CaP, ADT delays progression, prevents potentially catastrophic complications and effectively palliates symptoms, but does not prolong survival (level of evidence: 1b) 2. In advanced CaP, all forms of castration as monotherapy (orchiectomy, LHRH and DES) have equivalent therapeutic efficacy (level of evidence: 1b) 3. Non-steroidal antiandrogen monotherapy (e.g. bicalutamide) is an effective alternative to castration in patients with locally advanced disease (level of evidence: 1b) 4. In advanced CaP, the addition of a non-steroidal antiandrogen to castration (CAB) results in a small advantage in OS over castration alone but is associated with increased adverse events, reduced QoL and high costs (level of evidence: 1a) 5. Intermittent and 'minimal' ADT should still be regarded as experimental therapies (level of evidence: 3) 6. In advanced CaP, immediate (given at diagnosis) androgen suppression significantly reduces disease progression and complication rate due to progression itself compared to deferred (delivered at symptomatic progression) androgen deprivation (level of evidence: 1b) 7. Bilateral orchiectomy may be the most cost-effective form of ADT, especially if initiated after occurrence of symptoms from metastatic disease (level of evidence: 3).		-	
Dutch Urological Association 2007 [67]	<u>Hormone therapy</u> Hormone therapy is the treatment of choice for patients with metastatic prostate cancer. The preferred methods are bilateral orchiectomy, LHRH analogue, or parenteral oestrogen. Maximal androgen blockade is not recommended as first-line therapy. <u>Optimal timing of hormone therapy</u> The time to start hormone therapy is determined on an individual basis. <u>Optimal schedule of hormone therapy:</u> Intermittent hormone therapy for patients with metastatic prostate cancer is an experimental approach that is preferably given in the context of a clinical trial only.		-	

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte (publiziert nach ASCO-Review-Recherche, d.h. nach März 2006)

Autoren, Jahr	Studien-typ	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Be-handlungen wurden geprüft	Welche Out-comes?	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Be-merkungen	LoE	Literatur-belege
Boustead 2007 [476]	Syst. Review/ Meta-Analyse	7 RCTs aus systematischer Suche in CENTRAL, BIOS, DARE, EMBASE, MEDLINE bis Juli 2006	Sofortige vs verzögerte HT bei „Standard treatment“ (RPE, RT, WW) bei lokal fortgeschrittenem nichtmetastasiertem PCa	Sterblichkeit (overall mortality), PCSM, OP, LP, DP	Subgruppen-Analyse für WW-Patienten: RR für Sterblichkeit geringer bei sofortiger vs. verzögerter HT: 0,88 (95%CI 0,81-0,96) Keine Subgruppen-Analysen für übrige Outcome-Parameter	Subgruppen-Analyse nicht graphisch dargestellt; MRC- und Studer-Studie (s.u.) mit eingeschlossen	1+	23-30
Conti 2007 [523]	Syst. Review/ Meta-Analyse	5 RCTs aus systematischer Suche in CENTRAL (Cochrane) 2002-2006, MEDLINE 1966-2006, EMBASE 1980-2006, LILACS 1982-2006	Intermittierende (IAS) vs. kontinuierliche Androgen-Suppression (CAS)	Nebenwirkungen, einziges Effekt-Outcome: FBP in nur einer Studie	Meta-Analyse auf Grund uneinheitlicher Outcomes nicht möglich FBP ohne signifikante Unterschiede zwischen IAS und CAS Impotenzraten signifikant geringer bei IAS als bei CAS Übrige Nebenwirkungen ohne signifikante Unterschiede: gastrointestinal, Hitzewallungen, Sehstörungen, Leberenzymveränderung, Gynäkomastie, Anämie, Alkoholintoleranz	Kurzes Follow-up der Studien, geringe Fallzahl, kaum Effekt-Outcomes; Fazit der Autoren: „In the light of currently available information on impotence, IAS may have slightly fewer outcomes for side effects than CAS and has lower treatment costs…”	1+	Calais 2002, de Leval 2002, EAU TULP 2002, Hering 2000, Yamanaka 2005
PCTCG 2000 [482]	Syst. Review/ Meta-Analyse	27 RCTs aus systematischer Suche, 8.275 Patienten	MAB vs AS bei Pat. mit M1 (88%) und T3/4 M0 („locally advanced“)	Sterblichkeit (all cause mortality)	alle Patientengruppen: Unterschied im 5-J-Überleben von 25,4% (MAB) vs. 23,6% (AS) (n.s.) Trend für höhere Tox in MAB- vs AS-Gruppe (n.s.) Subgruppen Nilutamide+Flutamide zusammen analysiert: Unterschied im 5-J-Überleben von 27,6%	Suchstrategie sehr spärlich	1+	10-35

Autoren, Jahr	Studien-typ	Untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Welche Out-comes?	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
					(MAB) vs 24,7% (AS) (p=0,005) Subgruppen Cyproteron allein analysiert: Unterschied im 5-J-Überleben von 15,4% (MAB) vs 18,1% (AS) (p=0,04) Subgruppen-Analyse Orchiektomie vs. medikamentöse Blockade: kein Unterschied Subgruppen-Analyse für alle M0-Patienten: ebenfalls kein signifikanter Unterschied in Sterblichkeit			
Wilt 2001 [478]	Syst. Review/ Meta-Analyse	4 RCTs (2.167 Pat) aus systemat. Suche in MEDLINE, EMBASE, CancerLit, Cochrane u.a. von 1966 bis August 2001	Frühe vs. verzögerte AS bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten PCas	OS, PCSS, PFS	10-Jahres-OS signifikant besser für frühe Therapie, 1-, 2-, 5-Jahres OS etwas besser für frühe Therapie, aber nicht signifikant PCSS etwas besser für frühe Therapie, aber nicht signifikant PFS in allen Studien besser für frühe Therapie, aber kein Daten-Pooling möglich auf Grund variierender Definitionen von PFS	Sowohl Patienten mit lokal fortgeschrittenem als auch metastasiertem PCa, keine Subgruppen-Analysen	1++	Messing 1999, MRC 1997, Jordan 1977, Byar 1973

B) Primärliteratur (publiziert nach ASCO-Review-Recherche, d.h. nach März 2006)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Iversen 2006 [473]	RCT	1.218	cT1-4 Nx M0; 59,5% T1/2, 40,4% T3/4; „standard care“: 12,7% RPE, 6,4% RT/Brachy, 80,1% WW	Standard care + HT (Bicalutamide) (607 Pat)	Standard care ohne HT (611 Pat)	Median 7,1 J	HR für Progression (PFS) und Tod (OS), NW	HR für PFS HT vs keine HT: T1-4: 0,65 (signifikant) T1-2: 0,85 (n.s.) T3-4: 0,47 (signifikant) HR für OS HT vs. keine HT: T1-4: 0,91 (n.s.) T1-2: 1,23 (n.s.) T3-4: 0,65 (signifikant) HR für OS HT vs. keine HT in WW-	für viele Patienten wurde HT „open label“ unverblindet eingesetzt	1(+)

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Subgruppe: T1-2: 1,18 (n.s.) T3-4: 0,67 (signifikant) NW Bicalutamide: Brustschmerz (63,6%), Gynäkomastie (58,5%), Impotenz (17,4%), Libidoverminderung (3,8%)		
MRC 1997 [479]	RCT	938	cT2-4 „too advanced for curative treatment“ 500 M0 (54%), 173 Mx (19%), 261 M1 (28%)	Sofortige HT (Orchiektomie oder LHRHa) (n=469); M0 n=256)	Verzögerte HT (n=465); M0 n=244	?	TTDDP, TTD overall, TTD from prostate cancer	<u>für M0-Patienten:</u> signifikanter Unterschied in TTDDP: höher für sofortige HT signifikanter Unterschied in TTD overall und TTD prostate cancer: höher für sofortige HT <u>für alle Patienten (M0+M1):</u> signifikanter Unterschied TTD overall und TTD prostate cancer: höher für sofortige HT wenn Mx- und M1-Patienten separat analysiert werden, ergibt sich kein signifikanter Unterschied	Spärliche Randomisationsangaben, TURP und Bestrahlung ebenfalls eingeschlossen, Vermischung cT2 und cT3/4; medianes Follow-up nicht angegeben; Ergebnisse in Meta-Analyse von Boustead enthalten	1(-)
Schröder 2008 [445]	RCT	234	cT0-2 (35%), cT3/4 (65%), N1-4, Alter median 64-67, keine lokale Therapie	immediate AD	delayed AD	median 13 j	HR of death, OS	HR death delayed vs. immediate AD 1,22 (95%CI 0,92-1,62, n.s.) medianes OS immediate 7,6 J, delayed 6,1 J: kein signifikanter Unterschied 10-J-Risiko für Tod delayed 55,6%, immediate 52,1% keine Power um Non-Inferiorität		1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								der delayed AD zu zeigen		
Studer 2006 [477]	RCT	985	cT0-4 N0-2 M0, lokale Therapie abgelehnt oder technisch nicht möglich	Sofortige AD (Buserelin oder Orchiektomie) n=493	verzögerte AD (Buserelin oder Orchiektomie) n=492	7,8 J	OS, prostate-cancer mortality, symptom-free survival	OS significant höher für sofortige HT, wobei PCa-Mortalität und symptomfreies Überleben nicht unterschiedlich waren; OS-Vorteil durch weniger nicht-PCa-assoziierte Todesfälle in der sofort therapierten Gruppe	Methodisch gute Studie; Ergebnisse in Meta-Analyse von Boustead enthalten	1++
Tyrrell 2006 [520]	RCT	248	cT3/4M0 oder cTxM1, Alter median zwischen 70 und 72 J	Bicalutamide verschiedene Dosierungen	Orchiektomie	median 5 J	Tolerabilität, Sexualhormonspiegel, HR of death, OS	HR of death Bicalutamide (450/600 mg) vs Orchiektomie 0,88 (95%CI 0,62-1,26, n.s.) OS ebenfalls ohne signifikante Unterschiede zwischen Bicalutamide (450/600 mg) und Orchiektomie	open label, Patienten nur z.T. randomisiert, klinische Endpunkte waren nicht primär von Interesse	1-
Usami 2007 [522]	RCT	205	Stadium C/D	LHRH-A plus Bicalutamide 80 mg	LHRH-A plus Placebo	median 127 Wo (2,4 J)	Time to PSA ≤4 ng/ml, TTF,TDP, OS	Time to PSA ≤4 signifikant kürzer für LHRH-A+ Bicalutamide vs. LHRH-A allein TTF signifikant länger für LHRH-A+ Bicalutamide vs. LHRH-A allein TDP signifikant länger für LHRH-A+ Bicalutamide vs. LHRH-A allein OS ohne signifikanten Unterschied	update von Akaza 2004 (s. ASTRO guideline), kurzes Follow-up, kein Unterschied im OS	1+

6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten PCa

Recherchedatum:13.8.2008

Suchstrategie: wird ergänzt

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	When men with prostate cancer develop biochemical evidence of hormone-refractory disease, their treatment options should be discussed by the urological cancer multidisciplinary team (MDT) with a view to seeking an oncological and/or specialist palliative care opinion as appropriate. Docetaxel is recommended, within its licensed indications, as a treatment option for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer only if their Karnofsky performance-status score is 60% or more. It is recommended that treatment with docetaxel should be stopped: at the completion of planned treatment of up to 10 cycles, or if severe adverse events occur, or in the presence of progression of disease as evidenced by clinical or laboratory criteria, or by imaging studies. Repeat cycles of treatment with docetaxel are not recommended if the disease recurs after completion of the planned course of chemotherapy. A corticosteroid such as dexamethasone (0.5 mg daily) daily is recommended as thirdline hormonal therapy after androgen withdrawal and anti-androgen therapy for men with hormone-refractory prostate.	
EAU 2007 [66]	1. It is recommended to cease antiandrogen therapy once PSA progression is documented. 2. Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual antiandrogen withdrawal effect will become apparent. 3. No clear-cut recommendation can be made regarding the most effective drug for secondary hormonal manipulations since data from randomized trials are scarce. 1. In patients with a PSA rise only, two consecutive increases of PSA serum levels above a previous reference level should be documented. 2. Prior to treatment, PSA serum levels should be > 5 ng/mL to assure correct interpretation of therapeutic efficacy. 3. Potential benefits of cytotoxic therapy and expected side-effects should be discussed with each individual patient. 4. In patients with metastatic HRPCa, and who are candidates for cytotoxic therapy, docetaxel at 75 mg/m2 every 3 weeks has shown a significant survival benefit. 5. In patients with symptomatic osseous metastases due to HRPCa, either docetaxel or mitoxantrone with prednisone or hydrocortisone are	grade B grade B grade C grade B grade B grade C grade A grade A

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	viable therapeutic options.	
Dutch Urological Association 2007 [67]	Should hormone therapy be continued in patients who develop HRPC? Hormone therapy should be continued in patients with hormone-resistant metastatic prostate cancer (HRPC). Is secondary hormone therapy beneficial in patients with HRPC? Treatment with prednisone 5 mg twice daily should be considered for patients with symptomatic, advanced stage HRPC. Is chemotherapy beneficial for patients with HRPC? Patients with HRPC may be offered treatment with docetaxel given at a dose of 75 mg/m2 every 3 weeks combined with prednisone given at a dose of 5 mg twice daily. The combination of docetaxel and estramustine is not recommended given the increased risk of adverse events. Asymptomatic patients with HRPC who refuse docetaxel/prednisone are preferably treated with watchful waiting and symptom management.	-

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LOE	Literatur-belege
Winquist 2006 [541]	Syst. Review	27 RCTs aus Suche in Embase,Medline, Cochrane Library, DSR, ASCO conference proceedings bis März 2004, Ausschluss: nichtrandomisierte Studien, RTCs mit <50 Pat. pro Arm Einschluss: Z.n. AD, klinisch relevante Endpunkte: OS, PFS, TTF, tumor response, PSA response, QOL,	nicht-hormonelle medikamentöse Therapien, keine Zweitlinientherapien, keine Radionuklide, keine Bisphosphonate	Aufteilung der Ergebnisse in Substanzklassen: <u>verschiedene Zytostatika (4 ältere RCTs):</u> Cisplatin, MTX, Cyclophosphamid, 5-FU, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin C Ergebnisse: keine Verbesserung des OS (4 RCTs) oder DP (2 RCTs), keine Verbesserung tumor response (3 RCTs), keine Verbesserung von Symptomen bzw. Schmerzen (1 RCT), Verbesserung der TTF durch Mitomycin vs Epirubicin+EMP (1RCT), keine QOL erhoben <u>nichtzytostatische Substanzen (8 RCTs):</u> Liarozol, Suramin, Atrasentan, Prinomastat, APC8015 Ergebnisse: keine Verbesserung des OS (4 RCTs), z.T. Verbesserung von TP oder PFS (2 RCTs), Verbesserung der PSA-Response (7 RCTs), keine Verbesserung der QOL (3 RCTs) <u>Mitoxantron (3 RCTs):</u>	Schlussfolgerung der Autoren: Docetaxel-based chemotherapy given every three weeks was the only treatment that demonstrated an overall survival benefit in men with HRPC . Most men receiving docetaxel had metastases, so the timing of docetaxel	1++	Weißbach 1998, Newling 1993, Murphy 1988, LoEning 1983 Carducci 2003/4, Small 2000/2/3, Ahmann 2001, Debruyne 1998

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LOE	Literatur-belege
		Tox		M+Steroid vs Steroid allein Ergebnisse: keine Verbesserung des OS (3 RCTs), TTP-Verlängerung durch M+Steroid (um 4 bzw. 1,4 Monate), keine Verbesserung des tumor response (2 RCTs), Verbesserung der PSA-Response (1 RCT), Verbesserung von Stärke und Dauer von Schmerzen (1 RCT), Verbesserung in QOL Doxorubicin und Epirubicin (6 RCTs): Kombinationen aus Doxorubicin, 5-FU, Mitomycin, EMP mit inkonsistenten Ergebnissen auf Grund unterschiedlicher Kombinationen, Verbesserung des OS durch Doxo-FAM vs FAM Vinorelbin (1 RCT): Vinorelbine+Hydrocortison vs Hydrocortison Ergebnisse: Verbesserung PFS (+0,9 Monate), keine Verbesserung OS, Verbesserung PSA-Response, clinical benefit response (Schmerz etc.), keine Verbesserung von QOL, häufigere hämatolog. Tox bei Vinorelbin Estramustin EMP (6 RCTs): EMP vs Placebo oder AD, EMP+Paclitaxel o. MPA o. Prednimustin vs. kein EMP in Kombination Ergebnisse: keine Verbesserung OS (6 RCTs), Verbesserung von TTP in 1 von 5 RCTs (+1,5 Monate), keine Verbesserung von Schmerz, Performance oder subjective Response (2 RCTs), keine Verbesserung tumor response (3 RCTs), bessere PSA-Response (3 RCTs) höhere GI-Tox, mehr Brustschmerz/Gynäkomastie, Beinödeme, Thrombosen und kardiovaskuläre Todesfälle, weniger Neutropenie Docetaxel (2 RCTs): Docetaxel+Prednison vs Mitoxantron+Prednison (1RCT) Ergebnisse: Verbesserung OS (+2,4 M) bei dreiwöchentlicher Gabe, Verbesserung Schmerz und	therapy in men without metastases should not only be carefully considered but also studied further. Use of EMP in combination with other cytotoxic agnts is probably not worthwhile due to the increased risk of clinically important toxicities without clear evidence of improved survival or palliation. Mitoxantrone-prednisone and weekly docetaxel-prednisone are associated with symptom palliation and improved disease control without improved OS, and can be considered clinical alternatives to docetaxel given every three weeks.		Berry 2002, Kantoff 1999, Tannock 1996 Anderström 1995, Laurie 1992, Saxman 1992, Murphy 1988, Stephens 1984 Abratt 2004 Berry 2001, Hudes 1999, Iversen 1997, Johansson 1991, De Kernion 1988, Murphy 1979 Tannock 2004

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LOE	Literatur-belege
				QOL, PSA-Response, geringe Toxizitäten häufiger bei Docetaxel, schwere Tox nicht häufiger Docetaxel+EMP vs Mitoxantron+Prednison (1RCT) Ergebnisse: Verbesserung OS (+1,9 M), Verbesserung PFS, keine Verbesserung Schmerz, Verbesserung PSA-Response, mehr Thrombosen, höhere gastrointestinale und neurologische Tox			Petrylak 2004

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Interventio n	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Berthold 2008 [540]	RCT	1.006	cTxNxM1, kastrationsresistent	Docetaxel alle 3 Wo + Prednison (D3P)	Docetaxel alle 1 Wo + Prednison (D1P) Mitoxantron + Prednison (MP)	?	OS	D3P / D1P / MP OS M: 19,2 M / 17,8 M / 16,3 3-J-OS 13,5%: 18,6% / 16,8% HR: 0,79 / 0,87 p: 0,004 / 0,086	Update von Tannock 2004 Signifikante Verbesserung des Überlebens mit Docetaxel alle 3 Wo	1+
Carducci 2007 [752]	RCT	809	cTxNxM1, kastrationsresistent, Alter durchschn. 72 J	Atrasentan	Placebo	?	TTP, OS, TTPSA, BAP, BSI	keine signifikante Veränderung in TTP, OS, TTPSA, BSI signifikant geringere Zeit bis zum BAP-Anstieg mit Atrasentan signifikant mehr Herzinsuffizienzen im Atrasentan-Arm	ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis	1+
Fossa 2008 [753]	RCT	134	cTxNxM1, kastrationsresistent, Alter median 70-72 J	Docetaxel wöchentlich + Prednisolon	Prednisolon	?	OS, PFS	DP / P PFS: 11 M / 4 M p=0,08 OS: 27 M / 18 M p=0,015	Randomisation/ Verblindung nicht beschrieben, generell schlechtes Reporting,	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Interventio n	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
									kleine Patientenzahl	
Fossa 2007 [542]	RCT	109	cTxNxM1, kastrationsresistent, Alter median 70-72 J	Docetaxel wöchentlich + Prednisolon	Prednisolon	?	OS, PFS	DP / P PFS 11 M / 4 M OS 27 M / 18 M 1-J-OS 82% / 67% 2-J-OS 61% / 29%	diese Publikation liegt der Fossa 2008 Zugrunde	1+
Fossa 2001 [527]	RCT	201	cTxNxM1, kastrationsresistent und symptomatisch, Alter ,median 72J	Flutamide	Prednison	?	TTP, OS, SR, BR, QOL	kein Unterschied bzgl. TTP, OS, SR, BR SR in 45% vs 56% BR in 23% vs 21% signifikant bessere QOL-Werte für Predni bezüglich Schmerz, Müdigkeit, Appetit, GI-Symptomen, allgemeine QOL	Wirksamkeit von Predni nicht gegen Placebo, sondern als vorher-nachher-Vergleich (Fallseriendesign)	1+ (3)
Oudard 2005 [754]	RCT	127	cTxNxM1 kastrationsresistent, Alter ,median 68 J	Docetaxel in zwei versch. Gaben plus Predni plus Warfarin	Mitoxantron plus Predni	median 12 M (1 J)	TTPSA, OS	signifikant verlängerte TTPSA in beiden Docetaxel-Armen OS 18,6 bzw. 18,4 M (Docetaxel) vs 13,4 M (Mitoxantron) nicht signifikant		1+
Small 2000 [849]	RCT									

6.5 Therapie von Knochenmetastasen

Recherchedatum: 13.1.2009 /4.2.2009

Suchstrategie: wird ergänzt

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	The use of bisphosphonates to prevent or reduce the complications of bone metastases in men with hormone-refractory prostate cancer is not recommended. Qualifying statement: There is inconsistent evidence, from several RCTs, of the effectiveness of bisphosphonates in preventing or reducing complications of bone metastases.	n.a.
	Bisphosphonates for pain relief may be considered for men with hormone-refractory prostate cancer when other treatments (including analgesics and palliative radiotherapy) have failed. The oral or intravenous route of administration should be chosen according to convenience, tolerability and cost. Qualifying statement: A systematic review supports this recommendation. Clincial evidence: Evidence came from a systematic review of ten randomised trials (Yuen et al. 2006). Metaanalysis showed a trend favouring bisphosphonates over placebo for the relief of pain from bone metastases in men with prostate cancer. There was no significant difference, however, between the analgesic consumption of bisphosphonate and placebo groups. Meta-analysis showed a modest reduction in skeletal events with bisphosphonate treatment (using trial authors' definitions of skeletal events). The estimated rates for skeletal events were 37.8% and 43.0% for the bisphosphonate and placebo groups respectively: an absolute risk difference of 5.2%. There was inconsistent evidence about the effect of bisphosphonates on the rate of pathological fractures. The rates of spinal cord compression, bone surgery and bone radiotherapy did not differ significantly between bisphosphonate and placebo groups. There were no significant group differences in overall survival or in quality of life.	n.a.
	Bisphosphonates should not be used routinely to prevent osteoporosis in men with prostate cancer receiving androgen withdrawal therapy. Qualifying statement: This recommendation is based on a lack of evidence that the incidence of bone fractures is reduced. Clinical evidence: There was consistent evidence from randomised trials (Diamond et al. 2001; Greenspan et al. 2007; Michaelson et al. 2007; Ryan 2006; Magno et al. 2005; Smith et al. 2001; Smith et al. 2003), that treatment with bisphosphonates increases the bone mineral density of the lumbar spine in men receiving hormonal therapy for prostate cancer. However, there was no evidence about the effect of bisphosphonates on the rate of symptomatic fractures: the single trial reporting this outcome had insufficient Follow-up (Smith et al. 2003). There was no significant difference in the rate of severe adverse effects in bisphosphonate and placebo arms in three trials that reported this outcome (Ryan 2006; Greenspan et al. 2007; Smith et al. 2003).	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Strontium-89 should be considered for men with hormone-refractory prostate cancer and painful bone metastases, especially those men who are unlikely to receive myelosuppressive chemotherapy. Qualifying statement: The evidence of cost effectiveness is weak. However there was GDG consensus that the recommendation should be made based on several RCTs, which demonstrated the clinical benefit of Sr-89. Clinical Evidence: Systematic reviews of placebo controlled randomised trials (Bauman et al. 2005; Brundage et al. 1998; Figuls et al. 2003; Finlay et al. 2005; Loblaw et al. 2003; McQuay et al. 1999) suggest that strontium-89 (89Sr-chloride) and samarium-153 (153Sm-EDTMP) are effective for the control of pain from bony metastases in men with prostate cancer. There was no evidence of an overall survival benefit for men treated with radioisotopes. Adverse events associated with radioisotope therapy were usually limited to mild myelosuppression. A systematic review of four studies comparing strontium-89 with samarium-153 or rhenium- 188 found no significant differences in pain response rate or treatment toxicity (Finlay et al. 2005).	
EAU 2007 [66]	Patients with symptomatic and extensive osseous metastases cannot benefit from medical treatment with regard to prolongation of life. Management of these patients has to be directed at improvement of QoL and mainly pain reduction. Effective medical management with the highest efficacy and a low frequency of side-effects is the major goal of therapy. Bisphosphonates may be offered to patients with skeletal metastases (mainly zoledronic acid has been studied) to prevent osseous complications. Palliative treatments such as radionuclides, external beam radiotherapy, adequate use of analgesics should be considered early in the management of painful osseous metastases.	grade A grade B
Dutch Urological Association 2007 [67]	Is treatment with bisphosphonates beneficial in patients with HRPC? Intravenous nitrogen-containing bisphosphonates may be used for patients with HRPC and bone pain due to skeletal metastases. Is radiotherapy beneficial in patients with HRPC? A single dose of 8 Gy is recommended for patients with a limited number (1-3) of painful bone metastases. Use of radionuclides may be considered for patients with multiple painful bone metastases for whom conventional analgesics are insufficient, local radiotherapy is not possible, and chemotherapy is no longer an option.	-

6.5.1 Bestrahlung

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Falkmer, 2003 [547]	system-atischer Review	8 RCTs, 10 prospektive Studien,3 retrospektive Studien und 3 Reviews und andere Artikel aus systematischer Recherche in Medline und Cochrane library (01.01.94-01.10.2001)	Effekt von EBRT auf Schmerzen durch Knochenmetastasen bei versch. Primärtumorarten	lokale RT bei Knochenschmerzen (8 RCTs, 5 prospektive Studien): - niedrigste Einzeldosis 4Gy, höchste Einzeldosis 10Gy - Mehrfachbstrahlungen von 1,8 bis 5Gy in 4 bis 23 Sitzungen - gut dokumentierte Effekte bei Knochenschmerzen - Ergebnisse zur kompletten Schmerzremission aufgrund unterschiedlicher Erhebung der Schmerzen und der Effekte schwer evaluierbar - Gesamtschmerzentlastung bei 59 bis 90% berichtet - Effekt bei Einzeldosis mit 4Gy signifikant geringer als bei anderen Fraktionierungsrhythmen - niedrigste wirkungsvolle Einzeldosis 6Gy - Gesamtschmerzentlastung und Schmerzrezidiv scheinbar unabhängig von Fraktionierungsrhythmen - im Mittel 5-6Mon. Schmerzlinderung nach RT, Anstieg auf Schmerzskala nach 1J bei 40% der Pat. - Bedarf erneuter RT in Gruppen mit Einzelbestrahlungen signifikant höher als bei Mehrfachbestrahlungen - Gründe für die Unterschiede nicht eindeutig - Nebenwirkungen insgsamt leicht - Spinalkanalstenosen in 4 Studien berichtet (nicht eindeutig, ob im Bestrahlungsfeld aufgetreten) - Inzidenz 1-2% in großen RCTs und 8-9% in kleineren Studien - jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen Einzel- oder Mehrfachbestrahlungen - pathologische Frakturen in 6 Studien berichtet - Inzidenz 1-10% (in großen RCTs 1-4%) - bei Einzelbestrahlungen 2-3mal höhere Inzidenz als bei Mehrfachbstrahlungen - keine QoL-Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen - Sensitivität von Schmerztagebüchern zu gering um Effekte zu messen - Remineralisierung nach 6Mon. bei Mehrfachbstrahlten signifikant besser als bei Einfachbestrahlten (Koswig et al.)		1++	- Gaze MN, et al. Radiother Oncol 1997 - Jeremic B, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 - Koswig S, et al. Strahlenther Onkol 1999 - Nielson OS, et al. Radiother Oncol 1998 - Niewald M, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 - Rasmusson B, et al. Radiat Oncol 1995 - Steenland E, et al. Radiother Oncol 1999 - The Bone Pain Trail working

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
				lokale RT bei Knochenschmerzen (systematischer Übersichtsarbeiten,) 1. RCTs (1982-1992): keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zw. RT-Dosis und früher (4 Wo.) kompletter Schmerzremission - nach 3-6Mon. komplette Schmerzremission eindeutige Beziehung (bei höheren biologisch effektiven Dosen höhere Anzahl mit später kompletter Schmerzreduktion) 2. 10 RCTs (4 seit 1994): Einmahldosis 8Gy effektiv zur teilweisen oder kompletten Schmerzremission bei 80% der Pat. 3. 9 RCTs vor und 4 Studien nach 1994 eingeschlossen - lokale RT eindeutig effektiv als Schmerztherapie (Gesamtschmerzentlastung bei etwa 66%) - keine Evidenz für Unterschiede durch verschiedene Fraktionierungsrhythmen			1. Ben-Josef E, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 2. Ratanatharathorn V, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 3. McQuai HJ, et al. The Cochrane Library, Issue 2 2001
				Halbkörperbestrahlung bei Knochenschmerzen: 1. Gesamtschmerzentlastung, Nebenwirkungen und QoL zw. Standardfraktionierung (3Gyx5) und 3Gyx2 oder 4Gyx2 nicht unterschiedlich - Gesamtschmerzentlastung lag bei 90% nach 3-8Tagen - nach 3Gyx5 waren Pat. signifikant länger schmerzfrei als in anderen zwei Gruppen 2. nach Einzeldosis ≥7Gy Gesamtschmerzentlastung bei 70% der Pat. (Nasopharynx-Ca.) - Effekt geringer bai niedrigeren Dosen			1. Salazar OR, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 2. Chua ET, et al. Ann Acad Med Singapore 1994
				lokale RT bei Spinalkanalstenose (SCC): - 1 retrospektive, 4 prospektive nicht-randomisierte Studien			- Kida A, et al.

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
				- frühe Diagnose und Therapiebeginn wichtigste Prediktoren für Schwere der SCC - bei später Diagnose ist die Schwere abhängig von der Strahlenempfindlichkeit des Tumors - ein Drittel derer die vorher kaum gehen konnten können wieder gehen - etwa 10% der paralytischen Pat. kann wieder gehen - langsamer Ausbruch der SCC erleichtert die Erholung nach RT			Radiat Med 2000 - Helweg-Lasen S, et al. Acta Neurol Scand 1996 - Katagiri H, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 - Maranzano E, et al. Int J radiat Oncol Biol Phys 1997 - Maranzano E, et al. Int J radiat Oncol Biol Phys 1995
				<u>chirurgische Behandlung und postoperative Bestrahlung:</u> - 2 retrospektive Studien - lokale RT nach operativer Stabilisierung ist signifikant vorteilhaft - Indikationen noch uneindeutig			- Haentjens P, et al. Bull cancer 1995 - Townsend PW, et al.

