

This file has been cleaned of potential threats.

To view the reconstructed contents, please SCROLL DOWN to next page.

S3-Leitlinie Prostatakarzinom

Version 8.1 - August 2025
AWMF-Registernummer: 043-022OL

Leitlinie (Langversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Für die Version 8 der Leitlinie wurden zu vorab definierten Themen insgesamt 28 Fragestellungen systematisch recherchiert. Eine Leitliniensynopse ergänzt die Grundlage für die Arbeiten an dieser Version der Leitlinie in den acht Arbeitsgruppen. Empfehlungen, Statements und Hintergrundtexte wurden für die zur Aktualisierung gestellten Kapitel überprüft und ggf. überarbeitet.

Die folgenden inhaltlichen Änderungen wurden vorgenommen:

1. [Kapitel 4 „Früherkennung, Diagnostik und Stadieneinteilung“](#) wurde aus den vormaligen Kapiteln 4 „Früherkennung“ und 5 „Diagnostik und Stadieneinteilung“ zusammengeführt und komplett überarbeitet.

- a) In [Kapitel 4.1 „Früherkennung“](#) gibt es neu die Empfehlung, dass zur Früherkennung von Prostatakarzinomen keine digital rektale Untersuchung erfolgen soll ([Empfehlung 4.1](#)). Nach ergebnisoffener Beratung sollen Männer ab dem Alter von 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von 10 Jahren und mehr, die eine Früherkennung wünschen, die Bestimmung des PSA-Werts angeboten werden ([Empfehlung 4.2](#) und [Empfehlung 4.3](#)). In Abhängigkeit von der Höhe des PSA-Wertes erfolgt eine risikoadaptierte Früherkennungsstrategie mit 5-jährlichen Intervallen bei einem PSA-Wert $\leq 1,5$ ng/ml, 2-jährlichen Intervallen bei PSA 1,5–2,99 ng/ml und weiterer Diagnostik bei PSA ≥ 3 ng/ml ([Empfehlung 4.4](#)). Weitere Empfehlungen betreffen die weitergehende Diagnostik, auch in Abhängigkeit vom Vorliegen einer familiären Belastung bzw. genetischer Prädisposition ([Empfehlung 4.5](#) ff). Eine Tabelle fasst die Vor- und Nachteile eines PSA-basierten Prostatakarzinom-Screenings zusammen ([Tabelle 7](#)).
- b) Auch [Kapitel 4.2 „Diagnostik“](#) wurde grundlegend überarbeitet. Hierbei wurde die Magnetresonanztomographie der Prostata im Rahmen der Primärdiagnostik gestärkt, es wurden aber auch Empfehlungen für die Indikationsstellung zum MRT basierend auf dem individuellen Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms gegeben ([Empfehlung 4.12](#) ff). Auch die Empfehlungen zur Indikationsstellung und Durchführung der bildmorphologisch gestützten Biopsie wurden aktualisiert ([Empfehlung 4.16](#) ff). Eine wesentliche Neuerung ist die Empfehlung, dass bei PI-RADS 1 und 2 Befunden keine Biopsie durchgeführt werden soll ([Empfehlung 4.23](#)). Empfehlungen zu transrektalem Ultraschall ([Empfehlung 4.24](#) ff), Re-Biopsie ([Empfehlung 4.27](#) ff) nach vorheriger negativer Biopsie und zur Durchführung der Prostatastanzbiopsie ([Empfehlung 4.30](#) ff) wurden geprüft und aktualisiert. Männern mit metastasierter Erkrankung und/oder Hinweis auf ein familiäres Tumorrisikosyndrom wird empfohlen, eine humangenetische Sprechstunde in Anspruch zu nehmen („soll“-[Empfehlung 4.37](#) und [Empfehlung 4.38](#)). [Abbildung 2](#) stellt Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms mit Verweis auf ausgewählte Empfehlungen als Flussdiagramm dar.
- c) Im [Kapitel 4.3 „Stadieneinteilung“](#) werden zunächst die unterschiedlichen Klassifikationen zur Stadieneinteilung dargestellt. Ältere Studien beziehen sich überwiegend auf die klinische Stadieneinteilung und lässt die heute übliche Bildgebung (u.a. MRT mit Informationen zur lokalen Tumorausbreitung) unberücksichtigt.