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
							J Clin oncol 1994

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Di Lorenzo, 2003 [850]	Kohorten studie (prospekt iv)	n=75	Pat. mit Knochenmeta stasen bei PCa -mittleres Alter: 68J -n=20 mit second-line HT -n=25 mit ChT -n=45 mit Bisphosphona ten	1) EBRT	2) EBRT+HT 3) EBRT+ChT -	12 Monate	- Schmerz-linderung -QoL -Akut-Toxizität - Überlebe n	Schmerzlinderung -insg. n=61 (81%) mit Schmerzlinderung -n=17 (23) schmerzfrei -n=27 (36%) teilweise Schmerzlinderung -n=17 (23%) etwas Schmerzlinderung -n=14 Non-Responder QoL -bessere Werte nach 1 Monat, Stagnation ei 3 Monaten, Rückgang nach 6 Monaten Akuttoxizität -alle akut/subakut und vorübergehend -Übelkeit und Erbrechen für Stunden -Durchfall 3-7 Tage -Hämatotoxizität mit Peak nach 3 Wochen und Rückkehr zu Ausgangswerten nach 4-6 Wochen -mehr Komplikationen bei Pat. mit ChT Überleben -n=14 (23%) nach 12 Monaten am Leben -pos. Korrelation zwischen QoL+Schmerzfreiheit und Überleben -n=14 Non-Responder starben nach 9		2

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Monaten		
Hartsell, 2005 [554]	RCT	n=573	Pat. mit Knochenmetastasen bei Brust- bzw. Prostata-Ca -mittleres Alter: 65J -jede syst. Therapie wurde mind. 30 Tage vor Studienbeginn beendet -keine vorherige lokale RT/ palliative OP der Knochenmetastasen -keine patholog. Frakturen	n=288 Einmalige RT mit 8 Gy	n=285 Fraktionierte RT mit 30 Gy (10x in 2 Wochen)	2J	-Überleben -OS -Akuttox. -Schmerz-freiheit -Narkotika -Wiederho-lung der Behand-lung	Überleben (mittleres) -9,1 Monate (8 Gy) vs. 9,5 Monate (30 Gy), p=0,820 OS -8 Gy: 41% nach 1 J u. 22% nach 2J vs. 30 Gy: 42% nach 1J und 22% nach 2J Akuttoxizität -8 Gy: 42 Fälle; 10% vs. 30 Gy: 70 Fälle, 17%, [95% CI 3-12%], p=0,002 Schmerzfreiheit Insgesamt: -n=93 (17%) komplett -n=280 (49%) partiell -n=55 (10%) mit Progression 8 Gy vs. 30 Gy, p=0,6 -n=44 (15%) vs. n=51 (18%) komplett -n=143 (50%) vs. n=137 (48%) partiell Narkotika -nach 3 Monaten 33% der Pat. ohne Narkotika Wiederholung der Behandlung -innerhalb von 3 J sign. häufiger in 8 Gy-Gruppe (18% vs. 9%, p<0,001)	Schlussfolgerung der Autoren: Beide Behandlungen zeigten gleiche Ergebnisse in bezug auf Schmerzfreiheit und Narkotika-Gebrauch nach 3 Monaten. Wenige Nebenwirkungen traten auf. Bei Be-handlung mit 8Gy war häufiger eine Wiederholung nö-tig. Die Akut-toxizität war aber geringer.	1+
Manas, 2008 [851]	RCT	n=139	Pat. mit Knochenmetastasen bei verschiedenen Primärtumoren -23,03% der	Gruppe A RT (8 Gy) und Zoledron-säure (4mg i.v.) -n=51	Gruppe B RT (6 Gy) und Zoledron-säure (4mg i.v.) -n=67	7 Monate	-Sicherheit -Schmerz -QoL -SRE -SMR	Sicherheit -insgesamt n=137 -n=81 (59,10%) hatten zum Ende des Follow-up die Behandlung abgebrochen -Hauptgründe: n=23 mit Krankheitsprogression, n=31 verstorben (12,41% aufgrund von	Schlussfolgerung der Autoren: Kein Unterschied in den Gruppen bei der	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Pat. mit PCa Keine vorherige Therapie mit Bisphosphona ten/ lokale RT				- Karnofsky Index	Krankheitsprogression, 2,92% aufgrund von Pneumonie) -mehr Nebenwirkungen in Gruppe A: 21,25% vs. 14,04% in Gruppe B (v.a. Fieber und Übelkeit Schmerz -n=118 (intention-to-treat) -88,98% der Pat. mit Schmerzmedikation -Abnahme der Schmerzen liegend (p=0,0668), sitzend (p=0,1226), stehend (p=0,0058) QoL SRE -n=25/118 (21,19%) mit SRE innerhalb von 7 Monaten -19,4% in Gruppe A vs. 23,53% in Gruppe B, n.s. -mittlere Zeit bis SRE: 122 Tage (A) vs. 81,62 Tage (B); log-rank-test=0,0211 SMR (sceletal morbidity rate) -kein signifikanter Unterschied Karnofsky Index -stat.signifikanter Unterschied der Werte zu Beginn und am Studienende in Gruppe A, p=0,0052 -kein Unterschied in Gruppe B, p=0,8403 -kein Unterschied zwischen den Gruppen, p=0,1635	Schmerz-kontrolle liegend sitzend und stehend. Auch die QoL besserte sich in beiden Gruppen. Die höhere Dosis von 8Gy in Kombination mit Zoledronsäu re war mit einer längeren Zeit ohne SRE assoziiert.	
Patchell, 2005 [557]	RCT, multizentr isch, nicht verblindet	n=101 von 123 eligible und geplante	Pat. mit der Diagnose einer (nicht primär radiosensitive	Chirurgis che Interventi on innerhalb	alleinige perkutane Strahlenthe rapie (10x3Gy)	med. 102 Tage in Interve ntionsg	primärer Endpunkt: Gehfähigk eit (mind. 2 Schritte	komb. Gehfähigkeit (wiedererlangte oder gleich bleibend vorhandene): Interventionsgruppe: 84% (42/50) Vergleichsgruppe: 57% (29/51) p=0,001	Studie wurde wegen der signifikanten Ergebnisse	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
		Zahl von n=200 (für Untersch ied von 20%).	n) Krebserkrank ung (nicht ZNS- oder Wirbelsäule als Erstmanifesta tionsort) und durch MRI nachgewiese ne unilokuläre metastastisch bedingte WS-Kompression mit neurologische n Symptomen (einschließlich Querschnittsl ähmung mit Paraplegie<4 8h))	von 24h zur Dekompr ession der WS (nicht spezifizie rte operative Technik oder Fixierung) gefolgt von perkutan er Strahlent herapie (10x3Gy) innerhalb von 14 Tagen nach Chirurgie + Steroide	innerhalb von 24h +Steroide	ruppe. 93 Tage in Verglei chsgru ppe	mit jedem Fuß ohne Fremdhilf e)	Odds Ratio 6,2 für Interventionsgruppe Signifikant längere Wiedererlangung der Gehfähigkeit für Interventionsgruppe (122 Tage) versus Kontrollgruppe (13 Tage) p=0,003 Multivariate Analyse: stat. signifikante, unabhängig Faktoren für längere ambulante Gehfähigkeit: -chirurgischer Eingriff und -Frankel –Score vor Behandlung Patienten, die bei Studien beginn laufen konnten, konnten dies signifikant länger in der Interventionsgruppe 30-Tagesmortalität: 6% Interventionsgruppe 14% Kontrollgrupe (p=n.s.) Second-line –Chirurgische Intervention (nach Versagen von perkutaner Strahlentherapie) ergab signifikant schlechtere Effekte .	nach Einschuss von 101 Pat. abegbroche n.	
Roos 2005 [555]	RCT, Phase III (1996 bis 2002)	n=252	- neurophatisch e Schmerzen bei bekannter M1 (oss) - 29% PCa - keine signifakten Unterschiede bzgl. - Geschlecht,	8Gyx1 in einer Woche (n=127)	20Gyx5 in einer Woche (n=125)	Median es Follow up 11 Mo (3-77)	1. Vergleich der Effektivitä t (2 Mon. nach Beginn RT und TTF) 2. Vgl. akuter	<u>Klinik:</u> - bei 80% moderate bis schwere Schmerzintensität - 96% nehmen Analgetika - 89% mit Wirblesäulenmetastasen <u>RT:</u> - Protokolabweichungen bei 21% (keine Unterschiede im Gruppenvergleich) <u>akute NW:</u>	<u>Fazit der Autoren:</u> - 8/1 nicht ebenso effektiv wie 20/5, - aber auch nicht signifikant schlechter - Resultate	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			- Alter, - Primärtumor, - systemischer Therapie während Randomisierung, - Ort der Metastasierung, - Schmerzintensi-tät vor RT, - Analgetika-einnahme, - weitere Schmerzen				NW und Auftreten schwerer Komplika-tionen	- NW bei 87% dokumentiert - uberwiegend keine oder leichte NW - Grad 3-NW bei je 3 Pat. (GI-Trakt und Lunge) - Strahlendermatitis bei 8/1 häufiger moderat oder schwer als bei 20/5 (p=0,029) <u>Behandlungseffekt (Schmerzreduktion):</u> - absoluter Unterschied gesamt RRs 8% (intention to treat) zugunsten 20/5, 11% (per protocol) - bei PCa 58% RR (intention to treat) - komplette Remission in beiden Gruppen gleich häufig (26 bzw. 27%) nach 1J - Ergebnisse in multivariater Analyse vergleichbar mit univariaten <u>TTF:</u> - 9 Pat. überlebten und 1 lost to Followup ohne Rezidiv, 160 mit Rezidiv, 102 verstorben ohne Rezidiv - im Mittel 3,1 Mon. TTF und 20% ohne Rezidiv nach 1J - in multivariater Analyse kein signifikanten Unterschiede zwischen Therapiegruppen - <u>Effekt neuer systemischer Therapie:</u> - bei 2 Pat. nach Rezidiv systemische Therapie begonnen - jedoch nicht vor Ablauf der 2 Mon. nach RT-beginn - somit kein Einfluss auf die Ergebnisse <u>Wiederholungsbehandlung:</u>	im Allgemeinen für 8/1 schlechter, obgleich nicht signifikant	

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								- 73 von 160 Pat. mit Rezidiv - keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapiegruppen - bei anderen 87 Pat. Gründe gg. RT in beiden Gruppen gleich (terminales Stadium, systematische Therapie bevorzugt, Schmerzintensität zu gering) Schwere Komplikationen: - keine statistisch signifikante Unterschiede zw. den Therapiegruppen - SCC (6%), patholog. Frakturen (4%) Überleben: - 248 Pat. starben - mittleres OS 4,8 Mon., 27% überleben 1J - keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapiegruppen		

6.5.2 Radionuklide

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Bauman, 2005 [548]	syst. Review	RCTs und Metaanalysen, randomisierte Phase I und II-Trials, evidenzbasierte clinical practice-Guidelines Syst. Recherche in	Radionuklide (Sr-89, Sm-153, Re-186 o. -188, Sn-117, P-32) bei schmerzhaften Knochenmetastasen, die nicht auf Analgetika ansprechen	Sr-89 Porter 1993: -40% mit Sr-89 vs. 23% mit Placebo nach 3 Monaten schmerzfrei -17% vs. 2% ohne weitere Schmerzmedikation, p<0,05 -weniger neue schmerzende Stellen: 0,59 neue vs. 1,21 neue Stellen, p<0,002 Oosterhof 2003: -n=203, Sr-89 vs. lokale R	Schlussfolge-rung der Autoren: Radionuklide (Sr-89 und Sm-153) können bei Pat. mit PCa und multiplen schmerzhaften	1+	Sciuto 2002, Porter 1993, Smeland 2003, Oosterhof 2003, Quilty

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
		Medline (1966-2004), Embase (1980-2004), Cancerlit (1975-2002), Cochrane Library (2003) Einschluss Outcomes: -Schmerzevaluation -Analgetikaeinnahme -QoL -OS -Nebenwirkungen Ausschlusskriterien: -n<20 -nicht englisch-sprachig publiziert		-Schmerzfreiheit und time to progression in beiden Gruppen gleich -Verbesserung des Überlebens mit RT, 11 vs. 7,2 Monate, p=0,0457, Ein-Jahres- Überleben: 45% vs.34% -keine Unterschiede bei Nebenwirkungen -Sr-89- Therapie 25% teurer Quilty 1994: Lokale/ Halbseiten-RT vs. Sr-89 -Schmerzlinderung und Analgetikareduktion in allen Gruppen gleich -signifikant mehr Pat. mit Sr-89 vs. lokale/Halbseiten-RT frei von neuen schmerzenden Stellen, 64% vs. 42%, p<0,05; 73% vs.51%, p<0,05 Buchali 1988 -n=41, Sr-89 vs. Placebo -kein sign. Unterschied bei Schmerzlinderung nach 1-3J -sign. besseres 2-J-Überleben mit Sr-89 vs. Placebo, 46% vs. 4%, p<0,05 (CAVE: 10Pat. starben in ersten 3Monaten, wurden aus Analyse ausgeschlossen) Sciuto 2001: Brustkrebs-Pat. Tu 2001 (Phase II Trial) -n=72 mit PCa, Doxorubicin+Sr-89 vs. Doxorubicin -time-to-progression 13,9 vs. 7,0 Monate, p<0,0001 -OS: HR 2,76, [95% CI 1,44-5,29], p=0,0014 Brundage 1998 (Practice guideline) -Empfehlung für Sr-89 bei kastrationsresistentem PCa, das für RT nicht geeignet ist -keine Empfehlung als adjuvante Therapie zu RT Sm-153 Olea 2000 -73% mit Schmerzfreiheit, dosisunabhängig Serafini 1998 -2 Dosen Sm-153 vs. Placebo -besseres Ansprechen bei höherer Dosis vs. Placebo (31% vs. 14%, p<0,016) Sartor 1997 -Schmerzlinderung in Sm-153-Gruppe, keine Werte angegeben Tian 1999 und Resche 1997	Knochenmetasta-sen, bei denen eine Analgetika-therapie nicht erfolgreich und eine externe RT nicht indiziert ist, in Betracht gezo-gen werden. Die Knochenmarks-funktion, der ge-sundheitliche Sta-tus, andere Kno-chenmarks supprimierende Therapien (ChT, RT), die Lebens-erwartung und Eignung des Pat. für eine palliative Therapie müssen berücksichtigt werden.		1994, Buchali 1988, Sciuto 2001, Tu 2001, Lewington 1991 Olea 2000, Serafini 1998, Sartor 1997, Tian 1999, Resche 1997, Brundage 1998, Han 2002, Srivastava 1998, Shah Syed 1999

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
				-versch. Primärtumoren, keine Unterschiede Re-186 o. -188 Han 2002 79 v. 111 auswertbar (72%) -Re-186 vs. Placebo -Schmerzintensität: Zunahme in der Placebogruppe vs. Abnahme in der 186-Re-Gruppe, p=0,039 -tägliche Aktivitäten: Abnahme in der Placebogruppe vs. gleichbleibend/ Zunahme in 186-Re-Gruppe, p=0,019 - Tage mit Schmerzlinderung in 186-Re-Gruppe größer, 23/84 Tagen, 27%, [95% CI 16,6-37,1] vs. 11/84 Tagen, 13%, [95% CI 5,8-20,0], p<0,05 Responder: n=28/43 (65%) vs. 13/36 (36%), p=0,01 - Palmedo 2003 (Phase II Trial) -n=64 mit hormonresist. PCa, 1 o. 2 Re-188-Injektionen -sign. Schmerzlinderung, besseres OS und DFS nach 2 Injektionen -CAVE: nicht genug power Sciuto 2001 Brustkrebs Sn-117 Srivastava 1998 (Phase I Trial) -n=30 mit metastasiertem PCa, Sn-117 2,64-10,58MBq/kg -75% Responder, Schmerzfreiheit nach 5+-3 Tagen bei Dosen≥462MBQ vs. Schmerzfreiheit nach 19+-15 Tagen bei Dosen≤370MBq, p<0,05 P-32 Shah Syed 1999 (Phase II Trial) -n=20 mit metastasiertem PCa mit P-32 (185MBq) behandelt -Analgetika-Score-Abnahme von 4,2+-1,4 (baseline) auf 1,8+-1,5 (8 Wochen nach Behandlung) Nebenwirkungen -Thrombozytopenie bei 30-50% der Pat. mit Radionuklidtherapie (Grad 2 o. weniger) -seltener: Neutropenie (häufigeres Auftreten bei Kombination mit Chemotherapie) -weniger Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu RT			

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Falkmer, 2003 [547]	systematischer Review	3 RCTs, 10 prospektive und 1 retrospektive Studie aus systematischer Recherche in Medline und Cochrane library (01.01.94-01.10.2001)	Einsatz von Radionukliden (89 Strontium, 153 Samarium, 186 Renium) bei fortgeschrittener metastasierter Erkrankung	- Dosierung von 89 Sr (150-200MBq) und 153 Sm (1,0 mCi/kg) in Studien weitgehend einheitlich - bei 60-80% der Pat. Gesamtschmerzentlastung für 2-4 Mon. nach Therapie mit 89 Sr oder 153 Sm - Schmerzlinderung 2-3 (89 Sr) bzw. 1-2 Wo. (153 Sm) nach Therapiebeginn - berichtete neue Schmerzherde bei Therapie mit 89 Sr seltener als bei lokaler oder Halbkörperbestrahlung - Nebenwirkungen unabhängig vom Nukleotid leicht bis moderat - Nebenwirkungen durch wiederholte Behandlungen noch unklar 186 Re-HEDP: Kohortenstudie ergab keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Sr89 in Bezug auf Schmerzlinderung oder Hämatotoxizität (Pifanelli et al, 2001)			- Quilty PM, et al. Radiother Oncol 1994 - Resche I, et al. Eur J Cancer 1997 - Scrafini AN, et al. J Clin Oncol 1998 - Ahonen A, et al. J Nucl Biol Med 1994 - Alberts AS, et al. Radiother Oncol 1997 - Baziotis N, et al. Oncology 1998 - Bos SD, et al. Prostate Suppl 1994 - Kolesnikov-Gauthier H, et al. J Nucl Med 2000

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
							- Kraeber-Bodere F, et al. Eur J Nucl Med 2000 - Lee CK, et al. Am J Clin Oncol 1996 - Liepe K, et al. Cncer Biother Radiopharm 2000 - Piffanelli A, et al. Q J Nucl Med 2001 - Sciuto R, et al. J Nucl Med 2000 - Tian JH, et al. Eur J Nucl Med 1999 - Giammarile F, et al. J Nucl Med 1999

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Baczyk, 2007 [852]	RCT	n=100	Pat. mit Knochenmetastasen bei Mamma-Ca bzw. PCa -n=60 mit PCa -Alter: 53-84J -vorherige Behandlung mit Bisphosphonaten/ lokale RT	n=50 behandelt mit 89-Sr (150 MBq)	n=50 behandelt mit 153-Sm-EDTMP (37MBqxkg^{-1})	4 Monate	-Schmerz-linderung -Analgetika -Neben-wirkungen	Schmerzlinderung -gemessen mit VAS-Skala und Karnofsky performance scale -Werte zu Studienbeginn gleich für 89-Sr und 153-Sm-EDTMP, p>0,05 -7-14 Tage später beginnende Abnahme der Schmerzintensität -2 Monate nach Therapie signifikante Abnahme der Werte auf VAS-Skala, p<0,05 -signifikante Besserung der Werte auf Karnofsky performance scale, p<0,05 <u>Pat. mit osteoblastischen Metastasen:</u> -Schmerzfreiheit bei 42,9% 89-Sr) und 48,6% (153-Sm-EDTMP) der Pat. -sign. bessere Schmerzreduktion bei osteoblast. Metastasen als bei Metastasen mit auch osteolyt. Anteilen für beide Medikamente, p<0,01 <u>Pat. mit gemischten Metastasen:</u> -Schmerzfreiheit bei keinem (89-Sr) und 20% (153-Sm-EDTMP) der Pat., p>0,05 -bessere Wirksamkeit von 153-Sm-EDTMP, p=0,06 Analgetika -nach 2 Monaten Abnahme um 50%, p<0,05 -kein sign. Unterschied beim analgetischen Effekt zwischen den Radionukliden beim Pat. mit PCa -anhaltender analgetischer Effekt nach 4 Monaten bei 80% der Pat. Nebenwirkungen -transiente Hämatotoxizität	Schlussfolgerung der Autoren: Der analgetische Effekt beider Radionuklide war bei Mamma-Ca und PCa gleich. Der Effekt war abhängig von der Art der Metastasen-osteoblastische Metastasen sprachen besser an als gemischte. Schwere Neben-wirkungen waren selten.	1+
Dolezal, 2007 [853]	Fallserie	n=32	Pat. mit hormon-resistentem PCa und	153Sm-EDTMP (40mBq/kg)	-	3 Monate	-Schmerz-linderung	-Messungen vor, sowie 1 und 3 Monate nach Behandlung Schmerzlinderung nach 1 Monat -Signifikant bei 44% der Pat. -leicht bei 31% der Pat.		3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Schmerzen bei Knochenmeta -stasen -mittleres Alter 70J				-Analgetika -Mobilität -KPS -AP -SP -PSA -hämat. Toxizität	-keine Wirkung bei 25% der Pat. Schmerzlinderung nach 3 Monaten -signifikant bei 38% der Pat. -leicht bei 34% der Pat. -keine Wirkung bei 28% der Pat. Analgetika -mit Schmerzlinderung einhergehende Dosisreduktion Mobilität -mit Schmerzlinderung einhergehende Verbesserung der Mobilität Karnofsky performance skale (KPS) (Durchschnitt+-SD) -Basal: 57+-8% -nach 1 Monat: 67+-5% -nach 3 Monaten: 66+-18% Alkalische Phosphatase (AP) -nach 1 Monat: sign. Abnahme, p<0,05 Saure Phosphatase (SP) Nicht signifikant PSA -Zunahme nach 3 Monaten, p>0,001 Hämatologische Toxizität -Reduktion der Erytrozyten, Thrombo- und Leukozyten, p<0,001 -2 Pat. mit Tox. Grad 3 nach 3 Monaten, kein Pat. mit Tox. Grad 4 -keine Infektionen o. Blutungskomplikationen Schlussfolgerung der Autoren: Eine Linderung der Schmerzen durch Knochenmetastasen innerhalb von 3 Monaten nach Behandlung konnte bei 72% der Patienten beobachtet werden. Die hämatologische Toxizität der Behandlung war mild und vorübergehend.		
Kälkner, 2000	Kohorten studie	n=93 (mit 116	Pat. mit osteoblastisch	Injektion von	in Relation zu	Max. 21	-OS -Zeit bis	OS -mittleres OS: 10 Monate (0-47 Monate) Zeit bis RT		2

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[854]		Behand-lungen)	en Knochenmeta stasen, meist aufgrund PCa -mittleres Alter: 69J -n=22 mit 2 Injektionen -n=1 mit 3 Injektionen -palliative RT	89Strontiu mchlorid zur Schmerzlin derung	palliativer RT -	Monate	RT	-n.s. Unterschied in Zeit bis zur nächsten ext.RT im Vergleich ob mit/ohne 89Strontium, p=0,3 -Zeit von 89Strontium bis RT 6 Monate (0,8-28 Monate) -sign. Unterschied bei Anz. der Ports (portals), p<0,001: 1,1 Ports bei 89Strontium zuerst vs. 4,1 Ports bei vorangehender RT -n.s. Unterschied im OS zwischen den Gruppen		
Lam, 2008 [855]	Fallserie	n=20 (n=13 ausgew ertet)	Pat. mit Knochenmeta stasen bei HRPC -mittleres Alter: 67,3J -Lebenserwar-tung>8 Monate -Absetzen von vorheriger Bisphosphona t-therapie≥3 Monate vor Studienbeginn -keine vorherige ChT, RTund Radionuklide	18,5 MBq/kg 153-Sm-EDTMP in Woche 1+3, 37 MBq/kg 153-Sm-EDTMP in Woche 15 Und 4mg Zoledron-säure alle 4 Wochen in Woche 3-23	-	15 Woche n	-153-Sm-EDTMP-Ausschei dung im Urin -Aufnahm e von 153-Sm-EDTMP im Knochen -Hämato-toxizität -Neben-wirkunge n -PSA	153-Sm-EDTMP-Ausscheidung im Urin -Vergleich Baseline und nach 3 Wochen: 98,4+-11,65 (median 96,2% , 81,1-118,9%) -keine Änderung nach Gabe von Zoledronsäure in Woche 3, auch nicht nach wiederholter Gabe (Woche 15) Aufnahme von 153-Sm-EDTMP im Knochen -Abnahme mit zunehmender Zeit nach Injektion -Zunahme mit injizierter Dosis -keine Beeinflussung durch Zoledronsäure Hämatotoxizität -Abnahme der Thrombozyten 4 Wochen nach 1. 153-Sm-EDTMP-Gabe (42,2+-18,8%), 4 Wochen nach 3. 153-Sm-EDTMP-Gabe (64,3+-9,9%) -Erholung nach Therapie -Abnahme der Leukozyten 6 Wochen nach 1. 153-Sm-EDTMP-Gabe (36,5+-23,8), 5 Wochen nach 3. 153-Sm-Gabe (40,5+-15,2%) -Erholung nach Therapie	-n=2 nicht behandelt -n=5 von Studie ausgeschloss en Schlussfolger ung der Autoren: Zoledronsäur e hat keinen Einfluss auf die skeletale Aufnahme von 153-Sm-EDTMP bei Pat. mit HRPC und Normokalzäm ie. Die Kombination ist zulässig	2-3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								Nebenwirkungen - Schmerzen, Fatigue, Übelkeit, Hypokalzämie PSA -8 Wochen nach letzte 153-Sm-EDTMP-Gabe Zunahme des PSA-Wertes>50% bei den meisten Pat. aufgrund Krankheitsprogression, n=2 mit PSA-Abnahme (-71% und -43%)	und sicher. Der potentielle additive Effekt sollte genauer untersucht werden.	
Liepe, 2007 [856]	Kohorten studie	n=79	Pat. mit schmerzhaften Knochenmetastasen bei Brust- bzw. Prostata-CA -n=61 mit PCa -mittleres Alter: 66J -HT>6Monate vor und nach Studie o. Orchiektomie -89% mit Bisphosphonate>6Monate (bis 4 Wochen vor Studie) -19% mit ChT (bis 5 Monate vor Studie) -27% mit RT (bis 5 Monate vor Studie) -meßbare	1) n=31 (n=25 PCa) mit 188Re-HEDP 2) n=15 (n=12 PCa) mit 186Re-HEDP 3) n=15 (n=9 PCa) mit 153Sm-EDTMP 4) n=18 (n=15 PCa) mit 89Sr	-	12 Wochen	- Hämato-toxizität - Schmerz-linderung -PSA - Nebenwir-kungen	Hämatotoxizität -bis auf n=1 mit Brustkrebs keine Hämatotoxizität≥Grad 3 -n=8/79 (10%) Thrombozytopenie Grad 1 -n=2/79 (2%) Thrombozytopenie Grad 2 -n=2 mit Leukopenie Grad 1 -n=1 mit Leukopenie Grad 2 -n.s. Abnahme der Thrombo- und Leukozyten, n.s. Unterschied zwischen den Radionukliden, p=0,059-0,470 Schmerzlinderung -n=58/79 (73%) mit Schmerzlinderung -n=12/79 (15%) schmerzfrei -VAS (visual analogue scale): mittlere Abnahme von 3,6+-1,7 (baseline) auf 2,2+-1,8 (max.), p<0,01 Dauer der Schmerzlinderung>12 Wochen: 1) bei n=14/24 (58%) 2) bei n=5/10 (50%) 3) bei n=6/11 (55%) 4) bei 6/13 (46%) -n.s. zwischen den Gruppen, p=0,268-0,846 Karnofsky perfomance scale: 1) signifikante Besserung im Vergleich zu baseline, p<0,01 -n.s. zwischen den Gruppen, p=0,208-0,415 PSA -n=14/61 (23%) mit Abnahme um >50%,		2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Schmerzen u. Langzeit-Analgetika -Langzeit-Analgetika-Gebrauch -mind. 3 Knochenmeta-stasen					p=0,95 -n=3 (je n=1 in Gruppe 1), 2), 3)) mit Abnahme der Knochenmetastasen nach 12 Monaten Nebenwirkungen -keine lokale/systemische Intoleranz, -n=15/79 (19%) mit leichter und vorübergehender Schmerzzunahme 14Tage nach Therapie		
Palmedo, 2000 [857]	Fallserie	n=22	Pat. mit schmerzhaften Knochenmeta-stasen bei PCa -keine vorherige RT oder ChT	Injektionen von Re-188 HEDP mit Dosissteigerung: 1) 1,3GBq 2) 2,6GBq 3) 3,3GBq 4) 4,4GBq	-	Follow up: 8 Wochen	- Hämato-toxizität - Schmerz-linderung	Hämatotoxizität 1) n.s., mittlere Thrombozytenzahl blieb stabil, Reduktion zwischen 8%-17% 2) insg. n=5, n=1 mit Thrombozytopenie Grad 1, n=1 mit Leukopenie Grad 1 zu Studienbeginn entwickelte Grad 2, Reduktion Thrombo- und Leukozyten um 40% und 35% 3) n=1 mit Thrombozytopenie Grad 1, n=1 mit Thrombozytopenie Grad 2, n=3 mit Leukopenie Grad 1, Reduktion der Thrombo- und Leukozyten zwischen 28-60% und 5-48% 4) Hämatotoxizität bei allen Pat., n=1 mit Thrombozytopenie Grad 3, n=2 mit Thrombozytopenie Grad 4, n=3 erhielten Thrombozytentransfusion, Leukozytopenie Grad 1,2 und 3 bei n=3, n=3 und n=1 -nach 8 Wochen erreichten alle Pat. bis auf einen Blutwerte wie zu Studienbeginn -Signifikante Korrelation zwischen Dosis und Thrombo- und Leukozytenreduktion, r=0,78, p<0,0001 und r=0,69, p<0,0001 -n.s. Korrelation zwischen BSI (bone scan index) und Thrombo- , Leukozytenzahl -n.s. Korrelation zwischen BSI und BSA (body surface area)-standardisierter Dosis		3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								-Hämatotox. bei n=7/12 mit Thrombozytenzahl<200x10^9/l und bei n=2/10 mit Thrombozytenzahl>200x10^9/l Schmerzlinderung -bei 64% der Pat, für mittlere Dauer von 7,5 Wochen, größere Anz. bei steigender Dosis: 75% bei 4,4GBq		
Sartor, 2004 [558]	RCT	n=152	Pat. mit Knochenmetastasen bei kastrationsresistentem PCa -mittleres Alter: 70J -med./chir. Orchiektomie -80% mit Opioidanalgetika zu Studienbeginn -Lebens-erwartung>4 Monate -keine Therapie mit Bisphosphona	-n=101 153-Sm (radioaktiv) 1mCi/kg	-n=51 152-Sm (nichtradio-aktiv)		-Schmerz-linderung -Analge-tika-gebrauch -Sicherheit -Überleben	-Non-Responder, die initial mit Placebo behandelt wurden, wurden nach 4 Wochen auf 153-Sm umgestellt -Non-Responder, die initial mit 153-Sm behandelt wurden, wurden nach 4 Wochen von der Studie ausgeschlossen Schmerzlinderung, Analgetikagebrauch -signifikante Besserung in Interventionsgruppe, p≤0,05 -verminderter Analgetikagebrauch nach 3 und 4 Wochen -singifikante Korrelation zwischen VAS-Score (Schmerzskala) und PDS (pain descriptor scale), p<0,0001, r=0,78 -signifikante Korrelation zwischen VAS-Score und abnehmendem Opioidgebrauch in Interventionsgruppe, p=0,0004, n.s. in Vergleichsgruppe, p=0,685; signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Woche 3+4, p<0,0284 Sicherheit	Schlussfolgerung der Autoren: 153-Sm-Lexidronam ist sicher und effektiv bei der palliativen Behandlung schmerzhafter Knochenmetastasen bei Patienten mit kastrationsresistentem PCa.	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			ten o. Radionukliden innerhalb der letzten 6 Monate					-milde vorübergehende Myelosuppression bei 153-Sm -Erholung der Leukozyten nach 8 Wochen auf Werte zu Studienbeginn -kein Auftreten von Grad 4 Toxizität Überleben -keine Unterschiede im Überleben zwischen den Gruppen		

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Tu, 2005 [858]	Fallserie, Subgruppenanalyse eines Phase II trial	n=34	Pat. mit Knochenmetastasen bei PCa -mittleres Alter: 67J -PSA>40ng/dl -alle Pat. mit Krankheitsprogression nach Absetzen von Antiandrogenen -fortgesetzte Androgensuppression während Studie -Lebenserwar-tung≥12 Wochen	89-Sr und Doxorubicin (alle 6 Wochen)	-	Mittleres Follow-up: 25 Monate	-Hämato-toxizität -mittlere Überlebenszeit -Toleranz weiterer Therapie -weitere Behand-lung	Hämatotoxizität -n=5 (15%) mit Knochenmarksversagen , mittlere Zeit: 23 Monate nach 89-Sr-Gabe nach Konsolidierungstherapie -n=5 mit Myelosuppression (Thrombozyten≤50.000/µl) -kein Knochenmarksversagen innerhalb von 6 Monaten nach 89-Sr -n=11 mit Anämie, n=8 mit Bluttransfusion (nicht allein auf Knochenmarksversagen zurück zu führen) mittlere Überlebenszeit -nach initialer 89-Sr-Gabe für alle Pat. 25 Monate (7-≥76 Monate) -n=1 mit Kardiomyopathie, wahrscheinlich wegen Doxorubicin Toleranz weiterer Therapie (indirekter Indikator für Hämatotox.) -n=31 mit weiterer ChT (zusätzlich zu Doxorubicin)nach 89-Sr -alle Pat. mit hämatotox. Nebenwirkungen (s.o.) tolerierten eine weitere ChT-Behandlung Weitere Behandlung -n=11 erhielten RT aufgrund symptomatischer Knochenmetastasen, 12 Monate (2-76 Monate) nach 89-Sr-Gabe -n=6 erhielten mind. 1 weitere Dosis 89-Sr/ 153-Sm -n=3/6 mit Knochenmarksversagen 1,9 und 38 Monate nach Gabe	Schlussfolgerung der Autoren: Eine Einzeldosis 89-Sr kombiniert mit Chemotherapie beeinflusst nicht die Verabreichung aufeinanderfolgender Zyklen Chemotherapie in einer ausgewählten Patientengruppe. Die klinische Relevanz und Sicherheit dieser Kombination muss weiter untersucht werden.	3
Zyskowski, 2001 [859]	Kohortenstudie (retrospektiv)	n=50	Pat. mit Knochenmeta-stasen bei PCa -mittleres Alter:	89-Sr (150MBq)	-		-PSA -Überleben -Sympto-	PSA und Überleben -PSA-Responder (n=14/30 auswertbaren Pat. mit sinkendem PSA nach 89-Sr-Therapie -mittleres Überleben dieser 14 Pat. 641 Tage (vs. 275 Tage bei Non-Responder, p=0,041) -1. Tag mit sinkendem PSA-Wert: Tag 32	-n=9 verstarben innerhalb von 3 Monaten -n=5 ausge-schlossen	2-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			68,5J -vorherige fehlgeschlage ne HT -einige mit vorheriger RT				matik	(7-65 Tage) -niedrigster PSA- Wert nach 70 Tagen (23-146 Tage) -n=6 mit sinkendem PSA>50%, n.s. -PSA-non-Responder: n=16/30 ohne PSA-Abnahme -mittleres Überleben dieser 16 Pat. 275 Tage Symptomatik PSA-Responder: -n=2 asymptomatisch zum Behandlungszeitpunkt -n=10/12 (83%) mit Besserung der Symptome PSA-non-Responder: -n=6 asymptomatisch zum Behandlungszeitpunkt -n=8/10 (80%) mit Besserung der Symptome -alle Pat. entwickelten nach mittlerer Zeit von 90+-27 Tagen erneut Symptome, Trend der längeren Symptomkontrolle bei PSA-Respondern, n.s.	aufgrund von Behandlungs-fehler -kleine Fallzahl -heterogene Studiengrupp e	

6.5.3 Bisphosphonate

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LOE	Literatur-belege
Yuen 2006	Syst. Review/	10 RCTs aus syst. Suche in	Bisphosphonate vs. Placebo o. keine	Signifikante Ergebnisse: bessere Schmerzreduktion in Bisphosphonat-Gruppe (OR 1,54,	untersch. Bisphosphonate,	1+	Adami 1989,

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LOE	Literatur-belege
[549]	Meta-Analyse	Medline, Embase, DARE, AMED, CENTRAL, LILACS bis April 2005	Therapie bei Knochen-Metastasen durch PCa	95%CI 0,97-2,44, p=0,07 bzw. nach Re-Analyse OR 1,64, 95%CI 1,02-2,61, p=0,04) weniger „skeletal events“ (path. Fraktur, Hyperkalzämie, Indikation zur Radiotherapie, Rückenmarkkompression, Indikation zur Chirurgie) in Bisphosphonat-Gruppe (OR 0,79, 95%CI 0,62-1,0, p=0,05) mehr Übelkeit in Bisphosphonat-Gruppe (OR 1,35, 95%CI 1,02-1,77, p=0,03) nicht signifikant: mittlerer Schmerz-Score, Analgetika-Verbrauch, Frakturen, Rückenmarkkompression, Knochenbestrahlung, Knochenchirurgie, OS, DP, radiologisches Ansprechen, QoL, Erbrechen, Anämie, Knochenschmerz, Nierentoxizität	wenige signifikante Ergebnisse, unterschiedl. Definitionen der Studien, signifikante Schmerzreduktion signifikant in Abhängigkeit von Analyse-Technik		Dearnaley 2003, Elomma 1992, Ernst 2003, Kylmala 1993, Kylmala 1997, Saad 2002, Small 2003, Smith 1989, Strang 1997

B) Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz -Niveau (SIGN)
Mason, 2007 [860]	RCT	n=508	Pat. mit nicht-metastasiertem PCa (T2-4,N0,N+,Nx, M0) -mittleres Alter: 70J -PCa-Diagnose≤3J -ohne vorherige Langzeit-Hormontherapie	n=254 Sodiumclo-dronat (2080mg/d) für max. 5J	n=254 Placebo	Median Follow-up: 9,8J	-DMFS -OS -Nebenwir-kungen -DP	DMFS -Clodronat vs. Placebo: 80 Fälle vs. 68 Fälle, HR 1,22; [95% CI 0,88-1,68] OS -Clodronat vs. Placebo: n=130 verstorben vs. n=127 verstorben, HR 1,02; [95% CI 0,80-1,30] -n=72 Tode PCa-bezogen in Placebogruppe -n=66 Tode PCa-bezogen in Clodronatgruppe Nebenwirkungen -gastrointestinale NW, erhöhte Laktatdehydrogenasespiegel	-n=12 ohne Therapie (n=9 ohne Clodronat, n=3 ohne Placebo)	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz -Niveau (SIGN)
			-ohne vorherige Bisphosphon at-therapie -42% mit RT; 28% mit RT+HT; 24% mit HT					-häufiger in Clodronatgruppe, aber mild -häufigere Dosisanpassung bei Clodronat, HR 1,63; [95% CI 1,21-2,19] DP -längerer Zeitraum bis DP in Placebogruppe vs. Clodronatgruppe; p=0,041 Schlussfolgerung der Autoren: Die adjuvante Gabe von Sodiumclodronat ändert nicht den Verlauf von nicht-metastasiertem PCa		
Saad, 2007 [559]	RCT	n=422 (Auswer -tung für n=132)	Pat. mit fortgeschritte nem PCa und Knochenmeta stasen -mittleres Alter= 72J -Core phase= 0-15 Monate -Extension phase= 16-24 Monate	n=214 Zoledronsä ure 4mg alle 3 Wochen für 24 Monate zur Prävention von SREs und 500mg Calcium+ 400-500IU Vit.D tägl.	n=208 Placebo alle 3 Wochen für 24 Monate und 500mg Calcium+ 400-500IU Vit.D tägl.	24 Monate	SREs SMR	-n=132 kamen in die extension phase, davon n=74 Zoledronsäure, n=58 Placebo -n=84 beendeten die Studie -34% der Pat. mit ≥1 SRE vor core phase SRE während der extension phase (16-24 Monate) -19% mit Zoledronsäure vs. 38% mit Placebo, p=0,17 -längerer Zeitraum bis zum Auftreten von SRE mit Zoledronsäure (mittlere Zeit: 488 Tage vs. 321 Tage), p=0,009 -53% Risikoreduktion für SRE bei Pat. mit Zoledronsäure vs. Placebo, p=0,22 SRE während der core phase (0-15 Monate) ausschliesslich erste SRE -Pat. die einen 2. SRE im Studienzeitraum erlebten: 21% mit Zoledronsäure vs. 31% mit Placebo, p=0,017 -Verlängerung des Zeitraums bis zum zweitem SRE mit Zoledronsäure um 42% -Bestrahlung: 15% vs. 19%, n.s. -patholog. Fraktur: 7% vs. 13%, n.s. RM-Kompression: 3% vs. 4%, n.s. -Änderung der antineoplast. Therapie: 3% vs. 4%, n.s. -0,47 SRE/J vs. 0,8 SRE/J, p=0,014 Inzidenz von SRE in 0-24 Monaten	-n=84 beendeten die Studie	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz -Niveau (SIGN)
								-n=144 (34%) mit SRE vor core phase, Erleben einer on-study SRE: OR 1,23; 10%ige Reduktion durch Zoledronsäure -mittlere Zeit bis zum Auftreten von SRE länger mit Zoledronsäure, n.s. -Reduktion von overall risk von SRE um 33% mit Zoledronsäure (HR, 0,67; p=0,027) SMR -Reduktion um 65% mit Zoledronsäure bei Pat. mit SRE vor core phase, p=0,036		
Weinfurt, 2005 [861]	RCT (Subgruppenanalyse von RCT mit insg. n=643)	n=248	Pat. mit Knochenmetastasen bei PCa -SRE innerhalb des Studienzeit-raums -mittleres Alter. 71,3+-8,1J -n=163 mit vorheriger RT -n086 mit vorheriger SRE	Zoledron-säure	Placebo	96 Wochen	-QoL -Schmerz-intensität	QoL -signifikante Abnahme in: körperliches Wohlbefinden nach RT und SRE, funktionales Wohlbefinden nach RT, emotionales Wohlbefinden nach RT und SRE Schmerzintensität -Abnahme nach RT -keine Abnahme nach SRE	Schlussfolgerung der Autoren: SREs haben einen bedeutenden Einfluss auf die gesundheitsbezo-gene QoL. Es ist möglich, das SRE-vorbeugende Behandlungen nicht entsprechende Effekte auf das outcome zeigen, wenn SRE zwischen den geplanten outcome-	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz -Niveau (SIGN)
									Bewertungen stattfinden. Ein geeignetes Studiendesig n sollte disskutiert werden	

6.6 Therapie der tumorbedingten Harnstauung

Recherchedatum: 22.7.2007

Such-Strategie zur Therapie der Harnstauungsniere bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom:

(("hydronephrosis"[MeSH Terms] OR Hydronephrosis[Text Word]) OR "Ureteral obstruction"[All Fields]) AND ("Pelvic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) AND (("2002/07/02"[PDAT] : "2007/07/02"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))
((("pelvic neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "pelvic neoplasms"[MeSH Terms] OR pelvic cancer[Text Word]) OR ((("prostatic neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR prostate cancer[Text Word]) AND ("locally advanced"[All Fields] OR "Metastatic"[All Fields]))) AND (("stents"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "stents"[MeSH Terms] OR Stent[Text Word])

Ergebnis: 8 Primärstudien, 7 Publikationen als Kontextliteratur

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgu ng	Out-comes	Effekte/Kommentar	Evidenz-Niveau (SIGN)
Chiou, 1990	Retro-spektive	37	Patienten mit Ureter-obstruktion bei	PCN	keine	3 Jahre	Gesamtüberle ben	Die Überlebensraten hormonnaiver Patienten (n=15) sind ca. doppelt so hoch wie die von hormontherapierten Patienten (n=22).	2

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Effekte/Kommentar	Evidenz-Niveau (SIGN)
[573]	Kohorte		PCa Alter im Mittel 73 J.					Zwischen uni- (n=11) und bilateralen (n=26) Obstruktion gibt es keinen relevanten Unterschied in den Überlebensraten. Patienten mit manifestem Nierenversagen (n=12) unterscheiden sich in den Überlebensraten nicht stark	
Chung, 2004 [571]	Retro-spektive Kohorten-studie	101	85 Pat. Mit maligner Obstruktion, davon 5 mit Prostata-Ca, 11 Pat. mit benigner Obstruktion	retrograder Stent, bei Versagen entweder palliative Pflege oder PCN		11 Mo.	Rate und Prädiktoren des Stent-Versagens	Stent-Versagen 56% innerhalb von 11 Monaten, davon 43% innerhalb der ersten 6 Tage Särkster Prädiktor (OR=8) für Stentversagen ist eine Tumorerkrankung. Algorithmus für Stent vs. PCN wurde entwickelt	2(+)
Docimo, 1989 [565]	Retro-spektive Fallserie	67 aus 2 Kliniken Unklar wie viele Pat Prostata-Ca	Obstruktion durch Tumor (n=35), retroperitoneale Fibrose oder Endometriose und innere Ureter-obstruktion.	retrograder Stent		30 Tage	Anteil von Stentversagern (per def. Stenfunktion nach 30 Tagen)	Extrinsische Obstruktion hat ein signifikant höhreres Risiko für Stentversagen: zwischen 46 und 53% innerhalb der ersten 30 d. Einziger Prädiktor für Versagen ist Stentdurchmesser bei Silikonstents. Technische Ursachen für Versagen werden diskutiert	3
Feng, 1999 [562]	Retro-spektive Fallserie	37 10 Prostata-Ca	maligne Ureter-obstruktion, 10 durch Prostata-Ca	retrograder Stent-Applikation / antegrade Drainage bzw. PCN bei unmöglicher Stentplatzierung bzw. Stentversagen		15 Mo.	Rate erfolgreicher Harnableitungen per Stent (per def. Mindestens 1 Woche nach Anlage anhaltend)	Bei 50% der 10 PCa-Patienten war eine primäre Stentanlage nicht möglich, bei den übrigen 50% blieb der platzierte Stent funktionstüchtig. Fast 100% Versagerquote bei Zervix-CA, hier PCN im primären Management empfohlen, bei übrigen Tumoren PCN oder Stent	3
Ganatra, 2005 [564]	Retro-spektive Fallserie	157	maligne Ureter-obstruktion bei verschiedenen	retrograder Stent, bei Versagen PCN		13,6 Mo.	Stent-Versagen (dann PCN), Risikofaktoren	56 von 157 Pat. letztlich zu PCN überwiesen wg. Stentversagens (35,7%), Risikofaktoren: starke Blaseninvasion durch Tumor -> wg. Hoher Komplikationsrate sollte Procedere mit	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Effekte/Kommentar	Evidenz-Niveau (SIGN)
			Tumoren (PCa n=14)				für Stentversagen	Pat.+Familie besprochen werden	
Harris, 2006 [566]	Retro-spektive Kohorten-studie	26	Patienten mit durch PCa verursachter Ureterobstruktion, Gruppe 1: hormonnaiv (2 Pat), Gruppe 2: hormonsensibel (3 Pat), Gruppe 3: kastrationsresistent (21 Pat), 20 Pat. mit bilat. Harnstau	PCN unilateral versus bilateral bei den drei Patientengruppen; von den 20 bilateral harngestauten Patienten erhielten 10 eine bilaterale PCN, alle 5 einseitig gestauten Pat. erhielten eine unilat. PCN, 6 bilateral gestaute Pat. erhielten eine unilat. PCN			Überlebens-zeit nach PCN	durchschnittl. Überleben in der Gruppe der bilateralen Nephrostomie: 72 d vs. 157 d in der Gruppe der unilateralen PCN Kommentar: auf Grund der Fallzahlen können Gruppen 1+2 nicht separat ausgewertet werden, es kann also keine Aussage zur Frage hormonsensitiv/-resistent gemacht werden; auf Grund der Vermischung von ein- und beidseitig gestauten Patienten sowie hormonresponsiv/-resistent ist die Aussagekraft des mittleren Überlebens sehr eingeschränkt	2(+)
Honnens de Lichten-berg, 1993 [560]	Retrospektive Kohorte	88	PCa mit Harnabflussstörung, nicht hormonell vorbehandelt	Hormontherapie allein (n=77)	Hormontherapie + PCN (n=11) bei totaler Harnabflussstörung		Rückgang des Harnstaus, Gesamtüberleben	Rückgang des Harnstaus in 55% der allein hormonbehandelten + medianes Überleben von 26 Monate vs. 76% der PCN-Patienten mit totalem Verschluss + medianes Überleben 13 Monate	2-
Joshi 2001 [862]	Prospektive Kohorte	34	Obstruktion durch Harnstein	Stenting (n=21)	PCN (n=13)		Lebensqualität	Patienten mit Stent wiesen mehr Harntrakt-Irritationen auf, Patienten mit PCN benögtigten mehr Hilfe wegen der tgl. Nephrostoma-Pflege	2+
Ku, 2004 [570]	Retro-spektive Kohorten-studie	148	maligne Ureterob-struktion, Tumoentitäten nicht genannt	Retrograder Stent (68 Pat)vs. PCN (80 Pat.)		Berechnung auf 100 Personentage	Fieber, Pyelonephritis, Urin-Ablaufstörung	Kein Unterschied bezüglich Fieber- und Pyelonephritis-Rate, aber 11% Urin-Ablaufstörung (Stent) versus 1,3% (PCN) Schlussfolgerung der Autoren: Pat. Mit Stent sollen eng überwacht werden um Urin-Ablaufstörung frühzeitig zu diagnostizieren	2+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Effekte/Kommentar	Evidenz-Niveau (SIGN)
Michigan, 1977 [561]	Retrospektive Fallserie	31	PCa mit Harnabflussstörung	Hormontherapie unterschiedlicher Art			Rückgang des Harnstaus	74% reagierten auf Hormontherapie allein	3
Oefelein, 2004 [569]	Retro-spektive Kohorten-studie	51	fortgeschr. PCa	Ureter-Stent / PCN / TUR / Foley-Katheter		9,2 Mo.	Overall survival	Overall-Survival mit Obstruktion kürzer als ohne, für hormonnaive Pat. länger (24 Mo.)als für HRPC (7 Mo.)	2+
Paul, 1994 [863]	Retro-spektive Kohorte	36	bilaterale Obstruktion durch PCa und Nierenversagen	Ableitung durch PCN / Stent / UCN bei hormonell nicht vorbehandelten vs. Hormonell vorbehandelten Pat.		bis 800 Tage	mittleres Überleben	Prognose der hormonell vorhehandelten Pat. deutlich schlechter als der nicht vorbehandelten (dann mit Androgen-Entzug behandelt)	2(+)
Rosevear, 2007 [864]	Retrospektive Fallserie	54	Extrinsische Obstruktion durch Tumoren, retroperitoneale Fibrose oder benigne Prozesse, von den 87 „ureteral units (UU) sind 5 PCas; UU nicht definiert	Retrogrades ureterales Stenting und Beschreibung des Verlaufs nach Stenting		Durchschnittlich 16 Monate	Erfolgreiches Stenting = kein Stent-Failure; Stent Failure definiert als jede zusätzliche notwendige Intervention zur Behehung des Harnstaus außer Stenting	Von allen 59 maligne verschlossenen UUs konten 48 (81%)erfolgreich gestentet werden, von 5 UUs für PCa konnten 4 (80%) erfolgreich gestentet werden; Einziger prädiktiver Parameter für Stentversagen: postinterventionelles Krea Folgende Variable hatten keinen signifikanten Einfluss auf Stentversagen: Alter, Geschlecht, Art und Lokalisation des extrinsischen Verschlusses, Symptome, Stent-Durchmesser, Körperseite, Blaseninfiltration, präinterventionelles Krea	3
Yossepowitch, 2001 [563]	Prospektive Fallserie	92	innere (61% der Patienten) und äußere (39% der Patienten) Uretherobstruktion, äußere	retrograder Stent, bei Versagen/unmögliche Anlage PCN		3 Mo.	Prädiktoren des Stent-versagens. Stent-Versagen bei hochgradiger Hydronephros	bei tumorbedingten äußeren Obstruktionen 27% primär kein Stent platzierbar, von den übrigen Pat. 56,4% Stentversagen innerhalb der ersten 3 Monate; Prädiktoren: Stärke der Obstruktion und der Hydronephrose	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-Inter-vention	Nach-verfolgu ng	Out-comes	Effekte/Kommentar	Evidenz-Niveau (SIGN)
			durch verschiedene Tumoren, 3% PCas				e und distaler Obstruktion		

6.7 Supportiv- und Palliativtherapie

Für den Abschnitt Supportivtherapie wurde zusätzllich zu den bereits oben genannten Quell-Leitlinien weitere Leitlinien und Primärliteratur von den Autoren eingebracht.

Für den Abschnitt Palliativtherapie erfolgte im Februar 2009 eine systematische Suche nach themenbezogenen Leitlinien. Nach Sichtung und Bewertung der Ergebnisse wurden neben den Quell-Leitlinien {{12251 National Collaborating Centre for Cancer 2008;12252 Dutch Urological Association 2007;5720 Heidenreich,A. 2007;}} die evidenzbasierten Leitlinien ‚Hausärztliche Leitlinie Palliativversorgung' der Leitliniengruppe Hessen 2009 [527], die Therapieempfehlungen der deutschen Arzneimittelkommission zu Tumorschmerz {{17873 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2007}}, die ‚Clinical practice guideline' des ‚American College of Physicians' 2008 zu Palliativversorgung {{17872 Qaseem,A. 2008}}, die NCCN-Leitlinie 2008 zu Palliativmedizin {{17879 National Comprehensive Cancer Network 2009}} und die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2008 {{18287 Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) 2008}} herangezogen.

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	Rectal Problems after Radiotherapy Radiotherapy for prostate cancer may lead to a range of adverse effects on the bowel. Men receiving radiotherapy to pelvic lymph nodes may experience problems from irradiation of the small bowel. More commonly, radiotherapy is targeted at the prostate alone (and not the lymph nodes) and it is the rectum that is at risk of radiation effects. Acute and late stage toxicity in the bowel is an important complication of radiotherapy for prostate cancer. Radiation-induced injury to the bowel may be functional without underlying anatomical disturbance, and symptoms and signs may well be due to treatable causes or intercurrent pathology. There is an increased risk of rectal cancer after pelvic radiation but faecal occult blood testing is a poor discriminator due to telangiectasis and the emerging National Screening Programe for bowel cancer is inappropriate for these men. There is a relative lack of research and specialisation by oncologists and gastroenterologists in radiation-induced gastrointestinal (GI) tract injury. In consequence, there is no structured way for patients with GI toxicity to be assessed and potential protective treatments have not been tested adequately in man. Recommendations: - Men presenting with symptoms consistent with radiation-induced enteropathy should be fully investigated (including using flexible sigmoidoscopy) to exclude inflammatory bowel disease or malignancy of the large bowel and to ascertain the nature of the radiation injury. Particular caution should be taken with anterior wall rectal biopsy following brachytherapy because of the risk of fistulation. -Men treated with radical radiotherapy for prostate cancer should be offered flexible sigmoidoscopy every 5 years. Steroid enemas should not be used for treating men with radiation proctopathy. The nature and treatment of radiation-induced injury to the gastrointestinal (GI) tract should be included in the training programmes for oncologists and gastroenterologists. Qualifying statement: These recommendations are based on expert opinion and GDG consensus. Clinical Evidence Many of the trials were not restricted to prostate cancer but included any patients with any malignancy requiring pelvic EBRT. There was inconsistent evidence for the use of aminosalicylates, sucralfate and misoprostol for the prevention of acute bowel toxicity during pelvic radiotherapy. Other trials reported effective interventions for treatment of acute bowel toxicity but each intervention was only tested in a single trial. There was no evidence, from fifteen randomised trials in patients receiving pelvic radiotherapy, to support the use of radioprotective agents (see evidence review). Other randomised trials demonstrated clinical effectiveness of loperamide (Sherman et al. 1989), octreotide (Yavuz et al. 2002) and butyrate (Vernia et al. 2000) for acute radiation-induced diarrhoea. A systematic review of non-surgical interventions for late radiation proctopathy (Denton et al. 2002) identified six randomised trials. Although some of studies reported positive results, the trials were small and each examined a different intervention. There was insufficient evidence,therefore, to recommend any specific intervention. A systematic review (McGough et al. 2004) concluded there was little evidence to support the use of nutritional interventions for acute or chronic gastrointestinal symptoms. Due to the lack of good evidence for this question the GDG commissioned an expert position paper (see Appendix B of the evidence review).	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Recommendation: Men with metastatic prostate cancer should be offered tailored information and access to specialist urology and palliative care teams to address the specific needs of men with metastatic cancer. They should have the opportunity to discuss any significant changes in their disease status or symptoms as these occur. The regular assessment of needs should be applied systematically to men with metastatic prostate cancer2. Palliative interventions at any stage should be integrated into coordinated care, and any transitions between care settings should be facilitated as smoothly as possible. Healthcare professionals should discuss personal preferences for palliative care as early as possible with men with metastatic prostate cancer, their partners and carers. Treatment/care plans should be tailored accordingly and the preferred place of care should be identified. Healthcare professionals should ensure that palliative care is available when needed and is not limited to the end of life. It should not be restricted to being associated with hospice care. Qualifying statement: There is evidence from qualitative studies and GDG (group) consensus to support these recommendations Evidence: Literature searches did not find any studies that compared palliative care settings or models in prostate cancer. Several observational studies described experiences with palliative care in particular settings. Although this shows that care is possible in such settings, without comparative studies there was no evidence about which palliative care model or setting was best.Several themes emerged: the need for multidisciplinary delivery of palliative care (Palmieri & Waxman 2005; Pienta et al. 1996; Cunliffe 2003; Ok et al. 2005) and the integration of curative and palliative treatment (Ok et al. 2005; Pienta et al. 1996) during the often long course of the disease (Green et al. 2002).	k.A.
EAU 2007 [66]	Recommendations: Patients with symptomatic and extensive osseous metastases cannot benefit from medical treatment with regard to prolongation of life. Management of these patients has to be directed at improvement of QoL and mainly pain reduction. Effective medical management with the highest efficacy and a low frequency of side-effects is the major goal of therapy. Hormone-refractory CaP is usually a debilitating disease, often affecting the elderly male. A multidisciplinary approach is required with input from medical oncologists, radiation oncologists, urologists, nurses and social workers (Esper PS, et al. Semin Urol Oncol 1997).	k.A.
	Bisphosphonates may be offered to patients with skeletal metastases (mainly zoledronic acid has been studied) to prevent osseous complications. Pain due to osseous metastases is one of the most debilitating complications of HRPC. Bisphosphonates have been proven to be highly effective with a response rate of 70-80%, which, associated with a low frequency of side-effects, makes bisphosphonates to be an ideal medication for palliative therapy of advanced HRPC (Heidenreich A, et al. J Urol 2001; Heidenreich A, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002; Meulard-Durdux C, et al Cancer 1996). Bisphosphonates should be considered early in the management of symptomatic HRPC.	A