Grundlage für die Empfehlungen zur Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms sind neben der D'Amico Klassifikation die klinische NCCN-Klassifikation (Stand Februar 2025). Die Empfehlungen zur lokalen Diagnostik (T-Kategorie) bzw. Ausbreitungsdiagnostik wurden alle geprüft und aktualisiert ([Empfehlung 4.39](#) ff). Eine Ausbreitungsdiagnostik soll erst bei einem Prostatakarzinom des ungünstigen intermediären oder hohen/sehr hohen Risikos vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme erfolgen ([Empfehlung 4.43](#)).

2. [Kapitel 5](#) „**Pathologisch-anatomische Diagnostik**“ war zuvor Unterkapitel von „Diagnostik und Stadieneinteilung“ und ist jetzt ein eigenständiges Hauptkapitel. Inhaltlich wurde es vor allem geprüft und der Stellenwert verfügbarer Biomarker aufgearbeitet, allerdings ohne dass eine diesbezügliche Empfehlung ausgesprochen wurde. Neu sollen nicht nur bei einem Gleason-Score von 7, sondern auch von 8 cribriforme Tumorkomponenten im histopathologischen Befund erwähnt werden ([Empfehlung 5.9](#)).

3. [Kapitel 6](#) „**Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms**“ wurde komplett umstrukturiert. In Anlehnung an die EAU-Leitlinie wurden die verschiedenen Therapieoptionen in Abhängigkeit von Tumorstadium bzw. Risikoprofil gegliedert: Dem [Kapitel 6.1](#) „**Therapieplanung und Aufklärung**“ folgen [Kapitel 6.2](#) „**Lokal begrenztes Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils**“, [Kapitel 6.3](#) „**Lokal begrenztes Prostatakarzinom des intermediären und hohen Risikoprofils**“, [Kapitel 6.4](#) „**Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms**“, [Kapitel 6.5](#) „**Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms**“, [Kapitel 6.6](#) „**Neoadjuvante/adjuvante Therapie bei radikaler Prostatektomie**“, [Kapitel 6.7](#) „**Fokale Therapie**“ und [Kapitel 6.8](#) „**Watchful Waiting**“.

Als wesentlichste Änderung im Kapitel lokalisiertes Prostatakarzinom wird für das niedrige Risikoprofil initial ausschließlich die Aktive Überwachung ([Empfehlung 6.6](#)) (aber keine lokale Therapie mehr) empfohlen. Hervorzuheben sind des Weiteren:

- a) Die Aktualisierung der Abbildung zur aktiven Überwachung beim niedrigen und günstig-intermediären Risikoprofil ([Abbildung 6](#)) bildet die zugehörigen Empfehlungen ab.
- b) Alle Therapieoptionen zur Aktiven Überwachung bzw. lokalen Therapie beim intermediären bzw. hohen Risikoprofil wurden aktualisiert. Die Empfehlungen zur Indikationsstellung und Durchführung der Therapien beim intermediären Risiko wurden in [Abbildung 7](#) zusammengefasst. Die aktualisierten Empfehlungen betreffen:
 - Aktive Überwachung ([Empfehlung 6.13](#) und [Empfehlung 6.14](#))
 - Radikale Prostatektomie und Lymphadenektomie ([Empfehlung 6.15](#) ff)
 - Perkutane Strahlentherapie, Fraktionierung, begleitende Androgendeprivation ([Empfehlung 6.19](#) ff)
 - Low bzw. High dose Rate Brachytherapie, ggf. Kombination mit perkutaner Strahlentherapie, begleitende Androgendeprivation ([Empfehlung 6.39](#) ff)
- c) Auch die Empfehlungen zu den lokalen Therapieverfahren beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom wurden aktualisiert ([Empfehlung 6.54](#) ff)