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Palliative treatments such as radionuclides, external beam radiotherapy, adequate use of analgesics should be considered early in the management of painful osseous metastases. Most patients with HRPC have painful bone metastases. The two beta-emitting radioisotopes, strontium-89 and samarium-153, can partially or completely decrease bone pain in up to 70% of patients. Early use can make subsequent administration of chemotherapy more difficult because of myelosuppression (Porter AT, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; Heidenreich A, et al. Cancer 2004). Critical issues of palliation must be addressed while considering additional systemic treatment, including management of pain, constipation, anorexia, nausea, fatigue and depression, which frequently occur (i.e. palliative external beam radiation, cortisone, analgesics and antiemetics).	B
Dutch Urological Association 2007 [67]	-keine Angaben zu Palliativ- oder Supportivtherapie identifiziert	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
LG Hessen 2009 [615]	Schwäche: reversible Ursachen, die zum Schwächegefühl beitragen, identifizieren und beheben nur bei entsprechender Prognose oder dem klinischen Verdacht auf eine potentiell reversible Ursache weitere Diagnostik betreiben Intravenöse Hyperalimentation ohne nachgewiesenen Effekt mit Patienten gemeinsam nach Lösungen suchen, z. B. Erklärung, dass das Gefühl der Schwäche fluktuiert. Vorschläge machen, die Kraft einzuteilen, Ruhepausen mit Aktivität abzuwechseln, den Tagesablauf anzupassen. Vor wichtigen Ereignissen (z. B. Geburtstage, Hochzeit, Hochzeitstag) kann eine Erhöhung der Steroide oder ggf. eine Bluttransfusion kurzfristig eine Besserung des Schwächegefühls bringen. Körperliche Aktivierung (z. B. Gymnastik im Bett, Stretchbänder). Gabe von Steroiden unterschiedlich beurteilt, jedoch kann als allgemein roborierende Maßnahme ein Versuch mit 4 mg Dexamethason indiziert sein (Ream E, Stone P. Clinical interventions for fatigue. In: Fatigue in cancer. Armes J, et al. Oxford University Press, Oxford, 2004: 255-277) Wirksamkeit einer hormonellen Therapie (z. B. Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Testosteron, Erythropoetin oder Melatonin) nicht ausreichend belegt, kann nicht empfohlen werden (Ream E, Stone P. Clinical interventions for fatigue. In: Fatigue in cancer. Armes J, et al. Oxford University Press, Oxford, 2004: 255-277) Therapie potentiell behandelbarer Ursachen bei Schwäche Anämie: Transfusion bei Hb < 8 g/l, weitere Anämiezeichen wie Kurzatmigkeit, Müdigkeit Hypokaliämie: ggf. Schleifendiuretikum durch ein kaliumsparendes Diuretikum ersetzen, Substitution über Nahrung (Bananen, Tomaten, Zitrusfrüchte) Hyperkalzämie: Hydratation, Bisphosphonate Hypotonie: Flüssigkeit, Medikamente überprüfen/absetzen Schilddrüsenfunktionsstörung: Medikamente überprüfen, ggf. Therapie Medikamente: Reduktion oder Wechsel (Steroide, Antidepressiva, Benzodiazepine, Opioide), sedierende Medikamente möglichst nur zur Nacht geben Schlaflosigkeit: Ursachen besprechen (Sorgen, Angst etc.), für ruhige, entspannte Umgebung sorgen, ggf. Benzodiazepine Anorexie, Kachexie: Steroide (z. B. 4 mg Dexamethason p.o.) Depressives Syndrom: Antidepressiva Inaktivität: Krankengymnastik Gehirnmetastase: Dexamethason, ggf. Bestrahlung/systemische Chemotherapie Rückenmarkskompression: Dexamethason (Bausewein C, et al. Arzneitherapie in der Palliativmedizin. 1. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena, 2005), z. B. beginnend mit 10-20 mg i.v., dann p.o.16 mg/die, ggf. Bestrahlung, ggf. operative Entlastung	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Fatigue: vor Einleitung »therapeutischer« Maßnahmen immer unrealistische Erwartungen an den Therapieerfolg verhindern Behandlungsversuche mit Amphetaminen (Methylphenidat) in randomisierten Studien nicht erfolgreicher als Placebogabe (Bruera E, et al. J Clin Oncol 2006) Viele Betroffene profitieren von Informationsbroschüren (Deutsche Krebshilfe oder andere Patientenorganisationen). Besonders für Angehörige hilfreich, da sie sich weniger hilflos im Umgang mit dem erkrankten Familienmitglied fühlen (Glaus A, et al. Pflege 2002) klinische Unterscheidung von Depression und Fatigue im Einzelfall schwierig (Visser M, Smets E. Support Care Cancer 1998), jedoch Fatigue nicht erfolgreich mit Antidepressiva zu behandeln (Morrow G, et al. Proceedings American Society of Clinical Oncology 2001) wesentliche Aufgabe der behandelnden Ärzte: Vermittlung der Tatsache, dass Fatigue Ausdruck der fortschreitenden Krankheit ist (Glaus A. Fatigue. In: Lehrbuch der Palliativmedizin. Aulert E, Nauck F, Radbruch L (Hrsg.). Schattauer Verlag, Stuttgart, 2007) Unterstützende Maßnahmen kein Verzicht auf gewohnte kleine »Alltagsfreuden« wie Alkohol oder andere Genussmittel deutlich stärkerer Profit von gezielter Suche nach »*Womit könnten Sie sich denn heute etwas Gutes tun?*« als von medikamentösen Therapieversuchen Armbewegungen im Sitzen oder Liegen, Hin- und Herwiegen zu Musik sowie passive Bewegungsübungen können selbst bei schwächeren Patienten das Wohlbefinden günstig beeinflussen (Mock V, et al. Oncology Nursing Forum 1997)	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Unruhe: möglichst Behandlung der Ursachen (Schmerzen, Atemnot, Augen- und Mundtrockenheit, Harnverhalt, Exsikkose, Hypoglykämie, Hyperkalzämie, Hirnmetastasen, Bewegungsunfähigkeit aufgrund von Schwäche, Medikamente (paradoxe Reaktion auf Benzodiazepine), Psychosoziale Ursachen (unerledigte Angelegenheiten, keine oder »falsche« Sitzwache)) Schaffen einer vertrauten Atmosphäre (bekannte Musik, Bettdecke, ruhige Anwesenheit von Angehörigen oder vertrauten Personen) medikamentöse Therapie: Promethazin: 15-75 mg p.o Diazepam: 2-10 mg p.o., i.v. (nicht s.c.), 10-20 mg rektal 8-stdl. Lorazepam: 0,5-2,5 mg p.o., i.m., i.v. Midazolam: bei Bedarf: 2,5-5 mg s.c. (nicht für s.c. Gabe zugelassen), p.o. oder 1-2,5 mg i.v. oder kontinuierlich: 10-60 mg/24 h in subkutaner Spritzenpumpe. Kurze HWZ, stark sedierend Flunitrazepam: 1-2 mg s.c. (nicht für s.c. Gabe zugelassen), p.o., 0,5-2 mg i.v., i.m., stark sedierend Prothipendyl: (z. B. Dominal®) 20-80 mg p.o., i.v. Pipamperon: 20-80 mg p.o. Melperon: 25-50 mg 8-stdl. p.o. Bei Halluzinationen, Alpträumen, paranoiden Symptomen (v.a. delirantes Syndrom) Haloperidol (z. B. als Generikum verfügbar) 1,5-3 mg s.c. 8-stdl. bei älteren Patienten, 5 mg s.c. 8-stdl. bei jüngeren Patienten, 10-30 mg/24 h s.c., i.v. Levomepromazin (z. B. als Generikum verfügbar) 10-50 mg 4-stdl. p.o., s.c., i.m., sedierend, als Tropfen gut dosierbar parenterale Gabe von Medikamenten notwendig (Patienten meist nicht mehr in der Lage sind zu schlucken) subkutane Gabe zu bevorzugen (einfachere Applikation (auch zuhause möglich)) bei überwiegender Unruhe vor allem z. B. bei Patienten mit Hirnmetastasen Benzodiazepine bevorzugen (erniedrigen im Vergleich zu Neuroleptika nicht die Krampfschwelle), bei diesen bietet sich auch Therapieversuch mit Kortison an Midazolam (nicht für s.c. Gabe zugelassen) und Haloperidol können in der Spritzenpumpe mit Morphin gemischt werden Falls Patient unter Midazolam (120 mg/24 h) und Haloperidol (30 mg/24 h) nicht deutlich ruhiger wird, kann Phenobarbital (200 mg s.c. oder i.m. bei Bedarf, oder 800-1600 mg/24 h) in Spritzenpumpe gegeben werden. aktives Vorgehen notwendig, einerseits um des Patienten Willen, andererseits aber auch wegen der möglichen Beunruhigung der Angehörigen, da sie dieses Bild der letzten Stunden des Patienten oft im Gedächtnis behalten	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Angst: stützende und beruhigende Gespräche mit dem Patienten (essentiell) körperlicher Kontakt mit Patienten (besonders gute Möglichkeiten durch Pflegeverrichtungen) unterstützende Medikation, z. B. akut Benzodiazepine: Lorazepam 0,5-1 mg tägl oder Oxazepam 1-2 x 10 mg tägl. oder Dikaliumchlorazepat (z. B. Tranxilium® (eher sedierend, längere HWZ)) 5-20 mg tägl. Cave: paradoxe Reaktion mit Erregungszuständen möglich alternativ sedierende Neuroleptika (Levomepromazin): Wirkungseintritt teils erst nach 2-4 Wochen Antidepressiva (Doxepin, Amitriptylin)	
	Depression: ursächliche Faktoren berücksichtigen ansonsten symptombezogene antidepressive Therapie Therapie in tragende, empathische Arzt-Patient-Beziehung einbetten vor spezifischen Therapieansätzen organische Faktoren, wo möglich, beheben psychotherapeutische Ansätze können in Abhängigkeit von Prognose Angst, Depression und Schmerzintensität effektiv reduzieren, z. B. durch Unterstützung gegen soziale Isolation, Unterstützung in grundlegenden Bewältigungsstrategien (Copingfertigkeiten) Einsatz eines Antidepressivums in Abhängigkeit der Begleitsymptome sowie der Nebenwirkungen bzw. möglicher Interaktionen mit anderen Symptomen der somatischen Erkrankung Depression ohne zusätzliche Symptome: Citalopram (10-40 mg) bei agitierten Symptomen eher sedierende Antidepressiva: Amitriptylin (10-100 mg), Doxepin (25-50 mg tägl., kleine Dosisschritte) Wenn Sedierung nicht erwünscht: Nortriptylin oder Desipramin 25-50 mg tägl., kleine Dosisschritte bei ausgeprägter Angstsymptomatik: (evtl. zusätzlich) Lorazepam (2-3 x 0,5-1 mg), Bromazepam (2-4 x 1,5 mg/die) anticholinerge Nebenwirkung beachten (hier ggf. Anwendung von SSRI, z. B. Citalopram), besonders bei verringerter Darmmotilität nach operativen Eingriffen, eingeschränkter Harnausscheidung mögliche Medikamenteninteraktionen beachten, z. B. unter Metoclopramid, Cimetidin rasche Plasmaspiegelerhöhung von trizyklischen Antidepressiva Möglichkeit der Infusionsbehandlung bzw. Gabe als Suppositorium erwägen auch in Terminalphase ist rasch einsetzende antidepressive Therapie möglich: schnell wirksame amphetaminerge Stimulanzien, z. B. Methylphenidat (2-3 x 5 mg, Beginn mit 2,5 mg-Einzeldosis, vormittags)	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Bewusstseinsstörung: Überlegen: behandlungsbedürftige Situation oder naher Tod? Aber auch in der palliativen Situation keine reversiblen Ursachen übersehen! Die Angehörigen sollten darüber informiert werden, dass trotz der Bewusstseinsstörung die Wahrnehmungsfähigkeit des Patienten erhalten sein kann (Ruhige Zusprache oder Handhalten wirkt oft auf den Patienten beruhigend und gibt den Angehörigen das Gefühl, gebraucht zu werden und helfen zu können.) reversible Ursachen nach entsprechender Aufklärung des Patienten bzw. der Angehörigen soweit wie möglich, bzw. falls erwünscht kausal behandeln Überprüfung und Vereinfachung der aktuellen, möglicherweise auslösenden Medikation falls Ursache identifiziert, ggf. Steroide, Heparin, Elektrolytausgleich bei Status epilepticus: Antiepileptika bei delirantem Syndrom hochpotentes Neuroleptikum (z. B. Haloperidol), oft in Kombination mit sedierender Medikation (z. B. Levomepromazin, Benzodiazepine)	
	Hirndruck/Kopfschmerzen: Oberkörperhochlagerung um 30° bei tumorbedingtem Hirnödem Dexamethason, initial 3 x 8 mg p.o. oder bis zu 100 mg i.v. tägl. in der Akutphase für 3 bis 4 Tage und anschließend schrittweise Reduktion auf 3 x 4 mg tägl. oder weniger zusätzlich bei Bedarf ausreichende Gabe von Analgetika, zunächst peripher wirkende Analgetika wie Paracetamol bis zu 3 x 1000 mg tägl., falls nötig auch in Kombination mit Opioiden. Radiatio, nicht mit dem Ziel einer Lebensverlängerung, sondern wenn die Lebensqualität hierdurch verbessert werden kann! ggf. medikamentöse Therapie bei ausgeprägter terminaler Agitiertheit	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Dyspnoe: Vor allen medikamentösen und invasiven Strategien steht die Begleitung der Patienten und auch ihrer Angehörigen. Oft reicht es, den Patienten zu beruhigen, für ihn da zu sein. Der Patient und die Angehörigen müssen sich sicher sein, rasch den Arzt erreichen zu können. Viele unerledigte Angelegenheiten erschweren das Sterben, Sorgen machen Unruhe, Angst und Dyspnoe. Wichtig ist vor allem die Vermittlung der Gewissheit, dass die Luftnot bald ausreichend gelindert sein wird, da sich der Patient in kompetente Betreuung begeben hat. Öffnen von Fenstern und Türen oder der Einsatz eines Ventilators häufig effektive Maßnahmen zu jedem Zeitpunkt der Behandlung Viele Patienten fühlen sich besser, wenn sie von enger Kleidung befreit sind. Lagerung des Patienten: Fast alle Patienten profitieren von aufrechter, (halb-)sitzender Position (mehr funktionelle Residualkapazität, Atemhilfsmuskulatur) Medikamentöse Therapie und begleitende Mßnahmen Opioide und Benzodiazepine die wichtigsten Stoffgruppen Morphin und andere Opioide (z. B. Hydromorphon) sind Eckpfeiler der medikamentösen Therapie: bewirken im Atemzentrum Erhöhung der Toleranz des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO2) und wirken anxiolytisch, durch die so hervorgerufene Senkung der Atemfrequenz wird die Atemmechanik ökonomisiert und der Sauerstoffbedarf gesenkt seltener: Nicht-Opioide wie z. B. Bronchodilatatoren, Glukokortikoide, Sekretolytika, Antibiotika oder Anticholinergika in der Regel keine Indikation für Sauerstoffgabe (ausgesprochener Placeboeffekt (Bruera E, et al. Palliative Medicine 2003), Cave: Austrocknen der Schleimhäute! Tisch-/Handventilatoren lindern oftmals die Symptome zur Therapieeinleitung 5-10mg Morphinlösung per os oder 2,5-5mg Morphin sc alle 4 Stunden, sowie bei Bedarf zusätzlich »Bei Bedarf«: immer dann, wenn Luftnot verspürt, maximal alle 20-30min Tageshöchstdosis nicht festgelegt Bedarfsmedikation wie auch die vierstündlich gegebene Dosis können nach Therapieeinleitung rasch erhöht werden, falls Patient häufig Zusätze braucht, oder Symptome persistieren. Initial kann um 50%, später um 30 oder 20% erhöht werden. wenn Patienten, die bereits starke Opioide erhalten (z. B. zur Schmerztherapie) über Atemnot klagen, sollte Morphindosis (Basis- und Zusatzmedikation!) um 50% erhöht werden (Klaschik E. Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin. In: Palliativmedizin. Husebö S, Klaschik E (Hrsg.). 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003) bei stark ausgeprägter Luftnot, im Sinne einer Notfallsituation, sollte Arzt oder erfahrene Palliativpflegekraft beim Patienten bleiben und das Opioid nach Wirkung und Nebenwirkung gegebenenfalls alle 5-10min sc verabreichen auch bei Opioid-Dauertherapie zur Behandlung von Dyspnoe vom ersten Tag der Behandlung an Prophylaxe der opioidbedingten Nebenwirkungen beginnen (s. Schmerztherapie) Anxiolytika (z.B. Lorazepam 1,0-2,5mg b. Bdf. po, iv oder Midazolam 1-2,5mg iv/sc (nicht für sc zugelassen)) und seltener niedrig potente Neuroleptika (v.a. Promethazin sc/iv/po) beim gleichzeitigen Vorliegen von Angst oder Panik (Klaschik E. Schmerztherapie und Symptomkontrolle in der Palliativmedizin. In: Palliativmedizin. Husebö S, Klaschik E (Hrsg.). 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003), Levomepromazin in dieser Situation selten indiziert Kortikosteroide (Dexamethason po/sc/iv 8-24mg/d für 3 Tage, dann Reduktion auf 4-8 mg/d) können durch antiödematöse, bronchodilatatorische und entzündungshemmende Wirkung häufig hilfreich sein, vor allem bei Obstruktion der Atemwege durch große oder multiple Tumoren, Lymphangiosis karzinomatosa sowie bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen Bronchodilatatoren (z.B. ß2-Sympathomimetika, Methylxanthine und Anticholinergika) bei obstruktiven Lungenerkrankungen: da Zugrunde liegende Erkrankung in der Regel schon weit fortgeschritten, durch Erhöhung oder Variation antiobstruktiver Maßnahmen jedoch nur selten Verbesserung der Symptomatik Antibiotika können beim Vorliegen einer Pneumonie indiziert sein (Oneschuk D, et al. J Palliat Care 2002; Vitetta L, et al. J Pain	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Husten: Behandlung richtet sich nach der Ursache (bronchiale Obstruktion, postradiogene Lungenfibrose, COPD, dekompensierte Herzinsuffizienz, sekundäre Infektion) evtl. Bestrahlung langwirksame ß2-Sympathomimetika, ggf. Kortikosteroide Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz Antibiotika bei Infektionen wenn ursächliche Behandlung nicht möglich ist: Antitussiva (Codein oder andere Opioide)	
	Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust: wenig sinnvoll, appetitlose (Tumor-)Patienten zum Essen zu drängen! Kortikoide können appetitsteigernd wirken künstliche Ernährung und Infusion von Flüssigkeit in terminaler Phase nicht sinnvoll	
	Mundtrockenheit: gewissenhafte Mundpflege ist wichtigster Bestandteil der Vorsorge und Behandlung sich über Invasivität und Intimität der Maßnahme bewusst sein: nicht nur die »gewissenhafte«, sondern auch »respektvolle« und »achtsame « Durchführung der Mundpflege, Einbindung der Angehörigen kann helfen (Distanz zum Schwerstkranken überwinden und Form der intensiven Zuwendung darstellen) kreative Ideen (Mundpflege mit Flüssigkeiten, die der Patient gerne getrunken hat z. B. gefrorene Cola, Säfte) können Lebensqualität bedeuten, Lutschen eingefrorener Ananasstückchen kann zudem helfen, über enthaltene Enzyme der Ananas, Borken auf Zunge und Schleimhäuten zu lösen mit Wattestäbchen (Tee, Eiswasser, nicht Glycerin, da subjektiv unangenehm) oder mit angefeuchteten Baumwollhandschuh können die Wangentaschen gut ausgewischt werden. Dabei kann man auch die Verklebungen durch Mundsoor gut lösen bei Soor: Antimykotika bei Ulzera/Erosion: D-Panthenollösung, Gel mit Lokalanästhetika, Volon-A Haftsalbe	
	Dysphagie: ein medikamentöser Behandlungsversuch mit Glukokortikoiden (cave: Soor) ist im Fall einer Tumorobstruktion oder -infiltration von Nervengewebe indiziert Dosierung: 2 x tgl. bis zu 8 mg Dexamethason (po, sc) über max. fünf Tage; Absetzen, wenn kein Erfolg, da sonst qualvoller Effekt mit Appetitsteigerung (Bausewein C, et al. Gastrointestinale Symptome. In: Leitfaden Palliativmedizin. Bausewein R, et al (Hrsg.). Urban und Fischer, München, Jena, 2004) (BZ-Kontrollen durchführen!) Invasive Behandlungsoptionen (z. B. Bougierung, Lasertherapie oder Stentimplantationen) können das Symptom der Schluckstörung verbessern, gehen aber oft mit ausgeprägten Nebenwirkungen und einer Reduktion des Allgemeinzustandes der Patienten einher. Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten werden so häufig vermindert (Neale JC, et al. J Palliat Care 2004)	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Schluckauf: ursächliche Behandlung ist nur in seltenen Fällen möglich Gabe von folgenden Substanzen bewährt (Bausewein C, et al. Gastrointestinale Symptome. In: Leitfaden Palliativmedizin. Bausewein R, et al (Hrsg.). Urban und Fischer, München, Jena, 2004): Baclofen (z.B. Lioresal® 5-10mg 8-stdl. po), Haloperidol 5-10mg po oder sc zur Nacht, Nifedipin 10-20mg 8-stdl.	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Übelkeit und Erbrechen: erreichbares Therapieziel vereinbaren: Vermittlung, dass Verminderung der Beschwerden auf erträgliches Maß realistischer Therapieauftrag ist (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, NewYork, 2004) Unverzichtbar: Gespräch mit Patienten und Angehörigen über den Teufelskreis des »Essen müssens« (s. Appetitlosigkeit und Schwäche) Nichtmedikamentöse Ansätze unterstützend: Vermeidung unangenehmer Gerüche oder Anrichten kleiner, appetitlicher Speisen (Kern M. Palliativpflege - Richtlinien und Pflegestandards. Pallia Med Verlag, Bonn, 2000) Wirksamkeit von Aromatherapie, Massage, Akupunktur, Akupressur, Ingwer und Verwendung traditioneller chinesischer Kräutermischungen bisher nicht eindeutig belegt, können aber (vor allem bei Patienten, die für alternative Therapieoptionen offen sind), zu kurzfristiger Entspannung und damit auch zu Symptomreduktion führen (Ezzo JM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; Fellowes D, et al. Cochrane Database Syst Rev 2004; Taixiang W, et al. Cochrane Database Syst Rev 2005) Medikamentöse Therapie unabhängig von Klärung der Ursache unverzüglich medikamentöse, symptomatische Therapie mit Antiemetikum beginnen: angewendete Substanzen unterscheiden sich je nach Wirkort (Chemorezeptortriggerzone, Brechzentrum, Gastrointestinaltrakt, zerebraler Kortex) und Wirkprinzip, mehrheitlich ist Wirkung der Antiemetika rezeptorvermittelt und je nach Lokalisation des Rezeptors einsetzbar zur Prophylaxe und/oder Therapie von Opioidbedingter Übelkeit häufig das niedrigpotente Neuroleptikum Haloperidol (z.B. 3 x 0,3-0,5mg po/sc) (Vella-Brincat J, Macleod AD. Palliat Med 2004) oder Metocopramid 3-5 x 10mg po/sc/iv) eingesetzt (Glare P, et al. Support Care Cancer 2004) Antiemetika nach der Zugrunde liegenden Ursache, ihrem Wirkort und nach einem festen Zeitschema entsprechend der Wirkdauer verordnen gewählte Substanz sollte ggf. zusätzlich bei Bedarf verabreicht werden (auf ausreichende Dosierung im Bereich der Tageshöchstdosis achten!) Kombinationsbehandlung wenn keine Linderung erreicht wird (von den meisten benötigt (Bausewein C, et al. Gastrointestinale Symptome. In: Leitfaden Palliativmedizin. Bausewein R, et al (Hrsg.). Urban und Fischer, München, Jena, 2004)): zweites Antiemetikum mit anderem Wirkort und Wirkmechanismus als Ausgangssubstanz (Dalal S, et al. J Palliat Med 2006) Medikamente nur oral verabreichen (um Übelkeit vorzubeugen oder wenn diese nicht stark ausgeprägt), insbesondere bei Erbrechen andere Applikationswege (rektal/sc, iv) wählen (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004) Prokinetika (z. B. Metoclopramid) können Peristaltik verstärken, Reflux vermindern und Magendarmpassage beschleunigen (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004) sowie durch Reizung der CTZ hervorgerufene Übelkeit vermindern (Glare P, et al. Support Care Cancer 2004) Antihistaminika wirken an zentralen und vestibulocochleären H1-Rezeptoren und führen häufig zu Müdigkeit (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004): in Deutschland häufig Dimenhydrinat (z.B. 150-300mg/d po, iv oder rektal) Neuroleptika (z.B. Haloperidol 3 x 5Trpf. po oder 3 x 1mg sc) wirken über Hemmung von Dopaminrezeptoren Sonderstellung: Levomepromazin (kann durch Wirkung an unterschiedlichen Rezeptoren als »Breitspektrumantiemetikum« beim Versagen der anderen Substanzklassen eingesetzt werden) (z. B. ½ Amp. sc oder 3-5Trp. po 1 x tgl.). Steroide entfalten antiemetische Wirkung möglicherweise aufgrund Reduktion der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und Reduktion inhibitorischer Substanzen am Hirnstamm (Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D, et al (Hrsg.). 3rd Ed, Oxford University Press, New York, 2004). Sie können einen aufgrund von zerebralen Raumforderungen erhöhten intrakraniellen Druck ebenso vermindern wie gastrointestinale Obstruktionen aufgrund abdomineller Tumoren. Beides kann zu	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
ACP 2008 [588]	In patients with serious illness at the end of life, clinicians should regularly assess patients for pain, dyspnea, and depression. (GRADE: moderate quality of evidence) Although each patient and family will require individualized assessment and care, the evidence shows that a set of general issues is shared widely among patients needing end-of-life care. These issues include pain and other symptom management, psychological well-being, care coordination and advance care planning, and caregiver burden. The evidence was classified as moderate quality because it was mostly derived from studies of patients with cancer or cancer-predominant populations in addition to being heterogeneous. (Patrick DL, et al. Ann Intern Med. 2003; Steinhauser KE, et al. JAMA. 2000; Hanson LC, et al. J Am Geriatr Soc. 1997; Singer PA, et al. JAMA. 1999; Wenrich MD, et al. J Pain Symptom Manage. 2003; Teno JM, et al. J Pain Symptom Manage. 2001; Teno JM, et al. JAMA. 2004; Field MJ, Cassel CK, eds. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academies Pr; 1997)	strong recommendation
	In patients with serious illness at the end of life, clinicians should use therapies of proven effectiveness to manage pain. For patients with cancer, this includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and bisphosphonates. (GRADE: moderate quality of evidence) Clinicians should use specific effective therapies for all patients with acute and chronic pain. Strong evidence supports using nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and bisphosphonates for pain relief in patients with cancer. Bisphosphonates are effective for bone pain relief in patients with breast cancer and myeloma. (Carr D, et al. AHRQ publication no. 02-E032, 2002; Knols R, et al. J Clin Oncol. 2005; Lee H, et al. Eur J Pain. 2005; Higginson IJ, et al. University of Wales College of Medicine; 2000; Detmar SB, et al. JAMA. 2002; Jordhøy MS, et al. J Clin Oncol. 2001)	strong recommendation
	In patients with serious illness at the end of life, clinicians should use therapies of proven effectiveness to manage dyspnea, which include opioids in patients with unrelieved dyspnea and oxygen for short-term relief of hypoxemia. (GRADE: moderate quality of evidence) Opioids should be considered in patients with severe and unrelieved dyspnea, for example, in cancer and cardiopulmonary disease at the end of life. Clinicians should consider the use of oxygen for hypoxemia for advanced chronic obstructive pulmonary disease. Evidence also supports the use of beta-agonists for treating dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease, but this use has not been studied for end-of-life care. (Detmar SB, et al. JAMA. 2002; Jordhøy MS, et al. J Clin Oncol. 2001; Jennings AL, et al. Thorax. 2002; Abernethy AP, et al. BMJ. 2003; Bruera E, et al. Palliat Med. 2003; Shukla V, et al. Technology report no 65. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006; Grande GE, et al. Palliat Med. 2000; Grande GE, et al. Palliat Med. 1997)	strong recommendation
	In patients with serious illness at the end of life, clinicians should use therapies of proven effectiveness to manage depression. For patients with cancer, this includes tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, or psychosocial intervention. (GRADE: moderate quality of evidence.) Clinicians should assess for and manage symptoms of depression in patients with serious chronic diseases. For patients with cancer, strong evidence shows that depression should be treated with generally effective therapies, including tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, or psychosocial interventions. Because the strong evidence is derived only from the studies that included patients with cancer and not for all patients at the end of life, it is classified as moderate on average. (Carr D, et al. AHRQ publication no. 02-E032, 2002; Knols R, et al. J Clin Oncol. 2005; Grande GE, et al. Palliat Med. 2000; Grande GE, et al. Palliat Med. 1997; Gysels M, Higginson IJ. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2004; Roffe L, et al. Psychooncology. 2005; Rabow MW, et al. Arch Intern Med. 2004; Latimer EJ, et al. J Pain Symptom Manage. 1998)	strong recommendation

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Clinicians should ensure that advance care planning, including completion of advance directives, occurs for all patients with serious illness. (GRADE: low quality of evidence) All care planning must address certain elements, such as surrogate decision makers, resuscitation, and emergency treatment, and should occur as early as possible in the course of serious illness before the end of life. Care planning must anticipate specific issues for each patient's clinical course, for example, the management of dementia, including tube feeding; whether to initiate or continue chemotherapy in patients with cancer; and whether to deactivate implantable cardioverter defibrillators in patients who have intractable congestive heart failure. Care plans should be reassessed when significant clinical change occurs. Moderate evidence supports the effectiveness of multicomponent interventions in increasing advance directives. Research shows that skilled facilitators and a system focusing on various key decision makers, such as patients, caregivers, and providers, as well as improving shared understanding of values are critical in the planning of care. (Hanson LC, et al. Ann Intern Med. 1997; Guo B, Harstall C. Edmonton, Alberta, Canada: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 2004; Casarett D, et al. JAMA. 2005; Morrison RS, et al. J Am Geriatr Soc. 2005; Schneiderman LJ, et al. JAMA. 2003; Schneiderman LJ, et al. Crit Care Med. 2000)	strong recommend-dation
DKG 2008 [616]	D 6 Palliativmedizin Die therapeutische Strategie in der Palliativsitution sollte interdisziplinar festgelegt werden, z. B. im Rahmen einer Tumorkonferenz. Patientinnen sind ihren individuellen Bedurfnissen entsprechend ausfuhrlich uber die Therapieoptionen aufzuklaren und in die Entscheidung miteinzubeziehen. Tumorspezifische Therapieoptionen (siehe Abschnitt C dieser Leitlinie), supportive Masnahmen, eine bedarfsgerechte psychosoziale und psychoonkologische Versorgung (siehe Abschnitt D1 bis D3) sowie die Sicherstellung von adaquater Schmerztherapie und Ernahrung sind integrale Bestandteile des palliativen Therapiekonzepts. Dem Wunsch der Patientin nach Informationen uber alle relevanten verfugbaren Masnahmen, Hilfs- und Betreuungsangebote (z. B. Krebsberatungsstellen, Selbsthilfegruppen, Hospize) ist nachzukommen. Auch komplementare/unkonventionelle Behandlungsmethoden sollten offen mit den Patientinnen besprochen werden, um auch ungunstige Wechselwirkungen mit anderen Therapeutika zu vermeiden. Zu den Aspekten der palliativmedizinischen Versorgung wird auch auf themenspezifische Leitlinien verwiesen: – S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft fur Ernahrungsmedizin/ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition unter www.awmf-leitlinien.de, Registernr. 073/006e und 073/005e; – Leitlinie Medikamentose Schmerztherapie der DKG unter www.awmf-leitlinien.de, Registernr. 032/039, zur Zeit in Uberarbeitung mit der Deutschen Interdisziplinaren Vereinigung fur Schmerztherapie; – Hausarztliche Leitlinie Palliativversorgung der Leitliniengruppe Hessen unter http://www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenpalliativ.	

7. Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität

Recherchedatum: 23.7.2008

Suchstrategie: wird ergänzt

7.1 Rehabilitation nach kurativer Therapie

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	Men presenting with symptoms consistent with radiation-induced enteropathy should be fully investigated (including using flexible sigmoidoscopy) to exclude inflammatory bowel disease or malignancy of the large bowel and to ascertain the nature of the radiation injury. Particular caution should be taken with anterior wall rectal biopsy following brachytherapy because of the risk of fistulation. Men treated with radical radiotherapy for prostate cancer should be offered flexible sigmoidoscopy every 5 years. Steroid enemas should not be used for treating men with radiation proctopathy. The nature and treatment of radiation-induced injury to the gastrointestinal (GI) tract should be included in the training programmes for oncologists and gastroenterologists. Healthcare professionals should ensure that men and their partners have early and ongoing access to specialist erectile dysfunction services. Men with prostate cancer who experience loss of erectile function should be offered phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors to improve their chance of spontaneous erections. If PDE5 inhibitors fail to restore erectile function or are contraindicated, men should be offered vacuum devices, intraurethral inserts, or penile injections, or penile prostheses as an alternative. Men experiencing troublesome urinary symptoms before treatment should be offered a urological assessment. Men undergoing treatment for prostate cancer should be warned of the likely effects of the treatment on their urinary function. Healthcare professionals should ensure that men with troublesome urinary symptoms after treatment should have access to specialist continence services for assessment, diagnosis and conservative treatment. This may include coping strategies, along with pelvic floor muscle re-education, bladder retraining and pharmacotherapy. Healthcare professionals should refer men with intractable stress incontinence to a specialist surgeon for consideration of an artificial urinary sphincter. The injection of bulking agents into the distal urinary sphincter is not recommended to treat stress incontinence.	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
EAU 2007 [66]	Rehabilitation wird nicht thematisiert	-
Dutch Urological Association 2007 [67]	Nursing, supportive care, and lifestyle advice Men with prostate cancer should be advised to follow a healthy and varied diet, get sufficient physical activity, and not smoke. What is required for organisation, cooperation, and communication? Follow-up may involve various disciplines, such as oncology nurses, urology nurses, radiotherapy nurses, dieticians, physiotherapists, psychologists, and sexologists, depending on the specific problems, symptoms, and needs of the individual patient. If the PSA level is stable (or increasing only very slightly), a general practitioner and/or specialised nurse may be asked to perform the annual PSA assessment after the PSA nadir has been reached. At the beginning of the Follow-up period, the goal, frequency, and duration of Follow-up visits should be determined, as well as who will conduct the Follow-up (e.g. urologist, radiation oncologist, others). The patient must know what types of specific adverse event may occur, and to which care provider he should report them.	-
AUA 2007 [117]	Rehabilitation wird nicht thematisiert	

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte erektile Dysfunktion

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
Zippe 2007 [619]	Review	„The autors have summarized the literature on the reported efficacy of delayed treatments of ED following RP.“	intracavernöse Injektionen (IC) Vakuum-Konstriktionsgeräte (VCD) intraurethrales Alprostadil 5'Phosphodiesterase-Hemmer (PDH)	relativ geringe Zahl von Studien mit geringen Fallzahlen, teilweise ohne Randomisierung kein long-term Follow-up beste Form der Therapie aus Literatur nicht ersichtlich im Hinblick auf Wirksamkeit erscheint IC wünschenswert, aber logistische Probleme mit Administration unter letzterem Gesichtspunkt Kombination PDH+VCD am besten geeignet	Review ist narrativ, Literaturrecherche und Ein- u. Ausschlusskriterien nicht angegeben	4	Montorsi 1997 Raina 2006 Munding 2001 Dalkin 2007 Gallo 2005 Raina 2007 Padma-Nathan 2003

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien / Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literaturbelege
							Nandipati 2006

B) Primärliteratur erektile Dysfunktion

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolgung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Bannowsky 2008 [621]	RCT	41	Z.n. nerverhalten der RPE, entweder bilateral (n=32) oder unilateral (n=11) (ambulant)	Sildenafil 25 mg/d regelmäßig postop „prophylaktisch“ (n=23) (ambulant)	kein Sildenafil postoperativ (n=18)	1 J	ED gemäß IIEF-Score 6, 12, 24, 36, 52 Wo postop, Fähigkeit zu GV nach 1 J	IIEF vor OP 6 12 24 36 52 Wo mit 20,8 3,6 3,8 5,9 9,6 14,1 ohne 21,2 2,4 3,8 5,3 6,4 9,3 (signifikanter Unterschied nach 36 und 52 Wo) GV nach 1 Jahr: mit prophylaktischem Sildenafil 47%, ohne 28% Potenzsteigerung durch Sildenafil „on demand“ in Prophylaxe-Gruppe auf 86%, ohne auf 66%	kein Placebo, keine Verblindung, Randomisierung unklar (ungleiche Gruppengrößen)	1-
Canada 2005 [865]	RCT/Fallserie	84 Paare	Männer nach RPE oder RT für lokalisiertes PCa mit ihren PartnerInnen	sexuelle Rehabilitation: 4 Sitzungen + Hausaufgaben mit Partner (ambulant)	sexuelle Rehabilitation: 4 Sitzungen + Hausaufgaben ohne Partner (ambulant)	6 M (0,5 J)	sexuelle Zufriedenheit von beiden Partnern, psychischer und physischer Zustand, Kenntnis	kein Unterschied in Outcomes bezüglich mit oder ohne Partner, daher gesammelte Analyse nach dem vorher-nachher-Prinzip durch Rehabilitation nach 3 M signifikante Verbesserung von: allgemeinem Stress der Männer globale sexuelle Funktion der Männer globale sexuelle Funktion der Frauen Abnahme des Effekts schon nach 6 Monaten	vorher-nachher-Vergleich, keine Randomisation gegen Kontrollintervention	3

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							und Nutzung von ED-Hilfen	signifikante Zunahme der Benutzung von ED-Hilfen nach 6 Monaten		
Davidson 2007 [632]	Fallserie	155	PCa, überwiesen in eine Sexual Health Sprechstunde, überwiegend nach RPE	Information über physiologische Ursachen, PCa, Beratung über Sex-Techniken; mit/ohne Partner		4 M	ED, Orgasmus-fähigkeit, Sex-Trieb, GV-Befriedigung, allg. Zufriedenheit	Änderung innerhalb von 4 Monaten: ED, Orgasmus-fähigkeit, GV-Befriedigung, allg. Zufriedenheit	keine Vergleichsintervention, Analyse nach dem vorher-nachher-Prinzip, kurzes Follow-up	3
Köhler 2007 [866]	RCT	28	Z.n. nerverhalten der RPE	Vakuum-Therapie Start 1 M nach RPE (n=17)	Vakuum-Therapie Start 6 M nach RPE (n=11)	durchschn. 9,5 M	ED (IIEF Scores)	signifikant bessere IIEF Scores nach 3 und 6 M Follow-up in Interventionsgruppe (frühe Vakuum-Therapie), aber keine Unterschiede mehr beim letzten Follow-up Penislänge in früher Gruppe eher gleichbleibend, während Verkürzung in Vergleichsgruppe zu beobachten war	geringe Fallzahl, Randomisierung nicht erklärt, ungleiche Fallzahl pro Arm ?, kein Vergleich zu Nichtstun	1-
Molton 2008 [867]	RCT	101	Z.n. RPE für lokalisiertes PCa	kognitiv-behaviorales Stress-Management 1x/Wo über 2 h für 10 Wo	kognitiv-behaviorales Stress-Management einmalig für 4 h	8-13 Wo	sexual functioning, concern about sexual functioning, interpersonal sensitivit	Interventionsgruppe mit 37,4% Verbesserung des sexual functioning vs 11,5% bei Kontrollen Unterschiede in erster Linie durch Männer mit hoher interpersonal sensitivity, während Männer mit geringer interpersonal sensitivity respondierten nicht signifikant auf Intervention	sehr kurzes Follow-up (klinisch kaum relevant), Zahl der Patienten pro Arm nicht gegeben, kein Vergleich zu Nichtstun	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be -merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							y			
Mulhall 2005 [868]	Kohorte	132	Z.n. RPE für lokalisiertes PCa, Anteil nerverhalten der OPs in beiden Gruppen gleich	Rehabilitation (Erektionstraining) mit Sildenafil o. Injektionen, Ziel: 3 Erektionen/Wo (n=58)	keine Rehabilitation, Sildenafil o. Injektionen nur bei Bedarf (n=74)	18 M	funktionelle Erektionen, Response auf Sildenafil, Response auf Injektionen	Rehab / ohne R. funkt. Erekt. 52% / 19% Response auf Sild. 64% / 24% Response auf Inj. 95% / 76% signifikant stärkere spontane Erektionen nach 12 und 18 Monaten in Rehab-Gruppe	nicht-randomisierter Vergleich, Patienten, die 18 M Follow-up nicht erreichten (z.B. unwirksame Therapie), wurden nicht eingeschlossen	2-
Raina 2007 [869]	Kohorte	91	Z.n. nervernalten der RPE bei PCa	Rehabilitation (Erektionstraining mit regelmäßigen Injektionen 3x/Wo (n=56)	keine Rehabilitaion (n=35)	durchschn. 9 M	GV, spontane GV-taugliche Erektionen	Interventionsgruppe: 50% GV, 27% GV-taugliche Erektionen Kontrollgruppe: 37% GV, 11% GV-taugliche Erektionen	nicht-randomisierter Vergleich, keine statistischen Signifikanzen angegeben	2+

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte Inkontinenz

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
MacDonald 2007 [617]	Syst. Review	11 Publikationen aus systematischer Suche in Medline, Cochrane bis Juli	KG vs kein Training Biofeedback-unterstützte KG vs kein Training	KG beschleunigt die Erholung der Kontinenz postop, die Werte mit und ohne KG nähern sich aber nach 1 Jahr stark an Biofeedback-unterstützte KG beschleunigt die	Variationen in KG-Formen, verschiedene Outcome-Definitionen und kleine	1+	Filocamo 2005, Burgio 2006, Parekh

Autoren Jahr	Literatur-typ	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten / Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
		2006	Biofeedback-unterstützte KG vs verbal unterstütztes Training Elektrostimulation-unterstützte KG vs verbal unterstützte KG Elektrostimulation/extra korporale Magnetstimulation vs KG	Erholung der Kontinenz postop - signifikante Unterschiede sind aber nur bis 3-6 Monate postop nachweisbar Biofeedback-unterstützte KG ist nicht besser als verbal unterstützte KG präoperativ begonnene KG ist nicht besser als postop begonnene Elektrostimulation-unterstützte KG ist nicht effektiver als verbal- oder Physiotherapie-untersützte KG Elektrostimulation/extrakorporale Magnetstimulation ist effektiver als KG innerhalb der ersten 2 postop Monate, danach nicht mehr	Patientenzahlen sowie die die fehlende Stratifizierung nach Alter und nerverhaltender OP machen die Interpretation der Ergebnisse schwierig		2003, Van Kampen 2000, Franke 2000, Mathewson -Chapman 1997, Wille 2003, Floratos 2002, Bales 2000, Moore 1999, Yokoyama 2004

B) Primärliteratur Inkontinenz

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Filocamo 2005 [870]	RCT	300	Z.n. RPE für cT1/2 PCa, 61% nerverhaltend operiert	Beckenbodengymnastik (Kegel): 3 Trainingsveranstaltungen und häusliches Training für ≥ 6 M (n=150)	kein Training (n=150)	12 M (1 J)	Kontinenzrate (Pad-Test, Fragebogen)	kontinent nach 1 3 6 12 M Intervention 19,3% 74% 96% 98,7% Kontrolle 8% 30% 65% 88% hochsignifikante Unterschiede für 1,3,6, Monate, für 12 Monate nicht angegeben	Randomisierung nicht beschrieben, Patientencharakterisitka nicht angegeben, Teil des MacDonald-Reviews (s.o.)	1+
Floratos 2002	RCT	42	Z.n. RPE für lokalisiertes PCa, Alter	Beckenbodengynmastik mit	Beckenbodengynmastik mit	6 M (0,5 J)	Kontinenzrate (Pad-	unwillk. Urinmenge nach 0 1 2 3 6 M	Randomisierung 2:1 unklar,	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
[871]			durchschn. 64 J	Biofeedback (EMG) 15 Sessions à 30 min über 5 Wo (n=28)	verbalem Feedback (1x Training + Info-Flyer + Telefon bei Bedarf) (n=14)		Test, Fragebogen)	EMG 39 18 7 4 3 g verbal 31 11 3 1 0 g Zahl Pads/d nach 0 1 2 3 6 M EMG 3,9 3,4 1,2 0,8 0,4 verbal 3,6 1,8 0,9 0,4 0,2 Unterschiede statistisch nicht signifikant	geringe Fallzahl, Patientencharakterisitka nicht angegeben , auf nerverhaltende RPE nicht eingegangen , Teil des MacDonald-Reviews (s.o.)	
Filocamo 2007 [872]	RCT	112	Z.n. RPE, Alter durchn. 65 J, 61% nerverhaltend operiert	Beckenbodengynmastik plus Duloxetin 40 mg 2x/d (n=59)	Beckenbodengynmastik plus Placebo (n=53)	24 M (2 J)	Kontinenzrate (Pad-Test, Fragebogen)	kontinent nach 4 10 16 20 24 Wo Intervention (%) 30 58 78 46 62 Kontrolle (%) 12 27 52 73 78	keine Intention-to-Treat-Auswertung, nur 102 Männer ausgewertet	1-
Hoffman n 2005 [631]	RCT	180	drittgradige Harninkontinenz nach RPE für PCa	Beckenbodengymnastik (KG) plus anale Elektro-Stimulation	Beckenbodengymnastik (KG) plus perineale Elektro-Stimulation	Beckenbodengymnastik (KG) ohne Elektro-Stimulation	3 M	Stressgrad, Vorlagenzahl, Gesamtlebensqualität, subjektive Inkontinenz	während stationärem Aufenthalt Reduktion des Stressgrades um ≥1 bei KG: 66%, KG+anal: 67%, KG+perianal: 72% Verminderung der Vorlagenzahl am Tag bei KG: 69%, KG+anal: 75%, KG+perineal: 64% Verminderung der nächtl. Vorlagenzahl bei KG: 68%, KG+anal: 54%, KG+perineal: 67 % signifikante Verbesserung körperlicher funktioneller Status bei KG+perineal i. Vgl. zu KG oder KG+anal, Verbesserungen	keine relativen oder absoluten Risiken, keine Absolutzahlen, Konfidenzintervalle oder nachvollziehbare statistische Tests, keine klaren Zeitpunkte	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Inter-vention	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								gegenüber Vorzustand bei allen Verfahren subjektive Besserung der Kontinenz nach 3 M bei 85% KG+anal und 69% KG mindestens 2 Vorlagen/d nach 3 M bei 40% KG+anal vs. 50% KG+perineal, bei beiden Methoden signifikant weniger als bei KG (Werte nicht angegeben)		
Manassero 2007 [618]	RCT	107	Z.n. RPE für PCa (pT2-4)	Beckenbodengymnastik mit verbalem Feedback (n=54)	kein Training (n=53)	12 M (1 J)	Kontinenzrate (Pad-Test, VAS), QOL	inkontinent nach 1 3 6 12 M Intervention (%) 83 54 33 17 Kontrolle (%) 98 78 60 53 QOL ebenfalls in Interventionsgruppe signifikant besser als in Kontrolle		1+
Van Kampen 2000 [873]	RCT	102	Inkontinenz nach RPE für PCa (cT1-3), Alter durchschn. 64-66 J	Beckenbodengymnastik	Placebo-Elektrostimulation	1 J	Kontinenzrate (Pad-Test, VAS)	Kontinenz nach 3 M: Interventionsgruppe 88% Kontrollgruppe 56% Kontinenz nach 12 M: Interventionsgruppe 96% Kontrollgruppe 83%	Teil des MacDonald-Reviews (s.o.)	1+
Zhang 2006 [874]	RCT	29	Inkontinenz länger als 6 M postop nach RPE	Biofeedback-unterstützte Beckenbodengymnastik plus Selbsthilfegruppe (6 Treffen in 3 M) (n=14)	Biofeedback-unterstützte Beckenbodengymnastik (n=15)	3 M	körperliche und soziale Aktivität (Fragebögen)	signifikante Unterschiede nach 3 M: weniger Limitationen bei körperlichen Aktivitäten in Interventionsgruppe Trend für erhöhte Gehstrecken in Interventionsgruppe weniger Probleme mit Diät und aktiver Erholung in Interventionsgruppe Trend für weniger familiäre Probleme sowie weniger Hemmungen bei sozialer Interaktion und gesellschaftlichem Engagement in Interventionsgruppe	sehr geringe Fallzahl, unterpowert, keine „harten“ klinischen Endpunkte	1-

A2) Systematische Reviews, HTA-Berichte körperliches Training

Autoren Jahr	Literaturtyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie-Wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten Bemerkungen	LoE	Literatur-belege
Courney a 2003 [875]	Review	verfügbare Interventions- und Beobachtungsstudien 2003, insgesamt 47 Publikaitonen zu Training während und nach der Krebstherapie	körperliches Training während und nach Mamma-Ca-Therapie während und nach Therapie für andere Malignome	Studien zu Training während Mamma-Ca-Therapie qualitativ relativ belastbar, zeigen Verbesserung in körp. Belastbarkeit, Körpergewicht und –zusammensetzung, Flexibilität, Müdigkeit, Übelkeit, Zufriedenheit, allgemeine QOL Studien zu Training nach Mamma-Ca-Therapie qualitativ weniger gut, zeigen fast alle Verbesserung in körp. Belastbarkeit, Zahl Monozyten und NK-Zell-Aktivität, Depression, Ängstlichkeit, Stimmung, Selbstbewusstsein, Zufriedenheit und QOL Studien zu Training während anderer Krebstherapien qualitativ relativ belastbar, zeigen Verbesserung körp. Belastbarkeit, Körperzusammensetzung, NK-Zell-Aktivität, Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhoe, Schmerz, Zahl Thrombo-Transfusionen, Dauer der Hospitalisation, Angst und Depression, Ärger, Müdigkeit, Zufriedenheit Studie zu Training nach Krebstherapien weniger belastbar, zeigen Verbesserung in körp. Belastbarkeit, Muskelkraft, Hb-Konzentration, Müdigkeit, Depression, Angst, QOL	keine separate Analyse zu Prostata-Patienten, narrativer Review, kein systematisch nachvollziehbarer Review-Prozess	1-	12, 23, 37-39, 42, 43, 54-58, 66, 67, 3,4,6, 35, 40, 45, 46, 50, 51, 53, 60, 69, 14, 17, 24-29, 44, 63, 13, 30-32, 36, 40, 52, 61, 62

B) Primärliteratur sonstige rehabilitative Interventionen

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Interventio n	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Giesler 2005 [876]	RCT	99	Z.n. RPE, RT oder BT für lokalisiertes PCa	monatliche Konsultatio n mit „nurse practitioner“ über 6 Monate (n=48=	keine spezielle posttherap eutische Interventio n (n=51)	12 M (1 J)	Sexual-, Blasen-, Darmfu nktion, QOL	signifikante Besserung der Sexualfunktion, kein signifikanter Unterschied in Blasen- oder Darmfunktion, Trend zu besserer QOL in Interventionsgruppe, aber nicht signifikant	keine vergleichbar e Position zu „nurse practitioner“ in Deutschland	1+

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Interventio n	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Mishel 2002 [877]	RCT	239	Z.n. RPE oder RT für cT1-4 PCa	acht wöchentliche telefonische Konsultation mit PflegerIn bzgl. „uncertainty management“	keine Intervention	7 M (0,6 J)	Therapie-Nebenwirkungen, Grad der Unsicherheit, „problem solving“, „cognitive reframing“, Kommunikation mit dem Behandler, Krankheitskenntnis, sexuelle Zufriedenheit	häufigste Probleme: Urintröpfeln, ED, Kommuniation mit Behandlungszentrum, generelle Therapie-Nebenwirkungen Unsicherheit nahm über die Zeit ab, keine Differenz zwischen Intervention und Kontrolle signifikant besseres „cognitive reframing“ in Interventionsgruppe nach 4 M, aber nicht mehr danach signifikant besseres „problem solving“ in Interventionsgruppe nach 4 M, aber nicht mehr danach keine Unterschiede bzgl. Kommunikation mit Behandlern oder Krankheitskenntnis signifikant weniger berichtete Nebenwirkungen über die Zeit, kein Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle signifikant weniger berichtete Probleme bei weißen Männern der Interventionsgruppe innerhalb der ersten 4 M, danach nicht mehr, signifikant weniger berichtete Probleme bei schwarzen Männern der Interventionsgruppe zwischen 4 und 7M, davor nicht keine Interventionseffekte bei sexueller Zufriedenheit	Effekte schwach und inkonsistent, nicht über die Zeit stabil	1+
Northouse 2007 [878]	RCT	235	PCa-Patienten nach RPE/RT oder im Rezidiv	Familien-Intervention (3x Hausbesuch, 2x30 min Anrufe in 4 M) (n=112)	keine spezielle Intervention (n=123)	12 M (1 J)	Family involvement, Optimistic attitude, Coping effectiveness,	Patienten: keine Unterschiede in QOL weniger Unsicherheit (Uncertainty) in Interventionsgruppe nach 4 M, nicht nach 8 oder 12 M mehr Kommunikation über Erkrankung in Interventionsgruppe nach 4 M, nicht nach 8 oder 12 M	sehr gemischte und nicht nachhaltige Effekte, Haupteffekte bei Partnern und nicht bei Patienten,	1-

Artikel (Autor, Jahr, Journal)	Studien-typ	Anzahl der Pa-tienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-Interventio n	Nach-verfolg ung	Out-comes	Ergebnisse	Be-merkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
							Uncertainty reduction, Symptom management, QOL	keine Unterschiede bzgl. „symptom distress“ oder krankheitsspez. Symptome Partner im Interventionsarm: bessere körperliche QOL nach 8 und 12 M bessere mentale QOL weniger negative Einstellung zur Pflege, weniger Hoffnungslosigkeit, weniger Unsicherheit bzgl. Erkrankung nach 4 M weniger Unsicherheit nach 8 M höhere Selbsteffizienz im Krankheitsmanagement nach 4 und 12 M bessere Kommunikation mit Partnern nach 4, 8 und 12 M besseres Coping nach 12 M weniger allgemeinen Stress und beim Handling der Inkontinenz des Partners nach 4 und 8 M	lückenhaftes Reporting (selektiv positive Ergebnisse berichtet)	
Shrock 1999 [879]	Fall-Kontroll-Studie (eigentlich retrospect. Kohorte)	189	Mamma- oder P-CA Stadium I nach Radiatio	Fälle. Besuch von 5-6 psychologischen Schulungen	Kontrollen: keine psychologische Schulung	median 4.2 J	OS	OS signifikant höher in Kontrollgruppe	Vermischung Mamma- und P-CA-Patienten problematisch, selektionierte Patienten	2-

7.2 Nachsorge und Verlaufskontrollen

Diese beiden Abschnitte wurden unter Bezugnahme der Quell-Leitlinien {{12251 National Collaborating Centre for Cancer 2008;12252 Dutch Urological Association 2007;5720 Heidenreich,A. 2007;}} und aufgrund von Literatur, die durch die Autoren beigetragen wurde, erstellt.

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	Healthcare professionals should discuss the purpose, duration, frequency and location of Follow-up with each man with localised prostate cancer[8], and if he wishes, his partner or carers. Men with prostate cancer should be clearly advised about potential longer term adverse effects and when and how to report them. Men with prostate cancer who have chosen a watchful waiting regimen with no curative intent should normally be followed up in primary care in accordance with protocols agreed by the local urological cancer MDT and the relevant primary care organisation(s). Their PSA should be measured at least once a year. PSA levels for all men with prostate cancer who are having radical treatment should be checked at the earliest 6 weeks following treatment, at least every 6 months for the first 2 years and then at least once a year thereafter. Routine DRE is not recommended in men with prostate cancer while the PSA remains at baseline levels. After at least 2 years, men with a stable PSA and who have had no significant treatment complications, should be offered Follow-up outside hospital (for example, in primary care) by telephone or secure electronic communications, unless they are taking part in a clinical trial that requires more formal clinic-based Follow-up. Direct access to the urological cancer MDT should be offered and explained.	
EAU 2007 [66]	Follow-up after treatment with curative intent 1. In asymptomatic patients, a disease-specific history and a serum PSA measurement supplemented by DRE are the recommended tests for routine Follow-up. These should be performed at 3, 6 and 12 months after treatment, then every 6 months until 3 years, and then annually (grade B recommendation). 2. After radical prostatectomy, a serum PSA level of more than 0.2 ng/mL can be associated with residual or recurrent disease (grade B recommendation). 3. After radiation therapy, a rising PSA level over 2 ng/mL above the nadir PSA, rather than a specific threshold value, is the most reliable sign of persistent or recurrent disease (grade B recommendation). 4. Both a palpable nodule and a rising serum PSA level can be signs of local disease recurrence (grade B recommendation). 5. Detection of local recurrence by TRUS and biopsy is only recommended if it will affect the treatment plan. In most cases TRUS and biopsy are not necessary before second-line therapy (grade B recommendation). 6. Metastasis may be detected by pelvic CT/MRI or bone scan. In asymptomatic patients, these examinations may be omitted if the serum PSA level is less than 30 ng/mL but data on this topic are sparse (grade C recommendation).	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	7. Routine bone scans and other imaging studies are not recommended in asymptomatic patients. If a patient has bone pain, a bone scan should be considered irrespective of the serum PSA level (grade B recommendation). Follow-up after hormonal treatment 1. Patients should be evaluated at 3 and 6 months after initiating treatment. Tests should include at least serum PSA measurement, DRE and careful evaluation of symptoms in order to assess the treatment response and the side-effects of treatments given (grade B recommendation). 2. Follow-up should be tailored for the individual patient, according to symptoms, prognostic factors and the treatment given (grade C recommendation). 3. In patients with stage M0 disease with a good treatment response, Follow-up is scheduled every 6 months, and should include at least a disease-specific history, DRE and serum PSA determination (grade C recommendation). 4. In patients with stage M1 disease with a good treatment response, Follow-up is scheduled for every 3-6 months. A minimal Follow-up should include a disease-specific history, DRE and serum PSA determination, frequently supplemented with haemoglobin, serum creatinine and alkaline phosphatase measurements (grade C recommendation). 5. When disease progression occurs or if the patient does not respond to the treatment given, the Follow-up needs to be individualized (grade C recommendation). 6. Routine imaging in stable patients is not recommended (grade B recommendation).	
Dutch Urological Association 2007 [67]	Frequency and duration After treatment for prostate cancer, a general Follow-up schema is recommended consisting of check-ups after 6 weeks; 3, 6, 9, and 12 months; and semi-annually or annually thereafter for 5 to 10 years. During the first check-up after 6 weeks, the clinician should inquire about symptoms and provide additional education on the disease and possible consequence of treatment. For patients with demonstrated recurrence, the Follow-up schema should be tailored to the individual patient based on symptoms, prognosis, and the type of treatment used. Comparison of the efficacy and safety of different treatment modalities for localised prostate cancer requires a Follow-up of at least 10 years after the PSA nadir has been reached. Which tests? PSA assessment Men with prostate cancer should undergo PSA assessment at each Follow-up visit. Other tests during Follow-up For patients with decreasing or low, stable PSA, DRE and other additional tests are not necessary. Additional imaging may be of value as indicated based on symptoms. Biopsy of the prostate or prostate bed should be performed only if a positive result would influence the decision to initiate salvage therapy.	-

7.2.1 Testosteronsubstitution

Evidenztabellen siehe Kapitel 2.4

8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität

Recherchedatum: 15.11.2007

Suchstrategie: wird für die Finalversion ergänzt

A) Zugrunde liegende aggregierte Evidenz: Referenzleitlinien, HTA-Berichte, Systematic Reviews

A1) Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
NICE 2008 [102]	Men with prostate cancer should be offered individualised information tailored to their own needs. This information should be given by a healthcare professional (for example, a consultant or specialist nurse) and may be supported by written and visual media (for example, slide sets or DVDs). Men with prostate cancer should be offered advice on how to access information and support from websites (for example, UK Prostate Link - www.prostate-link.org.uk), local and national cancer information services, and from cancer support groups. Before choosing or recommending information resources for men with prostate cancer, healthcare professionals should check that their content is clear, reliable and up to date. Healthcare professionals should seek feedback from men with prostate cancer and their carers to identify the highest quality information resources. Healthcare professionals caring for men with prostate cancer should ascertain the extent to which the man wishes to be involved in decision making and ensure that he has sufficient information to do so. A validated, up-to-date decision aid is recommended for use in all urological cancer multidisciplinary teams (MDTs). It should be offered to men with localised prostate cancer when making treatment decisions, by healthcare professionals trained in its use.	
NICE 2008 [102]	Healthcare professionals should discuss all relevant management options recommended in this guideline with men with prostate cancer and their partners or carers, irrespective of whether they are available through local services. Healthcare professionals should ensure that mechanisms are in place to allow men with prostate cancer and their primary care providers to gain access to specialist services throughout the course of their disease. Healthcare professionals should adequately inform men with prostate cancer and their partners or carers about the effects of prostate cancer and the treatment options on their sexual function, physical appearance, continence and other aspects of masculinity. Healthcare professionals should support men and their partners or carers in making treatment decisions, taking into account the effects on quality of life as well as survival.	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	Healthcare professionals should offer men with prostate cancer and their partners or carers the opportunity to talk to a healthcare professional experienced in dealing with psychosexual issues at any stage of the illness and its treatment.	
EAU 2007 [66]	wird nicht thematisiert	-
Dutch Urological Association 2007 [67]	im Kapitel Diagnose (S. 18) To support the treatment decision-making process, patient counselling must include quantitative data on the results and consequences of various treatment options specific to the treating clinic. In addition to the treating physician, the nurse specialist plays an important role in counselling and educating men with prostate cancer. It is advisable to report in the patient's medical record who provided counselling and which treatment options and expected adverse events were discussed. im Kapitel Behandlung (S. 38) Counselling and education after treatment for localised prostate cancer should be tailored to the individual preferences and needs of the patient. Specific attention should be given to the presence of postoperative pain, urinary symptoms, catheter care, incontinence, and erectile dysfunction. The patient's medical record should include who has provided counselling and what was discussed. The treatment options and expected adverse events that were discussed should also be documented.	-
Dutch Urological Association 2007 [67]	im Kapitel Follow up (S. 46) Men with prostate cancer should be advised to follow a healthy and varied diet, get sufficient physical activity, and not smoke. Follow-up may involve various disciplines, such as oncology nurses, urology nurses, radiotherapy nurses, dieticians, physiotherapists, psychologists, and sexologists, depending on the specific problems, symptoms, and needs of the individual patient. If the PSA level is stable (or increasing only very slightly), a general practitioner and/or specialised nurse may be asked to perform the annual PSA assessment after the PSA nadir has been reached. At the beginning of the Follow-up period, the goal, frequency, and duration of Follow-up visits should be determined, as well as who will conduct the Follow-up (e.g. urologist, radiation oncologist, others). The patient must know what types of specific adverse event may occur, and to which care provider he should report them. im Kapitel Lokalrezidiv (S.56) The urologist provides information on the disease and treatment options. The urologist should also inform the patient of the possibility to discuss treatment options and their consequences further with an oncology nurse. Agreement among relevant disciplines regarding the management strategy should be reached in a timely and standardised manner. The general practitioner and referring specialist should be informed as necessary.	

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungs-grad
	im Kapitel metastasiertes PCa (S.65) The urologist provides information on the disease and treatment options. The urologist should also inform the patient of the possibility to discuss treatment options and their consequences further with an oncology nurse. Patients treated with hormone therapy require education on the disease, treatment, and the consequences of treatment. An exploratory, descriptive study conducted in the UK in 90 men treated with hormone therapy revealed a large discrepancy between the patients' need for information and their knowledge of the disease and hormone therapy. During structured interviews, patients were asked about their knowledge of the disease and treatment, and the need for information on these topics. Patients with recurrent disease require education and guidance regarding diagnosis, symptoms, and the efficacy and safety of treatment.	
Dutch Urological Association 2007 [67]	im Kapitel Psychosoziale Betreuung (S. 71) It is advisable to assume that men with prostate cancer have specific psychosocial issues arising from disease- or treatment-related sexual dysfunction, urinary symptoms, gastrointestinal symptoms, and the slow course of the disease. Men with prostate cancer should be provided with sufficient counselling regarding the disease, treatment options, and the possible side effects of treatment. Men and their partners should be made aware of the educational materials available, the time and location of educational meetings, the services provided by patient organisations, and the contact information for discussion groups. Involving men and their partners in treatment decisions is recommended. Specialised (oncology or urology) nurses can play an important role in the detection of psychosocial issues and in counselling men and their partners on the disease and treatment. The emotional processing and functioning of the partner of a man with prostate cancer warrants explicit attention in the management of the disease. Participation in group meetings or support groups may be offered to men with prostate cancer to gain more social support and enhance emotional processing of the disease and the consequences of therapy.	