- d) Beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom wurde aufgrund aktueller Studiendaten eine „soll“-Empfehlung für eine erweiterte begleitende hormonablativ Therapie mit GnRH-Analogen und Abirateron/Predniso(lo)n (2 Jahre) ergänzt ([Empfehlung 6.70](#)).
 - e) Auch die Empfehlungen zur neoadjuvanten/adjuvanten Therapie bei radikaler Prostatektomie wurden geprüft und aktualisiert
 - f) Neue Empfehlungen zum „Watchful Waiting“ wurden abgestimmt ([Statement 6.90](#) ff).
4. Überarbeitet wurden auch Teile des [Kapitel 7 „Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms“](#), überwiegend auf der Basis aktueller Studien (systematische Literaturrecherche zum Thema Bildgebung für das Therapiemonitoring).
- a) In [Kapitel 7.2 „Therapie des PSA-Rezidivs“](#) wurde eine Empfehlung um die Therapieoption mit Enzalutamid ± Androgendeprivationstherapie beim high risk biochemischen Rezidiv ergänzt ([Empfehlung 7.11](#)).
 - b) In [Kapitel 7.3 „Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms \(mHSPC\)“](#) wurde eine Empfehlung zur Therapie mit Darolutamid + ADT entsprechend der Studienlage inkl. dazugehöriger Ausführungsempfehlung ergänzt ([Empfehlung 7.30](#), [Empfehlung 7.31](#)). Das Flussdiagramm zu den Therapieoptionen beim mHSPC-Stadium wurde entsprechend aktualisiert ([Abbildung 8](#)).
 - c) In [Kapitel 7.4 „Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms \(CRPC\)“](#) wurden Zwischenüberschriften zur leichteren Lesbarkeit eingefügt. Eine neue Empfehlung weist Lutetium (177Lu) Vipivotidetraxetan als Therapieoption bei Patient mit mCRPC nach Therapie mit Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid), die keine Chemotherapie bekommen können, aus ([Empfehlung 7.51](#)).
 - d) In [Kapitel 7.5 „Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom“](#) wurden die Empfehlungen hinsichtlich der Gültigkeit geprüft bzw. modifiziert (perkutane Strahlentherapie bei neu diagnostiziertem, oligometastasiertem Prostatakarzinom mit „low volume“ CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging ([Empfehlung 7.61](#)). Eine Empfehlung, dass Patienten mit hohem lokalen Progressionsrisiko zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie erhalten können, wurde ergänzt ([Empfehlung 7.62](#)).
 - e) Das [Kapitel 7.7 „Bildgebung für das Therapiemonitoring beim mHSPC und mCRPC“](#) ergänzt die Leitlinie mit neu abgestimmten Empfehlungen ([Empfehlung 7.75](#) ff).
 - f) Das vormalige Kapitel „Supportivtherapie und Palliativversorgung“ wurde in die beiden [Kapitel 7.8 „Supportivtherapie“](#) sowie [Kapitel 7.9 „Versorgung in der nicht-kurativen Therapiesituation“](#) aufgeteilt. Die Kapitel wurden umfassend überarbeitet und mit den S3-Leitlinien „Supportive Therapie“ und „Palliativmedizin“ harmonisiert. Die Prostatakarzinom-spezifischen

Empfehlungen wurden geprüft und teilweise durch neue Empfehlungen ergänzt.

Mit jeder neuen Version können nur Teile der Leitlinie aktualisiert werden. In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden, um eine Einordnung der Aktualität zu gewährleisten (vgl. Kapitel 2.1.3).

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich im [Kapitel 13](#).

Ergänzend zur ärztlichen Leitlinie wird eine aktualisierte Patientenleitlinie zur Verfügung gestellt (www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/prostatakrebs).

Inhalt

Wesentliche Neuerungen.....	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	11
1.1 Herausgeber	11
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	11
1.3 Finanzierung der Leitlinie	11
1.4 Kontakt.....	11
1.5 Zitierweise	11
1.6 Besonderer Hinweis	12
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	12
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	13
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	14
1.9.1 Koordination.....	14
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	14
1.9.3 Arbeitsgruppen.....	17
1.9.4 Patientenbeteiligung	18
1.9.5 Methodische Begleitung	18
1.10 Abkürzungsverzeichnis	19
2 Einführung	27
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	27
2.1.2 Adressaten	27
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	27
2.2 Grundlagen der Methodik.....	28
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung	28
2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung	29
2.2.3 Statements	30
2.2.4 Expertenkonsens (EK)	30
2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	30
3 Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung	32
3.1 Epidemiologie	32

3.2	Risikofaktoren.....	33
3.2.1	Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms	33
3.2.2	Testosteronsubstitution	35
3.3	Prävention und Ernährung	37
4	Früherkennung, Diagnostik und Stadieneinteilung	40
4.1	Früherkennung.....	40
4.1.1	Definition und allgemeine Anmerkungen.....	40
4.1.2	Tests zur Früherkennung des Prostatakarzinoms.....	42
4.2	Diagnostik	53
4.3	Stadieneinteilung	78
5	Pathologisch–anatomische Diagnostik.....	93
5.1	Allgemeine Grundsätze	93
5.1.1	Erforderliche klinische Angaben und Entnahme von Gewebeproben	93
5.1.2	Histopathologische Karzinomdiagnose und Differenzialdiagnose.....	94
5.1.3	Grading	96
5.2	Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate.....	98
5.2.1	Stanzbiopsie	98
5.2.2	Präparat aus radikaler Prostatektomie	100
5.2.3	Transurethrales Resektionsmaterial ("TUR-P") und enukleierte noduläre Hyperplasie (sogenanntes Adenektomiepräparat)	102
5.2.4	Regionale Lymphadenektomie.....	102
5.3	Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom	103
5.4	Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben	106
6	Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms	107
6.1	Therapieplanung und Aufklärung	107
6.2	Lokal begrenztes Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils.....	116
6.2.1	Aktive Überwachung (Active Surveillance).....	116
6.2.2	Ablehnung/Beendigung der Aktiven Überwachung	129
6.3	Lokal begrenztes Prostatakarzinom des intermediären und hohen Risikoprofils	130
6.3.1	Aktive Überwachung (Active Surveillance) beim intermediären Risikoprofil	132
6.3.2	Radikale Prostatektomie.....	136
6.3.3	Perkutane Strahlentherapie	139

6.3.4	Brachytherapie.....	154
6.4	Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	169
6.4.1	Radikale Prostatektomie.....	169
6.4.2	Perkutane Strahlentherapie	170
6.4.3	Brachytherapie.....	175
6.5	Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms	178
6.6	Neoadjuvante Therapie / Adjuvante Therapie bei radikaler Prostatektomie	183
6.7	Fokale Therapie.....	190
6.7.1	Einleitung	190
6.7.2	Statement	191
6.7.3	Einsatz Fokaler Therapien	192
6.7.4	Einzelne Verfahren der fokalen Therapie	195
6.8	Watchful Waiting	202
7	Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms	205
7.1	Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs.....	205
7.2	Therapie des PSA-Rezidivs	212
7.2.1	Systemische Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression	212
7.2.2	Salvage-Strahlentherapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie.....	215
7.2.3	Salvage-Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie.....	221
7.3	Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC).....	225
7.4	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC).....	253
7.4.1	Therapie des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCPRC)	256
7.4.2	Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCPRC)	259
7.4.3	Therapie des neuroendokrinen Prostatakarzinoms (NEPC).....	278
7.5	Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom	285
7.5.1	Präambel	285
7.5.2	Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie.....	286
7.6	Therapie von Knochenmetastasen.....	291
7.7	Bildgebung für das Therapiemonitoring beim mHSPC und mCRPC	298