Anhang

Anhang 2: Autorengruppen

	Name	Funktion	Organisation
1	Ackermann, Univ.-Prof. Dr. med. Rolf	ehem. Ärztl Direktor Urologische Klinik Universitätsklinikum Düsseldorf	DGU
2	Alberti, Prof. Dr. med. Winfried	komm. Klinikleiter Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Wuppertal	DEGRO
3	Albrecht, Dr. med. Clemens	Leitender Arzt Klinik für Radioonkologie Klinikum Nürnberg	DEGRO/ BDVST
4	Behre, Prof. Dr. med. Hermann M.	Direktor Sektion Andrologie Martin-Luther-Universität-Halle/Wittenberg	externer Experte
5	Beyersdorff, PD Dr. med. Dirk	Chefarzt Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin Campus Charité Mitte, Berlin	DRG
6	Böhmer, Dr. med. Dirk H.G.	Oberarzt Klinik für Strahlentherapie Charité, Universitätsmedizin Berlin	DEGRO
7	Börgermann, Dr. med. Christof	Chefarzt Klinik für Urologie Klinikum Düren	DGU
8	Borchers, Dr. med. Holger	Oberarzt Urologische Klinik Universitätsklinikum RWTH Aachen	DGU
9	Burchardt, PD Dr. med. Martin	Oberarzt Urologische Klinik Kliniken d. Med. Hochschule Hannover	DGU
10	Deger, Prof. Dr. med. Serdar	Oberarzt Klinik für Urologie der Charité Berlin Charité Klinik Mitte	DGU
11	Doehn, PD Dr. med. Christian	Ltd. Oberarzt – Stellvertretender Klinikdirektor Klinik und Poliklinik für Urologie Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck	DGU
12	Ebermayer, Dr. med. Johann	Leitung Abteilung Urologie, Rehabiliationsklinik Bavaria Kreischa	DGU
13	Ebert, Prof. Dr. med. Thomas	Privatärztliche Urologische Gemeinschaftspraxis EuromedClinic Fürth	DGU
14	Enders, Paul Dipl. Ing.	Meckesheim	BPS
15	Fichtner, Prof. Dr. med. Jan	Chefarzt Urologische Klinik, Ev.u.Joh. Klinikum Niederrhein gGmbH Oberhausen	DGU
16	Fiebrandt, Hanns-Jörg	Berlin	BPS
17	Fornara, Prof. Dr. med. Paolo	Direktor Universitätsklinik u. Poliklinik für Urologie Martin-Luther-Universität- Halle/Wittenberg	DGU

	Name	Funktion	Organisation
18	Fröhner, PD Dr. med. Michael	Klinik und Poliklinik für Urologie Univ.-Klinikum Carl Gustav Carus der T. U. Dresden	DGU
19	Galalae, PD Dr. med. Razvan-Mircea	Stellv. Direktor Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel	DEGRO
20	Graefen, Prof. Dr. med. Markus	Klinik und Poliklinik für Urologie Universitäts-Krankenhaus Eppendorf (UKE)	DGU
21	Grimm, PD Dr. med. Marc-Oliver	Stellv. Direktor Klinik und Poliklinik für Urologie Univ.-Klinikum Carl Gustav Carus der T.U.Dresden	DGU
22	Grün, Dr. med. Arne	Oberarzt Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel	DEGRO
23	Goldner, Dr. med. Gregor	Oberarzt Universitätsklinik für Strahlentherapie Allgemeines KH der Stadt Wien, Medizinische Universität Wien	DGU
24	Göckel-Beining, Dr. med. Bernt	Vorsitzender Ausschuss für Evidence based medicine Facharzt für Urologie, Horn – Bad Meinberg	BDU
25	Hampel, PD Dr. med. Christian	Leitender OA Urologische Universitätsklinik Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz	DGU
26	Hakenberg, Prof. Dr. med. Oliver	Direktor Urologische Universitätsklinik und Poliklinik Rostock	DGU
27	Hammerer, Prof. Dr. med. Peter	Chefarzt Urologische Klinik Städt. Klinikum Braunschweig gGmbH	DGU
28	Hautmann, Prof. Dr. med. Richard	Ärztlicher Direktor Urologische Universitätsklinik Ulm	DGU
29	Heidenreich, Prof. Dr. med. Axel	Direktor Urologische Klinik Universitätsklinikum RWTH Aachen	DGU
30	Henkel, Dr. med. Thomas-Oliver	Facharzt für Urologie Urologische Praxis Britz	DGU
31	Hinkelbein, Prof. Dr. med. Wolfgang	Klinik für Radiologische Onkologie und Strahlentherapie Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin	DEGRO
32	Höcht, Prof. Dr. med. Stefan	Praxis für Strahlentherapie St. Georg Hamburg	DEGRO
33	Hölscher, Dr. med. Tobias MD	Klinik für Strahlentherapie Universitätsklinikum Dresden	DEGRO
34	Jakse, Prof. Dr. med. Gerhard	ehem. Klinikdirektor Klinikum Aachen Seit 1.10.2008 emiritiert Aubel / Belgien	DGU
35	Jocham, Prof. Dr. med. Dieter	Direktor Klinik und Poliklinik für Urologie,	DGU

	Name	Funktion	Organisation
		Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck	
36	Jünemann, Prof. Dr. med. Klaus-Peter	Direktor Klinik für Urologie und Kinderurologie UK S-H, Campus Kiel	DGU
37	Kahl, Dr. med. Philip	Facharzt für Pathologie Institut für Pathologie Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn	DGP
38	Kaufmann, Dr. med. Sascha	Oberarzt Klinik für Urologie Kiel	DGU
39	Koller, Prof. Dr. med. Michael	Leiter Zentrum für Klinische Studien Universität Regensburg	externer Experte
40	Kopp, PD Dr. med. Ina	Klinik der Philipps-Universität Marburg Zentrum für Operative Medizin Institut für Theoretische Chirurgie	AWMF
41	Küfer, PD Dr. med. Rainer	Facharzt für Urologie Universitätsklinikum Ulm	DGU
42	Loertzer, Dr. med. Hagen	Leitender Oberarzt Urologische Universitätsklinik Göttingen	DGU
43	Luboldt, PD Dr. med. Hans-Joachim	Klinikpraxis für Urologie Dinslaken	DGU
44	Lümmen, Prof. Dr. med. Gerd	Chefarzt Urologischen Abteilung, Klinik für Urologie und Kinderurologie St.-Josef-Hospital Troisdorf	DGU
45	Machtens, Dr. med. Stefan	Chefarzt Urologischen Abteilung, Marien-Krankenhaus gGmbH Bergisch Gladbach	DGU
46	Martin, Dr. med. Thomas	Leitender Oberarzt Strahlentherapie Klinikum Bremen-Mitte	DEGRO
47	Miller, Prof. Dr. med. Kurt	Direktor; Urologische Klinik und Poliklinik Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin	DGU
48	Mueller-Lisse MBA, PD Dr. med. Ullrich G.	Oberarzt Institut für Klinische Radiologie Klinikum der Universität München – Innenstadt	DRG
49	Moser, Dr. med. Lutz	Klinik für Radiologische Onkologie und Strahlentherapie Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin	DEGRO
50	Otto, Prof. Dr. med. Ullrich	Ärztlicher Direktor Klinik Quellental, Bad Wildungen Fachklinik für Uroonkologische und Urologische Rehabiltitation	DGU
51	Palmedo, Prof. Dr. med. Holger	Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin, Bonn	DGN

	Name	Funktion	Organisation
52	Pummer, Univ.- Prof. Dr. med. Karl	Vorstand Universitätsklinik für Urologie Graz/Österreich	DGU
53	Rohde, Dr. med. Volker	Facharzt für Urologie Urologische Praxis Bad Schwartau	DGU
54	Rübben, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herbert	Direktor Urologischen Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Essen	DGU
55	Schmitz-Dräger, Prof. Dr. med. Bernd	Euromed Clinic Privatärztliche Urologische Gemeinschaftspraxis Fürth	DGU
57	Steuber, PD Dr. Thomas	Oberarzt Klinik und Poliklinik für Urologie Universitäts-Krankenhaus Eppendorf (UKE)	DGU
58	Schostak, PD Dr. med. Martin	Ltd. Oberarzt Urologische Klinik und Poliklinik Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin	DGU
59	Schrader, Prof. Dr. med. Mark	Stellvertretender Klinikdirektor Klinik für Urologie der Charitè Charite Campus Mitte	DGU
60	Schulz, Prof. Dr. rer.nat. Wolfgang Arthur	Oberarzt Urologischen Klinik Universitätsklinikum Düsseldorf	DGU
61	Sedlmayer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix	Landesklinik für Radiotherapie und Radio-Onkologie Landeskliniken Salzburg	DEGRO
62	Semjonow, Prof. Dr. med. Axel	Direktor Urologischen Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum Münster	DGU
63	Tedsen, Sönke	Oberarzt Klinik und Poliklinik für Urologie Universitätsklinikum Schleswig Holstein Lübeck	DGU
64	Thomas, Dr. med. Christian	Klinik für Urologie Universitätsklinik Mainz	DGU
65	Thüroff, Prof. Dr. med. Joachim W.	Direktor Urologischen Klinik und Poliklinik Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz	DGU
66	Volkmer, Dr. med. Jens-Peter	Klinik für Urologie Universitätsklinikum Düsseldorf	DGU
67	Wagner, Dr. Sigrid	Oberärztin Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg	DGU
68	Walden, Dr. med. Oliver	Facharzt für Urologie Urologische Praxis Mölln	DGU
69	Weißbach, Prof. Dr. med. Lothar	Belegarzt der Euromed Clinic Urologische Gemeinschaftspraxis Fürth	DGU
70	Wenz, Prof. Dr. med. Frederik	Klinikdirektor Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Universitätsklinikum Mannheim	DEGRO

	Name	Funktion	Organisation
71	Wernert, Prof. Dr. med. Nicolas	Oberarzt Leiter Abteilung Molekularpathologie Pathologisches Institut der Universität Bonn	DGP
72	Wetterauer, Prof. Dr. med. Ulrich	Ärztlicher Direktor; Urologische Klinik Freiburg	DGU
73	Wiegel, Prof. Dr. med. Thomas	Ärztlicher Direktor Abteilung Strahlentherapie Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Ulm	DEGRO
74	Wirth, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred P.	Direktor Klinik und Poliklinik für Urologie Univ.-Klinikum Carl Gustav Carus der T.U. Dresden	DGU
75	Wolff, Prof. Dr. med. Johannes M.	Chefarzt Urologischen Klinik St. Cornelius Hospital, Allgemeines Krankenhaus Viersen GmbH	DGU
76	Wörmann, Prof. Dr. Bernhardt	Oberarzt Med. Klinik Schwerpunkt Hämatologie u. Internistischer Onkologie Klinikum Braunschweig	DGHO
77	Zacharias, Dipl. Ing., Jens-Peter	Berlin	BPS

Anhang 3: Autoren und Mitglieder der Leitlinien-Gruppe

Sprecher jeweils unterstrichen

Themen-komplex	Schlüsselfragen	Autoren
lokal begrenztes PCa	Stellenwert des Watchful Waiting und der Active Surveillance	Weißbach, Heidenreich
	Stellenwert der radikalen Prostatektomie: Für welche Patienten ist die radikale Prostatektomie am geeignetsten?	Wirth, Thüroff, Thomas, Grimm, Fröhner
	Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie: Für welche Patienten die Radiotherapie?	Böhmer, Wiegel, Machtens, Wenz, Hölscher
	Stellenwert der Brachytherapie/Seedbehandlung: Für welche Patienten die LDR-Brachytherapie?	Jakse, Borchers, Grün, Schmitz-Dräger, Henkel, Machtens, Alberti
	Stellenwert der Brachytherapie/Seedbehandlung: Für welche Patienten die HDR-Brachytherapie?	Böhmer, Martin, Galalae, Deger, Wiegel, Goldner, Alberti
	Stellenwert der Hormontherapie: Für welche Patienten die primäre Hormontherapie?	Ebert, Lümmen
	Stellenwert der Lymphadenektomie: Wann ist die Lymphadenektomie sinnvoll?	Thüroff, Thomas, Wiegel, Burchard, Heidenreich, Küfer
	Stellenwert der adjuvanten und neoadjuvanten Therapie	Miller, Borchers, Schostak, Rübben, Wiegel, Fichtner
	Stellenwert anderer interventioneller Verfahren	Jakse, Jocham, Doehn, Tedsen, Schmitz-Dräger Vertreter der Selbsthilfegruppen
lokal fort-geschrittenes 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 muss?	Wirth, Thüroff, Thomas, Grimm, Fröhner
	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, Wiegel, Machtens, Wenz, Hölscher
	Kann die HDR in der Kategorie cT4 kurativ sein?	Böhmer, Martin, Galalae, Deger, Wiegel, Goldner, Alberti
	Gibt es eine Indikationsstellung für die primäre Hormontehrapie beim nicht metastasierten PCa?	Ebert, Lümmen

Themen-komplex	Schlüsselfragen	Autoren
	Sollen Patienten in der klinischen Kategorie T3 und T4, die eine lokale kurativ intendierte Therapie (RPE, RT, BT) erhalten, lymphadenektomiert werden?	Thüroff, Thomas, Wiegel, Burchard, Heidenreich, Küfer
	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, Schostak, Rübben, Wiegel, Fichtner
	Mit welcher Zielsetzung können HIFU, Kryo- bzw. Hyperthermie für die Kategorie T3/4 eingesetzt werden?	Jakse, Jocham, Doehn, Tedsen, Schmitz-Dräger Vertreter der Selbsthilfegruppen
	lymphknotenpositives PCa: Welche Therapie?	Wolff, Thüroff, Thomas, Höcht, Hinkelbein
rezidiviertes oder metastasiertes PCa	Behandlung des metastasierten PCa: Therapie der symptomatischen/asymptomatischen Knochenmetastasen	Rohde, Albrecht, Palmedo
	Behandlung des metastasierten PCa: Supportivtherapie: Maßnahmen bei belastenden Symptomen (Tumor-/Therapie-bedingt)	Wörmann, Albrecht, Schmitz-Dräger, Enders
	Behandlung des metastasierten PCa: Therapie der Harnstauung bei hormonresistentem PCa	Weißbach, Heidenreich
	Behandlung des metastasierten PCa: Bildgebung im Verlauf des metastasierten PCa (ging ein in Diagnostik des Rezidivs/Staging)	Luboldt, Palmedo, Beyersdorff
	Besonderheiten von Rezidivtumoren: Therapie des PSA-Rezidivs nach RPE (lokal/systemisch)	Wiegel, Alberti, Heidenreich, Sedlmayer, Hakenberg, Börgermann
	Besonderheiten von Rezidivtumoren: Therapie des PSA-Rezidivs nach Bestrahlung	Hakenberg, Heidenreich, Sedlmayer, Alberti, Börgermann
	Therapie des hormonresistenten PCa: Welche Medikamente bei hormonresistentem PCa?	Wirth, Fröhner, Wörmann, Wolff, Schulz, Miller, Pummer
	Wann ist die maximale Androgendeprivation der einfachen Androgendeprivation (Orchiektomie, LHRH-Analoga) überlegen?	Rhode, Wolff, Grimm, Lümmen
	Stellenwert der intermittierenden Androgenblockade: Intermittierende Androgenblockade: Standardbehandlung?	Grimm, Wolff, Rohde, Lümmen, Hammerer
Diagnostik/ Stadien-einteilung	Diagnostik, Stadieneinteilung, Befundbewertung: Stadieneinteilung, Ausbreitungsdiagnostik	Miller, Graefen, Beyersdorff, Schrader, Palmedo, Mueller-Lisse

Themen-komplex	Schlüsselfragen	Autoren
	Diagnostik, Stadieneinteilung, Befundbewertung: Pathomorphologische Untersuchungen	Wernert, Kahl, Jakse, Ludoldt, Wetterauer
Risikofaktoren/ Prävention/ Früherkennung	Risikofaktoren/Prävention inklusive Ernährung: Prävention für PCa	Schmitz-Dräger, Lümmen - Vertreter der Selbsthilfegruppen
	Prävention inklusive Ernährung: Stellenwert der Ernährung bei manifestem PCa	Schmitz-Dräger - Vertreter der Selbsthilfegruppen
	Stellenwert der Früherkennung/Screening: Ist PCa-Screening sinnvoll?	Rübben, Fornara, Börgermann, Loertzer, Luboldt, Semjonow, Schulz
	Stellenwert der Früherkennung/Screening: Wann ist ein PCa insignifikant?	Fornara, Wiegel, Rübben, Wernert, Wagner
	Testosteronsubstitution im Zusammenhang mit dem PCa	Ackermann, Wiegel, Rübben, Wernert, Wagner
	Stellenwert der Biopsie: Biopsie – wann und wie?	Rübben, Fornara, Börgermann, Hammerer, Schulz, Loertzer, Luboldt, Semjonow
Reha/ Nachsorge	Stellenwert der Rehabilitation nach kurativer Therapie	Jünemann, Otto, Ebermayer, Weißbach, Kaufmann
	Stellenwert von Verlaufskontrollen/Nachsorge-Parametern: Verlaufskontrolle: Wann und wie?	Graefen, Alberti
	Tumorrezidiv: Definition und Diagnostik	Sedlmayer, Alberti, Hakenberg, Börgermann, Palmedo
	Stellenwert der Lebensqualität: Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität beim PCa	Jocham, Tedsen, Doehn, Rohde, Koller - Vertreter der Selbsthilfegruppen

Anhang 4: Musterformular Interessenskonflikte

Erklärung von möglichen Interessenskonflikten

für Autoren der S3–Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms

Präambel

Mitglieder von Expertenkreisen im Projekt S3-Leitlinie Prostatakarzinom sollen im Rahmen dieser Tätigkeit mögliche Interessenskonflikte darlegen.

Die Experten handeln mit der Darlegung möglicher Interessenskonflikte selbstverantwortlich. Die Darlegung wird beim ÄZQ hinterlegt.

Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenskonflikte darstellen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte in Frage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen.

Erklärung

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst. Die Erklärungen werden gegenüber der DGU und dem Leiter des ÄZQ als Koordinator der Leitlinie abgegeben. Die DGU und das ÄZQ sichern die Vertraulichkeit der Angaben zu.

Bitte machen Sie konkrete Angaben zu folgenden Punkten:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens

   o nein o ja, welche?

2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziellorientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen

   o nein o ja, welche?

3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

   o nein o ja, welche?

4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie (Angaben sind nur bei Beträgen > 50.000 € pro Einzeltitel erforderlich)

   o nein o ja, welche?

5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln im Auftrag pharmazeutischer biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren

   o nein o ja, welche?

Regelungen

Relevante Änderungen sind dem Leiter des ÄZQ zeitnah und schriftlich mitzuteilen.

Für weitere Verbindungen zwischen Mitgliedern des Expertenkreises und der Industrie (z. B. Einnahmen anlässlich Industrie gesponserter Veranstaltungen, Annahme von Geld- und/oder Sachspenden, finanzielle Unterstützung von Kongressteilnahmen bzw. der Ausrichtung von medizinischen Fachkongressen) gilt der von verschiedenen Verbänden im Oktober 2000 veröffentlichte „Gemeinsame Standpunkt zur strafrechtlichen Bewertung der Zusammenarbeit zwischen Industrie, medizinischen Einrichtungen und deren Mitarbeitern".

Bei einem möglichen Interessenkonflikt entscheidet der Leiter des ÄZQ gemeinsam mit der DGU nach Beratung über notwendige Maßnahmen wie Ausschluss von Diskussion und Abstimmung bei bestimmten produktbezogenen Fragestellungen oder Themenbereichen und ggf. über eine Beendigung der Mitgliedschaft.

Ist ein Mitglied mit der unter Punkt 8 genannten Maßnahme nicht einverstanden, so kann es über den Präsidenten der AWMF um eine endgültige Entscheidung bitten, die vom Präsidenten und dem Leiter des ÄZQ einvernehmlich getroffen werden muss.

Ich habe diese Regelungen zur Kenntnis genommen und erkläre, dass meine Angaben der Wahrheit entsprechen.

Name/Anschrift (Stempel) Datum, Unterschrift

Anhang 5: Evidenzgraduierung nach SIGN

Evidenzlevel nach SIGN	
1++	Qualitativ hochwertige Meta-Analysen, Systematische Reviews von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Verzerrungs-Risiko (Bias)
1+	Gut durchgeführte Meta-Analysen, Systematische Reviews von RCTs, oder RCTs mit geringem Verzerrungs-Risiko (Bias)
1 -	Meta-Analysen, Systematische Reviews von RCTs, oder RCTs mit hohem Verzerrungs-Risiko (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Reviews von Fall-Kontroll oder Kohortenstudien. Hochwertige Fall-Kontroll oder Kohortenstudien mit sehr geringem Verzerrungs- (Bias, confounding) oder Zufallsbefund-Risiko und mit hoher Wahrscheinlichkeit für Kausalität des Zusammenhangs.
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll oder Kohortenstudien mit geringem Verzerrungs- (Bias, confounding) oder Zufallsbefund-Risiko und moderater Wahrscheinlichkeit für Kausalität des Zusammenhangs.
2 -	Fall-Kontroll oder Kohortenstudien mit hohem Verzerrungs- (Bias, confounding) oder Zufallsbefund-Risiko und mit signifikantem Risiko, dass der Zusammenhang nicht kausal ist.
3	Unsystematische, nicht-experimentelle (auch nicht quasi-experimentelle) Studien (non-analytic) z. B. einfache Fallbereichte, Fall-Serien
4	Expertenmeinung

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

14. Literatur

1. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6th ed. Berlin: RKI; 2008.
2. Beske F, Becker E, Katalinic A, Krauss C, Pritzkuleit R. Gesundheitsversorgung 2050 - Prognose für Deutschland und Schleswig-Hollstein. Kiel: IGSF; 2007.
3. 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.
4. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005;293(17):2095-101.
5. 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.
6. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU Int 2003;91(9):789-94.
7. Taylor ML, Mainous AG,3rd, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. Fam Med 2005;37(7):506-12.
8. 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: 2009 Juni 22]. Available from: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2001_02.pdf
9. 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. 2007 [cited: 2009 Juli 01]. Available from: http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_23_prostate.pdf
10. 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.
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. Morton RA,Jr. Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. Urology 1994;44(5):637-45.
13. 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, JACC Study Group. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. Cancer Sci 2004;95(1):65-71.
14. 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.
15. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. Arch Biochem Biophys 2004;430(1):127-34.
16. Nelson WG. Prostate cancer prevention. Curr Opin Urol 2007;17(3):157-67.

17. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. Epidemiology 2002;13(1):72-9.

18. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. Urology 2002;60(1):78-83.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. Diabetologia 2004;47(6):1071-8.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. J Clin Oncol 2000;18(4):847-53.

33. 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.

34. Wenk M, Nieschlag E. Male contraception: a realistic option? Eur J Contracept Reprod Health Care 2006;11(2):69-80.

35. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C, Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. Lancet 2006;367(9520):1412-20.

36. Roberts JT, Essenhigh DM. Adenocarcinoma of prostate in 40-year-old body-builder. Lancet 1986;2(8509):742.

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,3rd, Bennett CL, Scher HI, American Society of Clinical Oncology. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol 2007;25(12):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. N Engl J Med 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):107-10.

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, American Society of Clinical Oncology Health Services Committee, American Urological Association Practice Guidelines Committee. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical

Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2009;27(9):1502-16.

49. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ, American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 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,3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL,Jr, Baker LH, Coltman CA,Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2009;301(1):39-51.

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. Chicago: 107th Annual Meeting, American Urological Association; 2009.

54. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD004720.

55. Harris R, Lohr KN, Beck R, Fink K, Godley P, Bunton AJ. Screening for prostate cancer. Rockville: AHRQ; 2002.

56. Agalliu I, Weiss NS, Lin DW, Stanford JL. Prostate cancer mortality in relation to screening by prostate-specific antigen testing and digital rectal examination: a population-based study in middle-aged men. Cancer Causes Control 2007;18(9):931-7.

57. Concato J, Wells CK, Horwitz RI, Penson D, Fincke G, Berlowitz DR, Froehlich G, Blake D, Vickers MA, Gehr GA, Raheb NH, Sullivan G, Peduzzi P. The effectiveness of screening for prostate cancer: a nested case-control study. Arch Intern Med 2006;166(1):38-43.

58. Horninger W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Bartsch G. Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study. Can J Urol 2005;12 Suppl 1:7-13.

59. Perron L, Moore L, Bairati I, Bernard PM, Meyer F. PSA screening and prostate cancer mortality. CMAJ 2002;166(5):586-91.

60. Shaw PA, Etzioni R, Zeliadt SB, Mariotto A, Karnofski K, Penson DF, Weiss NS, Feuer EJ. An ecologic study of prostate-specific antigen screening and prostate cancer mortality in nine geographic areas of the United States. Am J Epidemiol 2004;160(11):1059-69.

61. Weinmann S, Richert-Boe KE, Van Den Eeden SK, Enger SM, Rybicki BA, Shapiro JA, Weiss NS. Screening by prostate-specific antigen and digital rectal examination in relation to prostate cancer mortality: a case-control study. Epidemiology 2005;16(3):367-76.

62. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL,3rd, 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, PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009;360(13):1310-9.

63. 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 Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A, ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360(13):1320-8.

64. NHS Cancer Screening Programmes. Prostate Cancer Risk Management. 2009 [cited: 2009 Juni 22]. Available from: http://www.cancerscreening.org.uk/prostate/index.html

65. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2008;149(3):185-91.

66. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP, Zattoni F, European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2007.

67. Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.

68. New Zealand Guidelines Group. Prostate Cancer Screening in New Zealand. Wellington: National Advisory Committee on Health and Disability National Health Committee; 2004.

69. 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.

70. 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 Clin Pract 2004;111(6):940-3.

71. Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu RE, LÈvesque J, Brousseau G, Bèlanger A, Labrie F. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. Prostate 2000;45(1):19-35.

72. Maattanen L, Hakama M, Tammela TL, Ruutu M, Ala-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.

73. 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.

74. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Early Detection. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2007. 2007 [cited: 2009 Juni 22]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf

75. American Cancer Society. Can Prostate Cancer Be Found Early? 2007 [cited: 2009 Juli 01]. Available from: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_Can_prostate_cancer_be_found_early_36.asp

76. American Urological Association. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. Oncology (Williston Park) 2000;14(2):267-80.

77. Bryant RJ, Hamdy FC. Screening for Prostate Cancer: An Update. Eur Urol 2008;53(1):37-44.

78. 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, Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005;352(19):1977-84.

79. Weissbach L, Lein M, Fornara P, Wirth M. Ergebnisse der Männergesundheitstage 2006. Urologe A 2008;47(2):205-11.

80. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. JAMA 1997;277(18):1456-60.

81. Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, Roobol MJ. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. Eur Urol 2008;53(3):468-77.

82. Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berufsverband der Deutschen Urologen, Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie, Arbeitskreis Labordiagnostik der Deutschen Urologen, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, Deutsche Krebsgesellschaft. Leitlinie PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms). Düsseldorf: Deutsche Gesellschaft für Urologie; 2002.

83. 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 [cited: 2009 Juli 02]. Available from: http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/psa09.pdf

84. Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ, Suarez BK, Nadler RB. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. Urology 2006;67(2):316-20.

85. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, Feuer E, de Koning H. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. J Natl Cancer Inst 2009;101(6):374-83.

86. 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.

87. 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. 2006 [cited: 2009 Juni 22]. Available from: http://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/NACB/LMPG/tumor/chp3b_prostate.pdf

88. Semjonow A, Zechel C, Brandt B, Flammang F, Pepping B, Hertle L. Teststreifenuntersuchungen: prostataspezifisches Antigen (PSA). Urologe A 1995;34(Suppl 1):S91.

89. 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.

90. Lein M, Jung K, Schnorr D, Henke W, Loening SA. Strip test for the quick detection of increased concentrations of prostate-specific antigen in blood. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34(6):511-4.

91. Berg W, Linder C, Eschholz G, Link S, Schubert J. Possibility of improving the acceptance rateof early detection testing for prostate cancerwith a one-step test for prostate-specific antigen in whole blood. Urol Int 1999;63(2):102-6.

92. Oberpenning F, Hetzel S, Weining C, Brandt B, De Angelis G, 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.

93. van der Cruijsen-Koeter IW, van der Kwast T, Schröder FH. Interval carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)-Rotterdam. J Natl Cancer Inst 2003;95(19):1462-6.

94. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). Urology 2005;65(2):343-6.

95. 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. J Urol 1994;151(5):1283-90.

96. 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.

97. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Paez A, de Vries SH, Roobol MJ, Schröder FH. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. Urology 2004;63(2):316-20.

98. Soletormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid HP, Van Poppel H. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. Clin Chem 2005;51(8):1342-51.

99. 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.

100. Renfer LG, Schow D, Thompson IM, Optenberg S. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? J Urol 1995;154(4):1390-1.

101. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989;142(1):71,4; discussion 74-5.

102. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008 [cited: 2009 Juli 01]. Available from: http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58

103. 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. J Urol 2006;175(5):1605-12.

104. NHS Cancer Screening Programmes. Undertaking a transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. PCRMP Guide No 1. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2006.

105. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. Eur Urol 2008;54(6):1270-86.

106. 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.

107. 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.

108. 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.

109. 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. J Urol 2001;166(3):866-70.

110. 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; discussion 757-8.

111. 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. J Urol 1995;154(4):1295-9.

112. 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.

113. Philip J, Dutta Roy S, 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.

114. 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.

115. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. AJR Am J Roentgenol 2000;174(3):623-7.

116. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Caner staging manual. 6th ed. Berlin: Springer; 2002.

117. 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, AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007;177(6):2106-31.

118. 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.

119. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol 2004;171(6):2122-7.

120. 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.

121. 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.

122. 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.

123. 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. J Urol 2006;175(3 Pt 1):939,44; discussion 944.

124. 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.

125. 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.

126. 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.

127. 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.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. 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.

133. Boni RA, Hutter BE, Trinkler F, Jochum W, Pestalozzi D, Krestin GP. Preoperative T-staging of prostatic carcinoma: endorectal magnetic resonance tomography compared with other imaging and clinical methods. Rofo 1996;165(2):152-8.

134. 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.

135. 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.

136. 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. J Urol 2004;171(4):1482-6.

137. 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.

138. 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. J Urol 1997;157(3):902-6.

139. 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.

140. 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.

141. 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.

142. 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.

143. 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. J Clin Oncol 2000;18(19):3352-9.

144. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospadarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbro JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):995-1000.

145. Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, Hutter RVP, 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.

146. 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.

147. Helpap B, Wittekind C. Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Prostatatumoren des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Berlin: Bundesverband Deutscher Pathologen; 2006.

148. Epstein JI, Allsbrook WC,Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. 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.

149. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. TNM-Atlas. 5th ed. Berlin: Springer; 2005.

150. 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. J Urol 2004;172(3):910-4.

151. 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.

152. 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.

153. 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.

154. Svanholm H, Mygind H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A 1985;93(2):67-71.

155. 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.

156. Kattan MW, Eastham J. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2003;1(4):221-6.

157. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol 2006;175(3 Pt 1):820-34.

158. 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.

159. 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. J Urol 2005;173(1):70-2.

160. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, Bostwick DG. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. Cancer Res 1985;45(8):3663-7.

161. 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.

162. 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.

163. 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.

164. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World Health Organisation Classification fo Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Pr.; 2004.

165. 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.

166. 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.

167. 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. J Urol 1995;154(2 Pt 1):347-51.

168. Epstein JI. PSA and PAP as immunohistochemical markers in prostate cancer. Urol Clin North Am 1993;20(4):757-70.

169. 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.

170. 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.

171. 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.

172. 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.

173. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Mod Pathol 2004;17(3):360-79.

174. 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.

175. Helpap B. Prognostic factors of prostatic carcinoma. Pathologe 1998;19(1):42-52.

176. Helpap B, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Muller HA. Classification, histologic and cytologic grading and regression grading of prostate cancer. Urologe A 1985;24(3):156-9.

177. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol 2004;17(3):292-306.

178. Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG, Sundelin B, Nilsson B, Egevad L. Interobserver reproducibility of percent Gleason grade 4/5 in total prostatectomy specimens. J Urol 2002;168(5):2006-10.

179. Burchardt M, Engers R, Muller M, Burchardt T, Willers R, Epstein JI, Ackermann R, Gabbert HE, de la Taille A, Rubin MA. Interobserver reproducibility of Gleason grading: evaluation using prostate cancer tissue microarrays. J Cancer Res Clin Oncol 2008;134(10):1071-8.

180. Renshaw AA. Adequate tissue sampling of prostate core needle biopsies. Am J Clin Pathol 1997;107(1):26-9.

181. 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.

182. 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)(216):20-33.

183. 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. J Urol 2002;167(2 Pt 1):516-20.

184. 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. J Urol 2003;170(5):1792-7.

185. 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.

186. 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(0147-5185; 3):394-8.

187. Dhom G, Degro S. Therapy of prostatic cancer and histopathologic follow-up. Prostate 1982;3(6):531-42.

188. Bostwick DG, Egbert BM, Fajardo LF. Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. Am J Surg Pathol 1982;6(6):541-51.

189. 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.

190. Helpap B, Kollermann J. Therapieinduzierte Tumorregression des Prostatakarzinoms. Pathologe 2004;25(6):461-8.

191. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988;12(8):619-33.

192. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981;2(1):35-49.

193. 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.

194. 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.

195. 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.

196. 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.

197. 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. J Urol 1993;149(6):1478-81.

198. Fromont G, Baumert H, Cathelineau X, Rozet F, Validire P, Vallancien G. Intraoperative frozen section analysis during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study. J Urol 2003;170(5):1843-6.

199. 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. J Urol 2004;172(5 Pt 1):1845-7.

200. 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.

201. 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.

202. Martino P, Palazzo S, Battaglia M, Lucarelli G, Selvaggi FP. Incidental prostatic cancer: repeat TURP or biopsy? Urol Int 2004;73(3):193-7.

203. van Andel G, Vleeming R, Kurth K, de Reijke TM. Incidental carcinoma of the prostate. Semin Surg Oncol 1995;11(1):36-45.

204. 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)(216):34-63.

205. Höfler H. Empfehlungen zur Organ-/Gewebeentnahme und Gewebeasservierung für Forschung und Lehre. Pathologe 2004;25(4):259-61.

206. Nationaler Ethikrat. Biobanken für die Forschung. Stellungnahme. 2004 [cited: 2009 Juli 01]. Available from: http://www.ethikrat.org/themen/pdf/Stellungnahme_Biobanken.pdf

207. 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.

208. 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.

209. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. Ann Intern Med 2002;137(11):915-6.

210. Mambourg F, van den Bruel A, Devriese S, Leys M, Vinck I, Lona M, Neyt M, Ramaekers D. HTA of prostate cancer screening. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006.

211. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht N04-02. Köln: IQWiG; 2007.

212. 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.

213. 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.

214. 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.

215. Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. J Urol 2001;166(3):947-52.

216. 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.

217. 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. J Urol 2004;171(3):1098-104.

218. 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.

219. 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.

220. 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.

221. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol 2005;23(32):8165-9.

222. 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.

223. Graefen M, Ahyai S, Heuer R, Salomon G, Schlomm T, Isbarn H, Budaus L, Heinzer H, Huland H. Active surveillance for prostate cancer. Urologe A 2008;47(3):261-9.

224. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, Klein EA. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. J Urol 2008;180(1):150-4.

225. 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.

226. Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast T, de Koning HJ, Schröder FH. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. J Urol 2007;177(1):107-12.

227. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. J Urol 2002;167(6):2435-9.

228. Chan TY, Chan DY, Stutzman KL, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? J Urol 2001;166(6):2181-4.

229. Epstein JI, Walsh PC, Akingba G, Carter HB. The significance of prior benign needle biopsies in men subsequently diagnosed with prostate cancer. J Urol 1999;162(5):1649-52.

230. 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.

231. Irwin MB, Trapasso JG. Identification of insignificant prostate cancers: analysis of preoperative parameters. Urology 1994;44(6):862,7; discussion 867-8.

232. 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. J Urol 1997;157(1):244-50.

233. 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. J Urol 1996;156(3):1059-63.

234. 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.

235. 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.

236. 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.

237. 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.

238. 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 2168.

239. 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.

240. 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.

241. 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.

242. 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. J Urol 2002;168(2):519-24.

243. 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; discussion 109-10.

244. 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 Clin Pract 2000;89(3):259-64.

245. 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. J Urol 1995;153(5):1543-8.

246. 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.

247. 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.

248. 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.

249. 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. J Urol 1998;159(4):1265-9.

250. 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.

251. Rubin MA. Targeted therapy of cancer: new roles for pathologists--prostate cancer. Mod Pathol 2008;21 Suppl 2:S44-55.

252. 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.

253. 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. J Urol 2000;164(1):81-8.

254. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. Lancet Oncol 2004;5(2):101-6.

255. 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. J Clin Oncol 2003;21(21):4001-8.

256. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. J Urol 2007;178(3 Pt 2):S14-9.

257. 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(0094-0143; 3):555-65.

258. Alibhai SM, Klotz LH. A systematic review of randomized trials in localized prostate cancer. Can J Urol 2004;11(1):2110-7.

259. Aus G, Robinson D, Rosell J, Sandblom G, Varenhorst E, South-East Region Prostate Cancer Group. 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.

260. Saad F, Finelli A, Dranitsaris G, Goldenberg L, Bagnell S, Gleave M, Fleshner N, Canadian surgical wait times (SWAT) initiative. 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.

261. Zietman AL, Thakral H, Wilson L, Schellhammer P. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. J Urol 2001;166(5):1702-6.

262. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R, Gosselaar C, van der Kwast TH, Bangma CH, Schröder 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.

263. 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.

264. Klotz L. Active surveillance versus radical treatment for favorable-risk localized prostate cancer. Curr Treat Options Oncol 2006;7(5):355-62.

265. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med 1994;330(4):242-8.

266. Panagiotou I, Beer TM, Hsieh YC, Mori M, Peters L, Klein T, Garzotto M. Predictors of delayed therapy after expectant management for localized prostate cancer in the era of prostate-specific antigen. Oncology 2004;67(3-4):194-202.

267. Parker C. The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: the case for conservative management. BJU Int. 2005;96(7):952-3.

268. 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.

269. 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.

270. 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. J Urol 2002;167(4):1664-9.

271. 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 Clin Pract 2007;120(1):170-4.

272. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. J Urol 2004;171(4):1520-4.

273. Stephenson AJ, Aprikian AG, Souhami L, Behlouli 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.

274. 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.

275. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 2005;174(3):903-7.

276. Nuttall M, van der Meulen J, 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.

277. Hollenbeck BK, Dunn RL, Miller DC, Daignault S, Taub DA, Wei JT. Volume-based referral for cancer surgery: informing the debate. J Clin Oncol 2007;25(1):91-6.

278. 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.

279. Australian Cancer Network Working Party on Management of Localised Prostate Cancer. Clinical Practice Guidelines: Evidence-based information and recommendations for the management of localised prostate cancer. Canberra: National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2002.

280. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, Holmberg L, Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med 2002;347(11):790-6.

281. 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.

282. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid HP, Wiegel T, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: EAU; 2009.

283. Michl U, Graefen M, Noldus J, Eggert T, Huland H. Functional results of various surgical techniques for radical prostatectomy. Urologe A 2003;42(9):1196-202.

284. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, 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.

285. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004;43(4):316-81.

286. Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, Klein EA, Mohideen N, Hurwitz MD, Fraas BA, Roach M,3rd, 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.

287. 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, RT01 collaborators. 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.

288. 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.

289. 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.

290. Dearnaley D, Hall E, Jackson C, Lawrence D, Huddart R, 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. Br J Cancer 2001;85(Suppl 1):15.

291. 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.

292. 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.

293. 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.

294. 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. J Clin Oncol 2005;23(4):800-7.

295. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, 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.

296. 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.

297. 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.

298. 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;

299. Roach M,3rd, 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.

300. 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. J Urol 2006;176(2):544-7.

301. Dearnaley DP, Sydes MR, Langley RE, Graham JD, Huddart RA, Syndikus I, Matthews JH, Scrase CD, Jose CC, Logue J, Stephens RJ, RT01 Collaborators. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). Radiother Oncol 2007;83(1):31-41.

302. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(4):1019-34.

303. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, 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.

304. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M,3rd, 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.

305. 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.

306. 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.

307. 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.

308. 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.

309. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group, EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol 2000;57(3):315-21.

310. 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.

311. 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.

312. Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M, Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Systematic overview of

the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. CMAJ 2001;164(7):975-81.

313. 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: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung; 2005.

314. 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. Urologe A 2002;41(4):369-73.

315. 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.

316. 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.

317. 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.

318. Quan AL, Ciezki JP, Reddy CA, Angermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, Chehade N, Altman A, de Oreo G, Klein EA. Improved biochemical relapse free serviva for patients with large/wide glands treated with prostate seed implantation for localized adenocarcinoma of prostate. Urology 2006;68(6):1237-41.

319. Kollmeier MA, Stock RG, Cesaretti J, Stone NN. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. J Urol 2005;173(3):808-12.

320. 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.

321. 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.

322. 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.

323. Guedea F, Aguilo F, Polo A, Langley S, Laing R, Henderson A, Aaltomaa S, Kataja V, Palmgren J, Bladou F, Salem N, Gravis G, Losa A, Guazzoni G, Nava L. Early biochemical outcomes following permanent interstitial brachytherapy as monotherapy in 1050 patients with clinical T1-T2 prostate cancer. Radiother Oncol 2006;80(1):57-61.

324. Khaksar SJ, Langley SE, Lovell D, Laing RW. Interstitial low dose rate brachytherapy for prostate cancer--a focus on intermediate- and high-risk disease. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2006;18(7):513-8.

325. 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.

326. 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.

327. 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.

328. 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.

329. 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.

330. 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.

331. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J, Kimming B. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? Strahlenther Onkol 2006;182(3):135-41.

332. 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.

333. 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.

334. 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.

335. 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.

336. 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.

337. 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.

338. 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.

339. 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.

340. Wirth MP, Hermann T, Alken P, Kovacs G, Muller RP, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhauser K. Recommendations for treatment with permanent, interstitial brachytherapy alone in locally limited prostate cancer. Strahlenther Onkol 2002;178(2):115-9.

341. 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.

342. 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.

343. 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.

344. 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.

345. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? J Urol 2002;168(2):514-8.

346. 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.

347. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology 2006;68(1):121-5.

348. 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; discussion 1026-7.

349. 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.

350. 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.

351. 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. J Urol 2005;173(4):1121-5.

352. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol 2004;172(5 Pt 1):1840-4.

353. 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.

354. 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.

355. Maluta S, Dall'Oglio S, Romano M, Marciai N, Pioli F, Giri MG, Benecchi PL, Comunale L, Porcaro AB. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. Int J Hyperthermia 2007;23(5):451-6.

356. 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.

357. 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.

358. 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.

359. Chaussy C, Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: results after 3 years. Mol.Urol. 2000;4(3):179-82.

360. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. Eur Urol 2006;50(5):927-34.

361. 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.

362. 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.

363. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. Cancer 2007;109(7):1273-8.

364. 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.

365. 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.

366. 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):121-9.

367. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schröder 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.

368. 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(1008-682; 5):555-61.

369. 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.

370. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. Eur Urol 2000;38(4):372-9.

371. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, 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.

372. 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.

373. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. Cancer 2006;106(12):2603-9.

374. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. Eur Urol 2008;53(2):253-9.

375. 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, Japanese Study Group for Locally Advanced Prostate Cancer. 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.

376. 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, EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009;360(24):2516-27.

377. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fossa SD, for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7, the Swedish Association for Urological Oncology 3. 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.

378. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, Duchesne G, Kovacev O, D'Este C, Trans-Tasman Radiation Oncology Group. 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.

379. 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.

380. 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. J Urol 2004;171(3):1137-40.

381. 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.

382. 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.

383. Tyrrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P, Armstrong J, Morris C, 'Casodex' Early Prostate Cancer Trialists Group. 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.

384. See WA, Tyrrell CJ, CASODEX Early Prostate Cancer Trialists' Group. 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.

385. 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.

386. 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.

387. 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.

388. 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.

389. 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.

390. 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.

391. 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.

392. 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.

393. 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.

394. Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, Sause WT, Perez CA, Zinninger 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.

395. 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.

396. 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.

397. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M,3rd. 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.

398. 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.

399. Cheung R, Tucker SL, Dong L, Kuban D. Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56(5):1234-40.

400. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, Gadd J, Warrington A, Bidmead M, Horwich A. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. Br J Cancer 2005;92(3):488-98.

401. Fiveash JB, Hanks G, Roach M, Wang S, Vigneault E, McLaughlin PW, Sandler HM. 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(2):335-42.

402. Karlsdottir A, Paul Muren L, Wentzel-Larsen T, Johannessen DC, Bakke A, Ogreid P, Johan Halvorsen O, Dahl O. Radiation dose escalation combined with hormone therapy improves outcome in localised prostate cancer. Acta Oncol 2006;45(4):454-62.

403. Kuban D, Pollack A, Huang E, Levy L, Dong L, Starkschall G, Rosen I. Hazards of dose escalation in prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57(5):1260-8.

404. Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(2):507-12.

405. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J Urol 2001;166(3):876-81.

406. 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.

407. 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.

408. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU, Radiation Therapy Oncology Group. 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. J Clin Oncol 2003;21(21):3972-8.

409. Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M,3rd. 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.

410. 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.

411. 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.

412. 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.

413. 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.

414. 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(0284-186; 7):909-17.

415. 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.

416. 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.

417. 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. J Urol 2003;170(5):1798-803.

418. 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.

419. 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? J Urol 2003;169(3):849-54.

420. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. J.Urol. 1988;140(2):306-10.

421. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol 2002;167(4):1681-6.

422. 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.

423. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. Nat.Clin.Pract.Urol. 2005;2(7):336-42.

424. Rebillard X, Soulie M, Chartier-Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, Coulange C, Association Francaise d'Urologie. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. BJU Int 2008;101(10):1205-13.

425. 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;

426. Shelley M, Wilt T, Coles B, Mason M. Cyrotherapy for localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD005010.

427. 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.

428. 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.

429. 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.

430. 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.

431. 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.

432. 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.

433. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED, outhwest Oncology Group 8794. 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; discussion 2458.

434. 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.

435. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M, European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2005;366(9485):572-8.

436. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Bosset JF, Kurth KH, Schröder FH, Collette L, EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol 2007;25(27):4178-86.

437. 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.

438. 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.

439. Collette L, van Poppel H, Bolla M, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, Pierart M, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiotherapy and Genito-urinary Groups. 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.

440. 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. J Urol 2000;163(4):1178-82.

441. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H, Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. 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.

442. 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.

443. 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.

444. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. Cancer 2006;106(12):2531-9.

445. Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, De Prijck L, Collette L. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Protocol 30846 after 13 years of follow-up (A randomised controlled trial). Eur Urol 2008;:Epub ahead of print.

446. 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. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;49(4):937-46.

447. Kleeberg UR. Endocrine therapy versus observation after R0 resection in node positive prostate cancer. Strahlenther Onkol 2000;176(6):293-4.

448. 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, Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. 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.

449. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D, Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 2006;7(6):472-9.

450. 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.

451. 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.

452. deVere White RD, Babaian RK, Krikorian J, Krane RJ, Olsson CA. Adjunctive therapy for Stage D1 adenocarcinoma of the prostate. Urology 1983;21:270-2.

453. 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.

454. 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;55:261-70.

455. 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. J Urol 2007;178(3 Pt 1):864,70; discussion 870-1.

456. 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. J Clin Oncol 2008;26(15):2497-504.

457. 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;:Epub ahead of print.

458. Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, Chin J, Chatterjee S, Canadian Uro-Oncology Group. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. J Urol 2003;170(3):791-4.

459. 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.

460. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt T, Mason M. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD006018.

461. 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.

462. 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.

463. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. BJU Int 2006;97(2):247-54.

464. 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.

465. 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. J Clin Oncol 2008;26(18):2979-83.

466. Noldus J. Die Nerverhaltende radikale retropubische Prostatektomie. Forum DKI 2002;(Sonderheft 1):49.

467. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajsman Z, McLeod D, Wood DP,Jr, Puras-Baez A, Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. J Urol 2002;167(1):112-6.

468. 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, PROSIT Study Group. 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.

469. 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.

470. Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, Warner J, Saad F, Klotz LH, Jewett M, Kassabian V, Chetner M, Dupont C, Van Rensselaer S, Canadian Uro-Oncology Group. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal

therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. J Urol 2001;166(2):500-7.

471. Crook J, Ludgate C, Malone S, Lim J, Perry G, Eapen L, Bowen J, Robertson S, Lockwood G. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(1):15-23.

472. Bolla M, Artignan X, Fourneret P, Brochon D, Ringeisen F, Descotes JL. Neoadjuvant hormonal treatment combined with external irradiation in the management of prostate cancer. Bull Cancer 2006;93(11):1101-5.

473. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Kylmala T, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Armstrong J, Scandinavian Prostate Cancer G. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. Scand J Urol Nephrol 2006;40(6):441-52.

474. 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.

475. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. J Urol 2000;163(6):1743-6.

476. 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.

477. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, 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.

478. 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.

479. 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.

480. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knonagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, EORTC Genitourinary Group. 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.

481. 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. 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.

482. Prostate Cancer Trialists' Collaboration Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000;355(9214):1491-8.

483. 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.

484. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr. 1988;(7)(7):165-70.

485. 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? J Urol 2001;165(4):1146-51.

486. 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.

487. 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.

488. Roach M,3rd, 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.

489. 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. J Urol 1993;149(5):1024-8.

490. Fowler JE,Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol 1995;153(3 Pt 2):1011-4.

491. 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.

492. 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. J Urol 2005;173(3):797-802.

493. 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.

494. 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.

495. 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.

496. Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdolell M. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(2):355-67.

497. Scardino PT. The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. Semin.Urol. 1983;1(4):243-52.

498. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, da Pozzo L, 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.

499. 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.

500. 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.

501. 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.

502. 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.

503. 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.

504. 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.

505. 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.

506. 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.

507. 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.

508. 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 2009;:Epub ahead of print.

509. 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.

510. Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Vavassori A, Fodor C, Santoro L, Minissale A, Cambria R, Cattani F, Garibaldi C, Serafini F, Matei VD, de Cobelli O, 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.

511. 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.

512. 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 2008;:Epub ahead of print.

513. 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.

514. Heidenreich A, Semrau R, Thuer D, Pfister D. Die radikale Salvageprostatektomie: Therapie der lokalen Prostatakarzinomrezidivs nach Strahlentherapie. Urologe A 2008;47(11):1441-6.

515. Goluboff ET, Prager D, Rukstalis D, Giantonio B, Madorsky M, Barken I, Weinstein IB, Partin AW, Olsson CA, UCLA Oncology Research Network. Safety and efficacy of exisulind for treatment of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol 2001;166(3):882-6.

516. 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.

517. 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.

518. Miller K, Borgermann C, Thuroff J, Albers P, Wirth M. Therapeutic options for hormone-refractory prostate cancer. Urologe A 2006;45(5):580, 582-5.

519. 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.

520. 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.

521. 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.

522. 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.

523. 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.

524. de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, Bouffioux 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.

525. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, Nesrallah L, Srougi M. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparation between continous and intermittent hormonal treatment. Braz J Urol 2000;26:276-82.

526. European Association of Urology (EAU). Clinical study hoe 766U/3008 (TULP). Intermittent androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Arnhem: EAU; 2002.

527. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, Aaronson N, de Prijck L, 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. J Clin Oncol 2001;19(1):62-71.

528. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. J Urol 1993;149(3):607-9.

529. 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.

530. 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. J Urol 1995;153(6):1946-7.

531. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. J Clin Oncol 1997;15(1):382-8.

532. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. Urology 1994;43(3):408-10.

533. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11(11):2167-72.

534. Fowler JE,Jr, Whitmore WF,Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. J Urol 1981;126(3):372-5.

535. 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. J Clin Oncol 1994;12(9):1868-75.

536. 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.

537. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. J Urol 2006;175(1):27-34.

538. 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. Interdisciplinary recommendations concerning the therapy for hormone-refractory prostatic carcinoma. Aktuelle Urol 2006;37(3):201-4.

539. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1502-12.

540. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008;26(2):242-5.

541. 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(1):112.

542. 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.

543. Smith DC. Secondary hormonal therapy. Semin Urol Oncol 1997;15(1):3-12.

544. 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.

545. 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.

546. 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.

547. 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.

548. 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.

549. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;18(4):CD006250.

550. 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.

551. 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.

552. 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.

553. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M, Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. 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.

554. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M,3rd, 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.

555. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, Hoskin PJ, Ball DL, Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05. 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.

556. 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.

557. 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.

558. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, Kotler JA, Freeman LM, Olivier P, Quadramet 424Sm10/11 Study Group. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. Urology 2004;63(5):940-5.

559. 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.

560. 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.

561. Michigan S, Catalona WJ. Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: response to endocrine and radiation therapy. J Urol 1977;118(5):733-8.

562. Feng MI, Bellman GC, Shapiro CE. Management of ureteral obstruction secondary to pelvic malignancies. J Endourol 1999;13(7):521-4.

563. 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.

564. Ganatra AM, Loughlin KR. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents. J Urol 2005;174(6):2125-8.

565. Docimo SG, Dewolf WC. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at 2 institutions. J Urol 1989;142(2 Pt 1):277-9.

566. 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.

567. Dowling RA, Carrasco CH, Babaian RJ. Percutaneous urinary diversion in patients with hormone-refractory prostate cancer. Urology 1991;37(2):89-91.

568. 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.

569. Oefelein MG. Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer. Urology 2004;63(6):1117-21.

570. 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.

571. 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. J Urol 2004;172(2):592-5.

572. Anast JW, Andriole GL, Grubb RL,2nd. Managing the local complications of locally advanced prostate cancer. Curr Urol Rep 2007;8(3):211-6.

573. Chiou RK, Chang WY, Horan JJ. Ureteral obstruction associated with prostate cancer: the outcome after percutaneous nephrostomy. J Urol 1990;143(5):957-9.

574. 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.

575. 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. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rˆntgengesellschaft ...[et al]. 2003;179(7):464-70.

576. 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):923-9.

577. 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.

578. 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.

579. Sherman DM, Mangini L, Poirier P, Kadish SP. Double-blind comparison of loperamide and placebo in the treatment of radiation-induced diarrhea. Adv Ther 1989;6:103-11.

580. 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.

581. 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.

582. 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.

583. Spetz AC, Zetterlund EL, Varenhorst E, Hammar M. Incidence and management of hot flashes in prostate cancer. J Support Oncol 2003;1(4):263-72.

584. Cervenakov I, Kopecny M, Jancar M, Chovan D, Mal'a M. 'Hot flush', an unpleasant symptom accompanying antiandrogen therapy of prostatic cancer and its treatment by cyproterone acetate. Int Urol Nephrol 2000;32(1):77-9.

585. 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.

586. 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.

587. 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.

588. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE,Jr, Cross JT,Jr, Owens DK, Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians, 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.

589. Weissbach L. Diagnostic work-up of bone metastases of genitourinary tumors and their treatment with bisphosphonates. Interdisciplinary consensus conference, Frankfurt, 2006. Urologe A 2006;45(12):1527-31.

590. 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.

591. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2009;181(5):1998-2008.

592. Beer TM, Myrthue A. Calcitriol in the treatment of prostate cancer. Anticancer Res 2006;26(4A):2647-51.

593. Johansson JE, Wersall P, Brandberg Y, Andersson SO, Nordstrom L, EPO-Study Group. 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.

594. 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.

595. 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.

596. 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, Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG). 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.

597. Widmark A. New principles in the treatment of prostate cancer-the oncologist's view. Scand J Urol Nephrol Suppl 2003;(212):23-7.

598. Tyrrell C. Immediate Treatment with Bicalutamide, 150 mg/d, Following Radiotherapy in Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. Rev.Urol. 2004;6 Suppl 2:S29-36.

599. Perdona S, Autorino R, de Placido S, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, Pingitore D, Gallo L, de Sio M, Bianco AR, Di Lorenzo G. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2005;6(5):295-300.

600. Dachverband Osteologie. Evidenz-basierte Konsensus-Leitlinien zur Osteoporose. 2006 [cited: 2009 Juli 03]. Available from: http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/evidenz-basierte-konsensus-leitlinien-zur-osteoporose

601. National Comprehensive Cancer Network. Palliative Care. V.1.2009. 2009 [cited: 2009 Juni 23]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/palliative.pdf

602. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J, Antiemetic Subcommitte of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol 2006;17(1):20-8.

603. American Society of Clinical Oncology, 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. J Clin Oncol 2006;24(18):2932-47.

604. 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.

605. 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.

606. European Society for Medical Oncology. ESMO Clinical Recommendations. 2009 [cited: 2009 Juli 03]. Available from: http://www.esmo.org/research/esmo-clinical-recommendations.html

607. 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, Rebulla P, Troner MB, Wagnon AH, American Society of Clinical Oncology. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19(5):1519-38.

608. 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.

609. 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, American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology. 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.

610. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. Ann Oncol 2008;19 Suppl 2:ii122-5.

611. Gilbar PJ, Ahin A, Peereboom VM. Nail Toxicity Induced by Cancer Chemotherapy. J Oncol Pharm Pract 2009;

612. 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.

613. 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.

614. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Tumorschmerzen. Berlin: AkdÄ; 2007 [cited: 2009 Juli 01]. Available from: http://www.akdae.de/35/10/66-Tumorschmerzen-2007-3Auflage.pdf

615. Leitliniengruppe Hessen. Palliativversorgung. Hausärztliche Leitlinie. Köln: Leitliniengruppe Hessen; 2009 [cited: 2009 Juli 01]. Available from: http://www.s3-leitlinie-prostatakarzinom.de/azqpdf/17878.pdf

616. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt; 2008.

617. 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.

618. 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.

619. 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.

620. 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.

621. Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, 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.

622. Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, Stubinger JH, Portillo FJ, Junemann KP. Erektionsstatus nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie. Nächtliche Früherektion als Parameter der postoperativen organisch-erektilen Integrität. Urologe A 2005;44(5):521-6.

623. 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.

624. 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. Urologe A 2005;44(1):51-6.

625. Dombo O, Otto U. Rehabilitation. Allgemeine Grundlagen. In: Rübben H, editor. Uroonkologie. Berlin: Springer; 2007. p. 203-18.

626. Dombo O, Otto U. Stress-Inkontinenz beim Mann: Anatomische und funktionelle Besonderheiten. J Urol Gynaecol 2004;1:7-12.

627. Dorschner W, Stolzenburg JU, Neuhaus J. Anatomische Grundlagen der Harninkontinenz. Urologe A 2001;40(3):223-33.

628. Otto U, Grosemans P, Hoffmann W, Dombo O. Rehabilitation in der urologischen Onkologie. Urologe B 1998;38(Suppl 1):35-40.

629. Dombo O. Rehabilitation der postoperativen Stressinkontinenz beim Mann nach radikaler Prostatovesikulektomie und Zystoprostatektomie. Dissertation. Hamburg: Univ. Hamburg; 1998.

630. Hoffmann W, Liedtke S, Otto U. Das videoendoskopische Biofeedback-Sphinktertraining zur Therapie der postoperativen Harninkontinenz nach radikalchirurgischen Operationen. Extracta Urol 2002;3:32-3.

631. Hoffmann W, Liedke S, Dombo O, Otto U. Die Elektrostimulation in der Therapie der postoperativen Harninkontinenz. Therapeutischer Nutzen unter Berücksichtigung der Lebensqualität. Urologe A 2005;44(1):33-40.

632. Davidson BJ, Alan I, So S, Goldenberg L. Quality of Life, sexual function und decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostata cancer. BJU Int 2007;100:780-5.

633. 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. Urologe A 2006;45(3):336, 338-42.

634. Walsh PC. Preservation of sexual function in the surgical treatment of prostatic cancer--an anatomic surgical approach. Important Adv Oncol 1988;:161-70.

635. 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.

636. 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.

637. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF. Contemporary results of anatomic radical prostatectomy. CA Cancer J Clin 1999;49(5):282-96.

638. Michel MS, Trojan L, Knoll T, Bross S, Alken P. Established and new urological therapeutic options in the management of prostate carcinoma. Radiologe 2003;43(6):441-7.

639. Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, Seif C, Braun PM, Junemann KP. Nocturnal tumescence: a parameter for postoperative erectile integrity after nerve sparing radical prostatectomy. J Urol 2006;175(6):2214-7.

640. Sommer F, Klotz T, Schmitz-Drager BJ. Lifestyle issues and genitourinary tumours. World J Urol 2004;21(6):402-13.

641. Zellner M, Riedel R. Rehabilitation der Erektionsfunktion nach radikaler Prostatektomie. Uro news 2008;(10):28-34.

642. Schwarz R. Psychosoziale Onkologie: Position, Prinzipien und Perspektiven. Forum DKG 2000;15:22-4.

643. 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.

644. Cella D. Quality of life. In: Holland JC, editor. Psycho-Oncology. Oxford: Oxford University Pr.; 1998. p. 1135-46.

645. Faller H. Krebs. In: Jerusalem M, Weber H, editors. Psychologische Gesundheitsförderung, Diagnostik und Prävention. Göttingen: Hogrefe; 2003. p. 655-75.

646. Koch U, Weis J. Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung. Stuttgart: Schattauer; 1998.

647. Mehnert A, Lehmanns C, Koch U. Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie. Onkologe 2006;12(1):18-26.

648. Zettl S. Psychoonkologische Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom: Was kann der Urologe leisten? J Urol Urogyn 2003;10:12-5.

649. Herschbach P. Das "Zufriedenheitsparadox" in der Lebensqualitätsforschung - wovon hängt unser Wohlbefinden ab? Psychother Psychosom Med Psychol 2002;52(3-4):141-50.

650. Colleoni M, Mandela M, Perzotti G. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. Lancet 2000;356:326-7.

651. Herschbach P, Heussner P, Sellschopp A, editors. Psycho-Onkologie. Perspektiven heute. München: Dustri; 2006.

652. Stetinga SK, Dunn J, Gardiner R, Heathcote P, Yaxley J. The supportive care needs of men with prostate cancer. Psycho-Oncology 2002;10:66-75.

653. Zettl S, Hartlapp J. Sexualstörungen durch Krankheit und Therapie. Berlin: Springer; 1997.

654. 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. J Clin Oncol 2007;25(19):2702-8.

655. Watzke B. Psychotherapeutische Versorgung in der Onkologie. PsychotherapeutenJ 2008;4(328):336.

656. Warren KS, McFarlane JP. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer? J Urol 2007;178(1):115-9.

657. 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.

658. 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.

659. Scher B, Seitz M. PET/CT imaging of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35(1):5-8.

660. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. Cancer 2007;109(3):536-41.

661. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. J Urol 2005;173(2):533-6.

662. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. J Urol 2004;172(3):920-2.

663. 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.

664. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2006;24(27):4448-56.