7.8	Supportivtherapie.....	300
7.8.1	Definition	300
7.8.2	Allgemeine supportive Maßnahmen.....	301
7.8.3	Spezifische supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen	305
7.8.4	Unerwünschte Wirkungen der Hormonentzugstherapie.....	310
7.8.5	Unerwünschte Wirkungen der Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren (ARPI) bzw. Abirateron	313
7.8.6	Spezifische unerwünschte Wirkungen der Chemotherapie mit Taxanen.....	317
7.8.7	Spezifische unerwünschte Wirkungen der systemischen Therapie mit Inhibitoren der Poly- (ADP-ribose)-Polymerasen (PARPi)	323
7.8.8	Unerwünschte Wirkungen der Radioligandentherapie.....	325
7.9	Versorgung in der nicht-kurativen Therapiesituation	327
7.9.1	Definition	328
7.9.2	Zielsetzung.....	328
7.9.3	Diagnostik	329
7.9.4	Allgemeine Maßnahmen	329
7.9.5	Spezifische Maßnahmen	330
7.9.6	Therapiebegrenzung.....	339
7.9.7	Versorgungsstrukturen	340
8	Rehabilitation	343
8.1	Rehabilitation nach kurativer intendierter Therapie	343
8.2	Rehabilitation für Patienten unter Hormonentzugstherapie	350
8.3	Rehabilitation für Patienten in der Palliativsituation.....	351
9	Nachsorge.....	352
9.1	Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie.....	352
9.2	Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom.....	354
9.3	Follow-up unter hormonablativer Therapie	356
10	Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität	359
10.1	Aufklärung und Beratung.....	359
10.2	Psychosoziale Unterstützung	362

11	Qualitätsindikatoren	367
12	Forschungsfragen	374
13	Änderungen in der Version 8	376
14	Tabellenverzeichnis	418
15	Abbildungsverzeichnis	420
16	Literaturverzeichnis	421

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

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

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

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 8.1, 2025, AWMF-Registernummer: 043-022OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.6 Besonderer Hinweis

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

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

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

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

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

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

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

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-022OL>)
- Guidelines International Network (www.gin.net)

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

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

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

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



iOS App



Android App



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Mitwirkenden an der Leitlinie werden im Folgenden benannt.

1.9.1 Koordination

Steuergruppe der Leitlinie

Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Vorsitzender), PD Dr. Dirk Böhmer, Prof. Dr. Christian Bolenz, Prof. Dr. Tobias Franiel, Prof. Dr. Michael Fröhner, Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell, Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Prof. Dr. Ken Herrmann, Prof. Dr. Glen Kristiansen, Prof. Dr. Thomas Wiegel (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. Bernhard Wörmann.

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Prof. Dr. Freerk Baumann Dr. Wilfried Hoffmann - Stellvertreter
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Prof. Dr. Oliver Micke
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	PD Dr. Dirk Böhmer Prof. Dr. Stefan Höcht PD Dr. Bülent Polat
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AUO)	Prof. Dr. Peter Hammerer Prof. Dr. Axel Merseburger
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dr. André Karger
Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Arndt Hartmann Prof. Dr. Glen Kristiansen Prof. Dr. Guido Sauter
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	Prof. Dr. Arndt-Christian Müller Prof. Dr. Peter Niehoff Prof. Dr. Constantinos Zamboglou Prof. Dr. Daniel Zips

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Berufsverband der Deutschen Radiologen (BDR)	Prof. Dr. Patrick Asbach Prof. Dr. Kolja Thierfelder - Stellvertreter
Berufsverband der Deutschen Urologie (BvDU)	Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)	Ernst-Günther Carl Udo Ehrmann Joachim Guderian Werner Seelig
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. Thomas Kötter
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	Prof. Dr. Andreas Wiedemann
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Dr. Bernd Auber - * PD Dr. Alexander Volk
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Ulrich Kaiser Prof. Dr. Bernhard Wörmann Prof. Dr. Gunhild von Amsberg
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Prof. Dr. Stefan Holdenrieder
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Matthias Eiber Prof. Dr. Ken Herrmann Prof. Dr. Bernd Krause Prof. Dr. Kambiz Rahbar Prof. Dr. Ali Afshar-Oromieh - Stellvertreter
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Peter Kirschner Dr. Claudia Schmalz - Stellvertreterin
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Arndt Hartmann Prof. Dr. Glen Kristiansen Prof. Dr. Guido Sauter
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Daniel Aebersold Prof. Dr. Ute Ganswindt PD Dr. Nina-Sophie Schmidt-

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Hegemann Prof. Dr. Thomas Wiegel
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Stephan Kruck
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Peter Albers PD Dr. Burkhard Beyer Prof. Dr. Andreas Blana Prof. Dr. Christian Bolenz Prof. Dr. Angelika Borkowetz Prof. Dr. Martin Burchardt Prof. Dr. Maximilian Burger Prof. Dr. Michael Fröhner Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm Prof. Dr. Boris Hadaschik Prof. Dr. Oliver Hakenberg Prof. Dr. Axel Heidenreich Prof. Dr. Julia Heinzelbecker Dr. Thomas-Oliver Henkel PD Dr. Thomas Höfner PD Dr. Anne-Sophie Knipper Prof. Dr. Tillmann Loch Prof. Dr. Gerd Lümmen Dr. Stefan Machtens Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann Prof. Dr. Manuel Ritter Prof. Dr. Martin Schostak Prof. Dr. Stefan Siemer Prof. Dr. Dr. Arnulf Stenzl Prof. Dr. Thomas Steuber Prof. Dr. Derya Tilki Dr. Sigrid Wagner - * Prof. Dr. Friedhelm Wawroschek
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Tobias Franiel Prof. Dr. Sascha Kaufmann Prof. Dr. Lars Schimmöller Prof. Dr. Dipl.-Phys. Heinz-Peter Schlemmer

*Die DGU benannte zusätzlich Herrn Dr. Bernd Auber (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (DfG)) und Frau Dr. Sigrid Wagner (Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)), diese waren für diese Version nicht aktiv an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

1.9.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Aktive Überwachung	Prof. Dr. Christian Bolenz Prof. Dr. Daniel Aebbersold, Prof. Dr. Patrick Asbach, Prof. Dr. Andreas Blana, Udo Ehrmann, Prof. Dr. Boris Hadaschik, Prof. Dr. Axel Heidenreich, Prof. Dr. Stefan Holdenrieder, PD Dr. Thomas Höfner, Prof. Dr. Glen Kristiansen, Prof. Dr. Gerd Lümmer, Prof. Dr. Lars Schimmöller, Prof. Dr. Martin Schostak, Werner Seelig, Prof. Dr. Derya Tilki, Prof. Dr. Daniel Zips
AG Bildgebung	Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann Carl Ernst-Günther, Prof. Dr. Ute Ganswindt, Prof. Dr. Sascha Kaufmann, Prof. Dr. Bernd Krause, Prof. Dr. Tillmann Loch, Prof. Dr. Kambiz Rahbar, Prof. Dr. Manuel Ritter, Prof. Dr. Dipl.-Phys. Heinz-Peter Schlemmer, PD Dr. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann, Prof. Dr. Stefan Siemer, Prof. Dr. Friedhelm Wawroschek
AG Brachytherapie	PD Dr. Dirk Böhmer Prof. Dr. Patrick Asbach, Prof. Dr. Angelika Borkowetz, Udo Ehrmann, Dr. Thomas-Oliver Henkel, Dr. Stefan Machtens, Prof. Dr. Peter Niehoff, PD Dr. Bülent Polat, Prof. Dr. Martin Schostak, Prof. Dr. Dr. Arnulf Stenzl
AG Früherkennung, Stadieneinteilung und Staging	Prof. Dr. Peter Albers Prof. Dr. Daniel Aebbersold, Prof. Dr. Nikolaus Becker, Prof. Dr. Angelika Borkowetz, Prof. Dr. Martin Burchardt, Prof. Dr. Maximilian Burger, Ernst-Günther Carl, Prof. Dr. Matthias Eiber, Prof. Dr. Tobias Franiel, Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Prof. Dr. Boris Hadaschik, Prof. Dr. Peter Hammerer, Prof. Dr. Ken Herrmann, Prof. Dr. Stefan Holdenrieder, Prof. Dr. Stefan Höcht, Prof. Dr. Sascha Kaufmann, Prof. Dr. Stephan Kruck, Prof. Dr. Thomas Kötter, Prof. Dr. Tillmann Loch, Prof. Dr. Gerd Lümmer, Dr. Stefan Machtens, Prof. Dr. Manuel Ritter, Prof. Dr. Guido Sauter, Prof. Dr. Lars Schimmöller, Prof. Dr. Dipl.-Phys. Heinz-Peter Schlemmer, Prof. Dr. Martin Schostak, Prof. Dr. Dr. Arnulf Stenzl, Prof. Dr. Derya Tilki, PD Dr. Alexander Volk
AG Pathologie	Prof. Dr. Glen Kristiansen Prof. Dr. Angelika Borkowetz, PD Dr. Dirk Böhmer, Prof. Dr. Michael Fröhner, Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Prof. Dr. Arndt Hartmann, Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann, Prof. Dr. Guido Sauter, Prof. Dr. Constantinos Zamboglou
AG Perkutane Strahlentherapie	Prof. Dr. Thomas Wiegel Ernst-Günther Carl, Prof. Dr. Michael Fröhner, Prof. Dr. Peter Hammerer, Prof. Dr. Axel Heidenreich, Prof. Dr. Oliver Mücke, Prof. Dr. Manuel Ritter, Prof. Dr. Martin Schostak, Prof. Dr. Stefan Siemer, Prof. Dr. Daniel Zips
AG Radikale Prostatektomie	Prof. Dr. Michael Fröhner Prof. Dr. Andreas Blana, Prof. Dr. Martin Burchardt, Prof. Dr. Maximilian Burger, Ernst-Günther Carl, Prof. Dr. Peter Hammerer, Prof. Dr. Julia Heinzelbecker, PD Dr. Thomas Höfner, Dr. André Karger, Prof. Dr. Arndt-