665. 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. J Clin Oncol 2007;25(17):2420-5.

666. Pinthus JH, Trachtenberg J, Klotz L. Cardiovascular effects of androgen depletion and replacement therapy. Urology 2006;67(6):1126-32.

667. 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.

668. 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.

669. Carlson LE, Ottenbreit N, St Pierre M, Bultz BD. Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. Cancer Nurs 2001;24(3):231-9.

670. Lavery JF, Clarke VA. Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment. Health Med 1999;4:289-302.

671. 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.

672. 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.

673. 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.

674. 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.

675. 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.

676. 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.

677. 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.

678. 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.

679. 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.

680. 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.

681. 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.

682. 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.

683. Koller M, Neugebauer EAM, Augustin M, Büssing A, Farin E, Klinkhammer-Schalke M, Lorenz W, Münch K, Petersen C, Steinbüchel N:,B. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung - konzeptionelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen (Memorandum III: Methoden der Versorgungsforschung). Gesundheitswesen 2009;:in Druck.

684. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. J R Soc Med 2002;95(10):481-8.

685. 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? J Clin Oncol 2003;21(18):3502-11.

686. Aaronson NK. Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. Cancer 1991;67(3 Suppl):844-50.

687. 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.

688. 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.

689. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe; 1998.

690. Siegrist J, Broer M, Junge A. PLC - Profil der Lebensqualität chronisch Kranker. Göttingen: Beltz; 1996.

691. Koller M, Aaronson NK, Blazeby J, Bottomley A, Dewolf L, Fayers P, Johnson C, Ramage J, Scott N, West K, EORTC Quality of Life Group. 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.

692. Dewolf L, Koller M, Velikova G, Johnson C, Scott N, Bottomley A. EORTC Quality of Life Group translation procedure. 3rd ed. Brussels: EORTC; 2009.

693. 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.

694. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2001;95:4-84.

695. U.S. Department of Health & Human Services, National Institutes of Health. NH Consensus Development Program. 2009 [cited: 2009 Juli 03]. Available from: http://consensus.nih.gov/

696. Astorg P. Dietary N-6 and N-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: a review of epidemiological and experimental evidence. Cancer Causes Control 2004;15(4):367-86.

697. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. J Nutr 2004;134(4):919-22.

698. Dagnelie PC, Schuurman AG, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. BJU Int 2004;93(8):1139-50.

699. Dennis LK. Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. Prostate 2000;42(1):56-66.

700. Dennis LK, Snetselaar LG, Smith BJ, Stewart RE, Robbins ME. Problems with the assessment of dietary fat in prostate cancer studies. Am J Epidemiol 2004;160(5):436-44.

701. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97(23):1768-77.

702. Mahmud S, Franco E, Aprikian A. Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2004;90(1):93-9.

703. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. Int J Clin Pract 2005;117(4):667-9.

704. El-Sakka AI, Hassoba HM, Elbakry AM, Hassan HA. Prostatic specific antigen in patients with hypogonadism: effect of testosterone replacement. J Sex Med 2005;2(2):235-40.

705. Guay AT, Perez JB, Fitaihi WA, Vereb M. Testosterone treatment in hypogonadal men: prostate-specific antigen level and risk of prostate cancer. Endocr Pract 2000;6(2):132-8.

706. Morgentaler A, Bruning CO,3rd, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. JAMA 1996;276(23):1904-6.

707. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. Urology 2006;68(6):1263-7.

708. Rhoden EL, Morgentaler A. Influence of demographic factors and biochemical characteristics on the prostate-specific antigen (PSA) response to testosterone replacement therapy. Int J Impot Res 2006;18(2):201-5.

709. Arver S, Dobs AS, Meikle AW, Caramelli KE, Rajaram L, Sanders SW, Mazer NA. Long-term efficacy and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men. Clin Endocrinol (Oxf) 1997;47(6):727-37.

710. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;50(5):629-35.

711. Schubert M, Minnemann T, Hubler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, Ernst M, Mellinger U, Krone W, Jockenhovel F. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(11):5429-34.

712. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Rader D, Usher D, Loh L, Hannoush P, Dlewati A, Holmes JH, Santanna J, Strom BL. Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. Am.J.Med. 2001;111(4):255-60.

713. National Cancer Institute. Prostate Cancer Prevention (PDQ) Summary. 2007 [cited: 2009 Juli 06]. Available from: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/prostate/healthprofessional/allpages#Section_1

714. Brinkman M, Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Zeegers MP. Are men with low selenium levels at increased risk of prostate cancer? Eur J Cancer 2006;42(15):2463-71.

715. Etminan M, FitzGerald JM, Gleave M, Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control 2005;16(9):1125-31.

716. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D, Breed S, Somerville M, Rittmaster R, REDUCE Study Group. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. J Urol 2004;172(4 Pt 1):1314-7.

717. Andriole GL, Roehrborn C, Schulman C, Slawin KM, Somerville M, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2004;64(3):537-43.

718. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst 1993;85(18):1483-92.

719. Clark LC, Combs GF,Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, Davis LS, Glover RA, Graham GF, Gross EG, Krongrad A, Lesher JL,Jr, Park HK, Sanders BB,Jr, Smith CL, Taylor JR. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. JAMA 1996;276(24):1957-63.

720. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, Marshall JR, Clark LC. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. BJU Int 2003;91(7):608-12.

721. Ghadirian P, Maisonneuve P, Perret C, Kennedy G, Boyle P, Krewski D, Lacroix A. A case-control study of toenail selenium and cancer of the breast, colon, and prostate. Cancer Detect Prev 2000;24(4):305-13.

722. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, Morris JS, Comstock GW. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92(24):2018-23.

723. Li H, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Morris JS, Willett WC, Gaziano JM, Ma J. A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 2004;96(9):696-703.

724. Lipsky K, Zigeuner R, Zischka M, Schips L, Pummer K, Rehak P, Hubmer G. Selenium levels of patients with newly diagnosed prostate cancer compared with control group. Urology 2004;63(5):912-6.

725. Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegle P, Bertrais S, Estaquio C, Hercberg S. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. Int J Cancer 2005;116(2):182-6.

726. Vogt TM, Ziegler RG, Graubard BI, Swanson CA, Greenberg RS, Schoenberg JB, Swanson GM, Hayes RB, Mayne ST. Serum selenium and risk of prostate cancer in U.S. blacks and whites. Int J Clin Pract 2003;103(5):664-70.

727. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, Giovannucci E. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90(16):1219-24.

728. Coulter ID, Hardy ML, Morton SC, Hilton LG, Tu W, Valentine D, Shekelle PG. Antioxidants vitamin C and vitamin e for the prevention and treatment of cancer. J Gen Intern Med 2006;21(7):735-44.

729. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Maenpaa H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. J Natl Cancer Inst 1998;90(6):440-6.

730. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, Albanes D, Andriole GL, Urban DA, Peters U. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst 2006;98(4):245-54.

731. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 1994;330(15):1029-35.

732. Peters U, Littman AJ, Kristal AR, Patterson RE, Potter JD, White E. Vitamin E and selenium supplementation and risk of prostate cancer in the Vitamins and lifestyle (VITAL) study cohort. Cancer Causes Control 2008;19(1):75-87.

733. Price D, Stein B, Sieber P, Tutrone R, Bailen J, Goluboff E, Burzon D, Bostwick D, Steiner M. Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase IIB clinical trial. J Urol 2006;176(3):965-71.

734. Schuurman AG, Goldbohm RA, Brants HA, van den Brandt PA. A prospective cohort study on intake of retinol, vitamins C and E, and carotenoids and prostate cancer risk (Netherlands). Cancer Causes Control 2002;13(6):573-82.

735. Weinstein SJ, Wright ME, Pietinen P, King I, Tan C, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Serum alpha-tocopherol and gamma-tocopherol in relation to prostate cancer risk in a prospective study. J Natl Cancer Inst 2005;97(5):396-9.

736. Weinstein SJ, Wright ME, Lawson KA, Snyder K, Mannisto S, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Serum and dietary vitamin E in relation to prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(6):1253-9.

737. Wright ME, Weinstein SJ, Lawson KA, Albanes D, Subar AF, Dixon LB, Mouw T, Schatzkin A, Leitzmann MF. Supplemental and dietary vitamin E intakes and risk of

prostate cancer in a large prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(6):1128-35.

738. Morantz C, American Cancer Society. ACS guidelines for early detection of cancer. Am Fam Physician 2004;69(8):2013.

739. Aus G, Damber JE, Khatami A, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. Arch Intern Med 2005;165(16):1857-61.

740. Berger AP, Deibl M, Steiner H, Bektic J, Pelzer A, Spranger R, Klocker H, Bartsch G, Horninger W. Longitudinal PSA changes in men with and without prostate cancer: assessment of prostate cancer risk. Prostate 2005;64(3):240-5.

741. Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H, Steiner H, Fritsche G, Bartsch G, Horninger W. Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. Urology 2007;69(1):134-8.

742. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. J Natl Cancer Inst 2006;98(21):1521-7.

743. Ciatto S, Bonardi R, Lombardi C, Cappelli G, Castagnoli A, D'Agata A, Zappa M, Gervasi G. Predicting prostate biopsy outcome by findings at digital rectal examination, transrectal ultrasonography, PSA, PSA density and free-to-total PSA ratio in a population-based screening setting. Int J Biol Markers 2001;16(3):179-82.

744. Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology 2001;58(3):411-6.

745. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, van der Kwast TH, Schröder FH. Screening for prostate cancer at low PSA range: the impact of digital rectal examination on tumor incidence and tumor characteristics. Prostate 2007;67(2):154-61.

746. Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. J Urol 2007;177(3):899-902.

747. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA 1993;270(7):860-4.

748. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. N Engl J Med 2003;349(4):335-42.

749. Roobol MJ, Grenabo A, Schröder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. J Natl Cancer Inst 2007;99(17):1296-303.

750. Roobol MJ, Zappa M, Maattanen L, Ciatto S. The value of different screening tests in predicting prostate biopsy outcome in screening for prostate cancer data from a multicenter study (ERSPC). Prostate 2007;67(4):439-46.

751. Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeney LA, Witjes JA, Frauscher F, Barentsz JO. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. Eur Radiol 2006;16(4):927-38.

752. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, Dearnaley DP, Schulman CC, North SA, Sleep DJ, Isaacson JD, Nelson JB, Atrasentan Phase III Study Group Institutions. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Cancer 2007;110(9):1959-66.

753. Fossa SD. A randomized phase II trial comparing weekly taxotere plus prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer. Front Radiat Ther Oncol 2008;41:108-16.

754. Oudard S, Banu E, Beuzeboc P, Voog E, Dourthe LM, Hardy-Bessard AC, Linassier C, Scotte F, Banu A, Coscas Y, Guinet F, Poupon MF, Andrieu JM. Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23(15):3343-51.

755. Small EJ, Meyer M, Marshall ME, Reyno LM, Meyers FJ, Natale RB, Lenehan PF, Chen L, Slichenmyer WJ, Eisenberger M. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. J Clin Oncol 2000;18(7):1440-50.

756. 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.

757. The Clinical Guidelines Committee, Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI). Prostate Cancer Management. Dublin: RCSI; 2002.

758. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ, Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2002;347(11):781-9.

759. Ali K, Gunnar A, Jan-Erik D, Hans L, Par L, Jonas H. 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 Clin Pract 2007;120(1):170-4.

760. Barnholtz-Sloan JS, Severson RK, Vaishampayan U, Hussain M. Survival analysis of distant prostate cancer by decade (1973-1997) in the Detroit Metropolitan Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program registry: has outcome improved? (United States). Cancer Causes Control 2003;14(7):681-5.

761. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. J Urol 2004;172(5 Pt 2):S48,50; discussion S50-1.

762. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Wolters T, Gosselaar C, van Leenders GJ, Schröder FH. Active Surveillance for Prostate Cancers Detected in Three Subsequent Rounds of a Screening Trial: Characteristics, PSA Doubling Times, and Outcome. Eur Urol 2007;51(5):1244-51.

763. Ferrari AC, Stone NN, Kurek R, Mulligan E, McGregor R, Stock R, Unger P, Tunn U, Kaisary A, Droller M, Hall S, Renneberg H, Livak KJ, Gallagher RE, Mandeli J. Molecular load of pathologically occult metastases in pelvic lymph nodes is an independent prognostic marker of biochemical failure after localized prostate cancer treatment. J Clin Oncol 2006;24(19):3081-8.

764. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med 2002;346(15):1138-44.

765. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. J Clin Oncol 2003;21(3):401-5.

766. Brundage M, Lukka H, Crook J, Warde P, Bauman G, Catton C, Markman BR, Charette M, Members of the Genitourinary Disease Site Group. The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 prostate cancer. Hamilton: Cancer Care Ontario (CCO); 2002.

767. Tai KH, Duchesne G, Turner S, Kneebone A, See A, Gogna K, Berry M. Three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of prostate cancer in Australia and New Zealand: Report on a survey of radiotherapy centres and the proceedings of a consensus workshop. Australas Radiol 2004;48(4):502-8.

768. van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Huizenga H, van Lin EN, Schimmel EC, Leer JW, van Daal WA. Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(2):534-43.

769. Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, Kelly V, Alasti H, Bristow R, Catton P, Crook J, Gospodarowicz MK, McLean M, Milosevic M, Warde P. A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. Radiother Oncol 2004;70(1):37-44.

770. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, 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.

771. 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.

772. Andrews SF, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Eisenberg DF, Hanlon AL, Uzzo RG, Pollack A. Does a delay in external beam radiation therapy after tissue diagnosis affect outcome for men with prostate carcinoma? Cancer 2005;104(2):299-304.

773. Beard CJ, Chen MH, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Hurwitz M, D'Amico AV. Perineural invasion is associated with increased relapse after external beam radiotherapy for men with low-risk prostate cancer and may be a marker for occult, high-grade cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58(1):19-24.

774. Cheung R, Tucker SL, Lee AK, de Crevoisier R, Dong L, Kamat A, Pisters L, Kuban D. Dose-response characteristics of low- and intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(4):993-1002.

775. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2003;21(11):2163-72.

776. Eggener SE, Roehl KA, Smith ND, Antenor JA, Han M, Catalona WJ. Contemporary survival results and the role of radiation therapy in patients with node negative seminal vesicle invasion following radical prostatectomy. J Urol 2005;173(4):1150-5.

777. Goldner G, Zimmermann F, Feldmann H, Glocker S, Wachter-Gerstner N, Geinitz H, Becker G, Potzi R, Wambersie A, Bamberg M, Molls M, Wachter S, Potter R. 3-D

conformal radiotherapy of localized prostate cancer: A subgroup analysis of rectoscopic findings prior to radiotherapy and acute/late rectal side effects. Radiother Oncol 2006;78(1):36-40.

778. Jani AB, Gratzle J. Analysis of impact of age and race on biochemical control after radiotherapy in different prostate cancer settings. Urology 2005;66(1):124-9.

779. Jani AB, Parikh SD, Vijayakumar S, Gratzle J. Analysis of influence of age on acute and chronic radiotherapy toxicity in treatment of prostate cancer. Urology 2005;65(6):1157-62.

780. Jani AB, Gratzle J. Late radiotherapy toxicity after prostate cancer treatment: Influence of hormonal therapy. Urology 2005;66(3):566-70.

781. Jani AB, Gratzle J, Muresan E, Farrey K, Martel MK. Analysis of acute toxicity with use of transabdominal ultrasonography for prostate positioning during intensity-modulated radiotherapy. Urology 2005;65(3):504-8.

782. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 gy at 2.5 gy per fraction) for localized prostate cancer: cleveland clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(5):1424-30.

783. Nguyen PL, Whittington R, Koo S, Schultz D, Cote KB, Loffredo M, McMahon E, Renshaw AA, Tomaszewski JE, D'Amico AV. The impact of a delay in initiating radiation therapy on prostate-specific antigen outcome for patients with clinically localized prostate carcinoma. Cancer 2005;103(10):2053-9.

784. Potters L, Fearn P, Kattan MW. External radiotherapy and permanent prostate brachytherapy in patients with localized prostate cancer. Brachytherapy 2002;1(1):36-41.

785. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. Radiother Oncol 2004;71(1):29-33.

786. Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Halyard MY. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(4):1053-8.

787. Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Graefen M, Benard F, McCormack M, Valiquette L, Karakiewicz PI. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2007;25(24):3576-81.

788. Zietman AL, Chung CS, Coen JJ, Shipley WU. 10-Year Outcome for Men with Localized Prostate Cancer Treated with External Radiation Therapy: Results of a Cohort Study. J Urol 2004;171(1):210-4.

789. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P, GEC ESTRO PROBATE Group. 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.

790. Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(3):614-23.

791. Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN. Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(3):810-6.

792. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, Mitchell C, Gustafson GS, Stromberg JS, Chen PY, Martinez AA. Pathologic evidence of dose-response and dose-volume relationships for prostate cancer treated with combined external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54(1):107-18.

793. Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS, Edmundson GK, Gustafson GS, Brabbins DS, Chen PY, Vicini FA. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2000;18(15):2869-80.

794. Stock RG, Stone NN, Ianuzzi C, Unger P. Seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection: implications for patient selection in the radiotherapeutic management of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33(4):815-21.

795. Touijer K, Guillonneau B. Laparoscopic radical prostatectomy: a critical analysis of surgical quality. Eur Urol 2006;49(4):625-32.

796. Berglund RK, Sadetsky N, DuChane J, Carroll PR, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE. J Urol 2007;177(2):526-30.

797. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology 2007;69(1):147-51.

798. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER, Wells N, Smith JA. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 2003;169(1):145-8.

799. Fergany A, Kupelian PA, Levin HS, Zippe CD, Reddy C, Klein EA. No difference in biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients. Urology 2000;56(1):92-5.

800. Masterson TA, Bianco FJ,Jr, Vickers AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, Eastham JA, Scardino PT. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. J Urol 2006;175(4):1320-5.

801. Pagliarulo V, Hawes D, Brands FH, Groshen S, Cai J, Stein JP, Lieskovsky G, Skinner DG, Cote RJ. Detection of occult lymph node metastases in locally advanced node-negative prostate cancer. J Clin Oncol 2006;24(18):2735-42.

802. Deger S, Taymoorian K, Boehmer D, Schink T, Roigas J, Wille AH, Budach V, Wernecke KD, Loening SA. Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: an intermediate analysis of a phase II trial. Eur Urol 2004;45(5):574,9; discussion 580.

803. Van Vulpen M, de Leeuw AA, Raaymakers BW, Van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ, Battermann JJ. Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results. BJU Int 2004;93(1):36-41.

804. 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.

805. 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.

806. 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.

807. 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.

808. Carver BS, Bianco FJ,Jr, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. J Urol 2006;176(2):564-8.

809. 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.

810. 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.

811. Isorna Martinez de la Riva,S., Belon Lopez-Tomasety J, Marrero Dominguez R, Alvarez Cruz E, Santamaria Blanco P. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up. Arch Esp Urol 2004;57(7):679-92.

812. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, Lowe BA, Haas G, Carroll PR, Osswald MB, DeVere White R, 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.

813. 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.

814. Lawton CA, Bae K, Pilepich M, Hanks G, Shipley W. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of radiation therapy oncology group studies 85-31, 86-10, and 92-02. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(2):437-41.

815. Yoshimura K, Kamoto T, Nakamura E, Segawa T, Kamba T, Takahashi T, Nishiyama H, Ito N, Takayama K, Mizowaki T, Mitsumori M, Hiraoka M, Ogawa O. Health-related quality-of-life after external beam radiation therapy for localized prostate cancer: intensity-modulated radiation therapy versus conformal radiation therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis 2007;10(3):288-92.

816. Yoshioka Y, Konishi K, Oh RJ, Sumida I, Yamazaki H, Nakamura S, Nishimura K, Nonomura N, Okuyama A, Inoue T. High-dose-rate brachytherapy without external beam irradiation for locally advanced prostate cancer. Radiother Oncol 2006;80(1):62-8.

817. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Interventional procedures overview of high-intensity focused ultrasound for prostate cancer. London: NICE; 2004.

818. 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;

819. 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.

820. 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.

821. Misrai V, Roupret M, Chartier-Kastler E, Comperat E, Renard-Penna R, Haertig A, Bitker MO, Richard F, Conort P. Oncologic control provided by HIFU therapy as single treatment in men with clinically localized prostate cancer. World J Urol 2008;26(5):481-5.

822. 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.

823. 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.

824. 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.

825. 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.

826. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cryotherapy as a primary treatment for prostate cancer. 2005 [cited: 2009 Juli 06]. Available from: http://guidance.nice.org.uk/IPG145

827. Ellis DS, Manny TB,Jr, Rewcastle JC. Cryoablation as primary treatment for localized prostate cancer followed by penile rehabilitation. Urology 2007;69(2):306-10.

828. Johnstone PA, Assikis V, Goodman M, Ward KC, Riffenburgh RH, Master V. Lack of survival benefit of post-operative radiation therapy in prostate cancer patients with positive lymph nodes. Prostate Cancer Prostatic Dis 2007;10(2):185-8.

829. Moinpour CM, Darke AK, Donaldson GW, Thompson IM,Jr, Langley C, Ankerst DP, Patrick DL, Ware JE,Jr, Ganz PA, Shumaker SA, Lippman SM, Coltman CA,Jr. Longitudinal analysis of sexual function reported by men in the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 2007;99(13):1025-35.

830. Wiegel T, Bottke D, Willich N, Semjonow A, Siegmann A, Stoeckle M, Ruebe C, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III Results of Adjuvant Radiotherapy Versus “Wait and See” in Patients With pT3 Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy (ARO 96-02/AUO AP 09/95). 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Abstract. J Clin Oncol 2007;25(Suppl.):18S.

831. Dalkin BL, Ahmann FR, Nagle R, Johnson CS. Randomized study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol 1996;155(4):1357-60.

832. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, Lemay M, Tetu B, Fradet Y, Belanger A, Candas B. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. Urology 1997;49(3A Suppl):56-64.

833. Prezioso D, Lotti T, Polito M, Montironi R. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. Urol Int 2004;72(3):189-95.

834. 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.

835. Antonarakis ES, Blackford AL, Garrett-Mayer E, Eisenberger MA. Survival in men with nonmetastatic prostate cancer treated with hormone therapy: a quantitative systematic review. J Clin Oncol 2007;25(31):4998-5008.

836. Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. Health Technol Assess 2003;7(33):iii-157.

837. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, Comeri G, Bertaccini A, Martorana G, Galassi P, Zattoni F, Macchiarella A, Siragusa A, Muscas G, Durand F, Potenzoni D, Manganelli A, Ferraris V, Montefiore F. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23(4):808-15.

838. Bono AV, DiSilverio F, Robustelli della Cuna G, Benvenuti C, Brausi M, Ferrari P, Gibba A, Galli L. Complete androgen blockade versus chemical castration in advanced prostatic cancer: analysis of an Italian multicentre study. Italian Leuprorelin Group. Urol Int 1998;60 Suppl 1:18-24.

839. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. J Urol 2000;164(5):1579-82.

840. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. JAMA 1997;277(6):467-71.

841. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. Br J Urol 1994;74(5):637-41.

842. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2272,6, quiz 2435.

843. Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, Varenhorst E, Lunglmayr G, Boccardo F, Holdaway IM, Haefliger JM, Jordaan JP. A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. The International Prostate Cancer Study Group. J Urol 1991;146(5):1321-6.

844. Ueno S, Namiki M, Fukagai T, Ehara H, Usami M, Akaza H. Efficacy of primary hormonal therapy for patients with localized and locally advanced prostate cancer: a retrospective multicenter study. Int J Urol 2006;13(12):1494-500.

845. Tenenholz TC, Shields C, Ramesh VR, Tercilla O, Hagan MP. Survival benefit for early hormone ablation in biochemically recurrent prostate cancer. Urol Oncol 2007;25(2):101-9.

846. Schröder FH, Roobol MJ, Boeve ER, de Mutsert R, Zuijdgeest-van Leeuwen SD, Kersten I, Wildhagen MF, van Helvoort A. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in men with prostate cancer and rising PSA: effectiveness of a dietary supplement. Eur Urol 2005;48(6):922-31.

847. Carmody J, Olendzki B, Reed G, Andersen V, Rosenzweig P. A dietary intervention for recurrent prostate cancer after definitive primary treatment: results of a randomized pilot trial. Urology 2008;72(6):1324-8.

848. Grainger EM, Schwartz SJ, Wang S, Unlu NZ, Boileau TW, Ferketich AK, Monk JP, Gong MC, Bahnson RR, DeGroff VL, Clinton SK. A combination of tomato and soy products for men with recurring prostate cancer and rising prostate specific antigen. Nutr Cancer 2008;60(2):145-54.

849. Small EJ, Frohlich MW, Bok R, Shinohara K, Grossfeld G, Rozenblat Z, Kelly WK, Corry M, Reese DM. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer. J Clin Oncol 2000;18(21):3595-603.

850. Di Lorenzo G, Autorino R, Ciardiello F, Raben D, Bianco C, Troiani T, Pizza C, de Laurentiis M, Pensabene M, D'Armiento M, Bianco AR, de Placido S. External beam radiotherapy in bone metastatic prostate cancer: impact on patients' pain relief and quality of life. Oncol Rep 2003;10(2):399-404.

851. Manas A, Casas F, Ciria JP, Lopez C, Saez J, Palacios A, de las Heras M, Porto C, Sanchez E, Martin C, Esco R, Veiras C, Martinez JC, Marquez M, Ramos A, Calvo F, Fuertes J, Andreu FJ, Contreras J, Perez L, Romero J, Vayreda J, Victoria C. Randomised study of single dose (8 Gy vs. 6 Gy) of analgesic radiotherapy plus zoledronic acid in patients with bone metastases. Clin Transl Oncol 2008;10(5):281-7.

852. Baczyk M, Czepczynski R, Milecki P, Pisarek M, Oleksa R, Sowinski J. 89Sr versus 153Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. Nucl Med Commun 2007;28(4):245-50.

853. Dolezal J, Vizda J, Odrazka K. Prospective evaluation of samarium-153-EDTMP radionuclide treatment for bone metastases in patients with hormone-refractory prostate cancer. Urol Int 2007;78(1):50-7.

854. Kalkner KM, Westlin JE, Strang P. 89Strontium in the management of painful sceletal metastases. Anticancer Res 2000;20(2B):1109-14.

855. Lam MG, Dahmane A, Stevens WH, van Rijk PP, de Klerk JM, Zonnenberg BA. Combined use of zoledronic acid and 153Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35(4):756-65.

856. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. Nucl Med Commun 2007;28(8):623-30.

857. Palmedo H, Guhlke S, Bender H, Sartor J, Schoeneich G, Risse J, Grunwald F, Knapp FF,Jr, Biersack HJ. Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases. Eur J Nucl Med 2000;27(2):123-30.

858. Tu SM, Kim J, Pagliaro LC, Vakar-Lopez F, Wong FC, Wen S, General R, Podoloff DA, Lin SH, Logothetis CJ. Therapy tolerance in selected patients with androgen-independent prostate cancer following strontium-89 combined with chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23(31):7904-10.

859. Zyskowski A, Lamb D, Morum P, Hamilton D, Johnson C. Strontium-89 treatment for prostate cancer bone metastases: does a prostate-specific antigen response predict for improved survival? Australas.Radiol. 2001;45(1):39-42.

860. Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, Langley RE, Huddart RA, Sokal M, Stott M, Robinson AC, James ND, Parmar MK, Dearnaley DP, Medical Research Council PR04 Collaborators. 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.

861. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, Schulman KA. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol 2005;16(4):579-84.

862. Joshi HB, Adams S, Obadeyi OO, Rao PN. Nephrostomy tube or 'JJ' ureteric stent in ureteric obstruction: assessment of patient perspectives using quality-of-life survey and utility analysis. Eur Urol 2001;39(6):695-701.

863. Paul AB, Love C, Chisholm GD. The management of bilateral ureteric obstruction and renal failure in advanced prostate cancer. Br J Urol 1994;74(5):642-5.

864. Rosevear HM, Kim SP, Wenzler DL, Faerber GJ, Roberts WW, Wolf JS,Jr. Retrograde ureteral stents for extrinsic ureteral obstruction: nine years' experience at University of Michigan. Urology 2007;70(5):846-50.

865. Canada AL, Neese LE, Sui D, Schover LR. Pilot intervention to enhance sexual rehabilitation for couples after treatment for localized prostate carcinoma. Cancer 2005;104(12):2689-700.

866. Kohler TS, Pedro R, Hendlin K, Utz W, Ugarte R, Reddy P, Makhlouf A, Ryndin I, Canales BK, Weiland D, Nakib N, Ramani A, Anderson JK, Monga M. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. BJU Int 2007;100(4):858-62.

867. Molton IR, Siegel SD, Penedo FJ, Dahn JR, Kinsinger D, Traeger LN, Carver CS, Shen BJ, Kumar M, Schneiderman N, Antoni MH. Promoting recovery of sexual functioning after radical prostatectomy with group-based stress management: the role of interpersonal sensitivity. J Psychosom Res 2008;64(5):527-36.

868. Mulhall J, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. J Sex Med 2005;2(4):532-42.

869. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. BJU Int 2007;100(6):1317-21.

870. Filocamo MT, Li Marzi V, Del Popolo G, Cecconi F, Marzocco M, Tosto A, Nicita G. Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for post-prostatectomy incontinence. Eur Urol 2005;48(5):734-8.

871. Floratos DL, Sonke GS, Rapidou CA, Alivizatos GJ, Deliveliotis C, Constantinides CA, Theodorou C. Biofeedback vs verbal feedback as learning tools for pelvic muscle exercises in the early management of urinary incontinence after radical prostatectomy. BJU Int 2002;89(7):714-9.

872. Filocamo MT, Li Marzi V, Del Popolo G, Cecconi F, Villari D, Marzocco M, Nicita G. Pharmacologic treatment in postprostatectomy stress urinary incontinence. Eur Urol 2007;51(6):1559-64.

873. Van Kampen M, De Weerdt W, Van Poppel H, De Ridder D, Feys H, Baert L. Effect of pelvic-floor re-education on duration and degree of incontinence after radical prostatectomy: a randomised controlled trial. Lancet 2000;355(9198):98-102.

874. Zhang AY, Strauss GJ, Siminoff LA. Intervention of urinary incontinence and quality of life outcome in prostate cancer patients. J Psychosoc Oncol 2006;24(2):17-30.

875. Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. Med Sci Sports Exerc 2003;35(11):1846-52.

876. Giesler RB, Given B, Given CW, Rawl S, Monahan P, Burns D, Azzouz F, Reuille KM, Weinrich S, Koch M, Champion V. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. Cancer 2005;104(4):752-62.

877. Mishel MH, Belyea M, Germino BB, Stewart JL, Bailey DE,Jr, Robertson C, Mohler J. Helping patients with localized prostate carcinoma manage uncertainty and treatment side effects: nurse-delivered psychoeducational intervention over the telephone. Cancer 2002;94(6):1854-66.

878. Northouse LL, Mood DW, Schafenacker A, Montie JE, Sandler HM, Forman JD, Hussain M, Pienta KJ, Smith DC, Kershaw T. Randomized clinical trial of a family intervention for prostate cancer patients and their spouses. Cancer 2007;110(12):2809-18.

879. Shrock D, Palmer RF, Taylor B. Effects of a psychosocial intervention on survival among patients with stage I breast and prostate cancer: a matched case-control study. Altern Ther Health Med 1999;5(3):49-55.