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Christian Müller, Prof. Dr. Thomas Steuber, Prof. Dr. Friedhelm Wawroschek, Prof. Dr. Thomas Wiegel
AG Supportiv-/Palliativtherapie	Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell Prof. Dr. Freerk Baumann, PD Dr. Burkhard Beyer, Joachim Guderian, Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Prof. Dr. Ulrich Kaiser, Dr. André Karger, Dr. Peter Kirschner, Prof. Dr. Oliver Mücke, PD Dr. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann, Prof. Dr. Thomas Wiegel, Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4 Patientenbeteiligung

Während des gesamten Erstellungsprozesses waren Patientenvertreter (Herr Carl, Herr Ehrmann, Herr Guderian, Herr Seelig) des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e. V. an der Erarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen direkt beteiligt.

1.9.5 Methodische Begleitung

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (Dr. Monika Nothacker)
- Leitlinienprogramm Onkologie, OL (Dr. Markus Follmann, Thomas Langer, Gregor Wenzel)
- UroEvidence (Anne Berkholz, Dr. Julia Lackner, Dr. Stefanie Schmidt)
- Universitätsklinikum Jena (Dr. Katharina Leucht)

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AAPV	Allgemeine Ambulante Palliativversorgung
ABS	American Brachytherapy Society
ACP	Vorausschauende Behandlungsplanung (engl.: Advance Care Planning)
AD	Androgendeprivation
AE	Adverse Events
AG	Arbeitsgemeinschaft
AHB	Anschlussheilbehandlung
AIDS	menschliches Abwehrschwächesyndrom (engl.: Acquired immune deficiency syndrome)
AP	Anteroposterior
APRI	Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren (engl.: Androgen receptor pathway inhibitor)
AR	Androgen Receptor
ART	Adjuvante Radiotherapie
AS	Active Surveillance (aktive Überwachung)
AS	Androgen Suppression
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
AUC	Area Under the Curve
AVPC	aggressive Variante eines Prostatakarzinoms
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BDR	Berufsverband der Deutschen Radiologen

Abkürzung	Erläuterung
BiTEs	bispezifischen T-Zellengagern
BMV	Bundesmantelverträge
BOO	Bladder outlet (oder: orifice) obstruction
bPFS	biochemisch definiertes progressionsfreies Überleben
BRCA	Breast Cancer Gene
brFS	biochemische Rezidivfreies Überleben
BSC	Best Supportive Care
CAP	Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer
CCI	Charlson Comorbidity Index
CEUS	kontrastverstärkte Sonographie / contrast enhanced ultrasound
CgA	Chromogranin A
CPG	Cambridge Prognostic Groups
CRPC	kastrationsresistentes Prostatakarzinom (engl.: castration-resistant prostate cancer)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DES	Diethylstilbestrol
DFS	Krankheitsfreies Überleben (engl. disease-free survival)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DRU	Digital-rektale Untersuchung

Abkürzung	Erläuterung
DSS	krankheitsspezifisches Überleben (disease-specific survival)
EAU	European Association of Urology
EBRT	perkutane Strahlentherapie / external beam radiotherapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Empfehlungsgrad
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur / European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ePLND	Extended Pelvic Lymph Node Dissection
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / European Society of Medical Oncology
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	Food and Drug Administration (US agency)
FDG	Fluordesoxyglucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GD	Gesamtdosis
GEC-ESTRO	Groupe Européen de Curietherapie und European Society for Radiotherapy
GI	Gastrointestinal
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
GS	Gleason-Score
GSC	Gleason-Score
GU	Genitourinäre

Abkürzung	Erläuterung
Gy	Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis Gray
HDR	High dose rate
HGPIN	High-Grade-PIN-Läsion
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
HR	Hazard Ratio
HRD	Homologous recombination deficiency
HRQoL	Health-related quality of life
HRR	homologe Rekombinationsreparatur
HT	Hormontherapie
HTA	Health Technology Assessment
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
ICHOM	International Consortium for Health Outcomes Measurement
ICI	Intrakavernöse Injektionen
IDC-P	intraduktale Karzinom der Prostata
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistungen
IGRT	Image-guided radiation therapie (bildgesteuerte Strahlentherapie)
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IPSS	International Prostate Symptom Score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRE	Irreversible Elektroporation
ISUP	International Society of Urologic Pathology, Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie

Abkürzung	Erläuterung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDR	Low-Dose Rate
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
LL	Leitlinie
LND	Lymphonodectomy
LoE	Evidenzlevel
mCRPC	metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MFS	metastasenfreies Überleben (metastasis-free survival)
mHSPC	hormonsensitives, metastasierten Prostatakarzinoms
MMR	Mismatch-repair Gen
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomografie
mpUS	Multiparametrischer Ultraschall
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Database (USA)
NEPC	neuroendokrine Prostatakarzinome
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nmCRPC	nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NND	Number needed to diagnose
NNI	Number needed to invite
NNP	negativ prädiktiver Wert
NNT	Number needed to treat
NW	Nebenwirkungen

Abkürzung	Erläuterung
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OR	Quotenverhältnis / Odds-Ratio
OS	Gesamtüberleben / overall survival
PARP	Poly(ADP-ribose) Polymerase
PARPI	Poly(ADP-ribose) Polymerase-Inhibitoren
PCa	Prostatakarzinom
PCTCC	Prostate Cancer Trialists Collaborative Group
PDE	Phosphodiesterase
PET	Positron emission tomography
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PPV	positiv prädiktiver Wert
PPW	Positive prädikativer Wert
PRS	Polygenen Risiko Scores
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAD	Prostata-spezifische Antigen-Dichte
PSADT	PSA-Doubling-Time
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
pV	Pathogenen Varianten
QALY	Qualitätskorrigierte Lebensjahre (engl.: Quality-Adjusted Life Years)
QI	Qualitätsindikator
RCT	Randomized Controlled Trial
RFA	Radiofrequenzablation

Abkürzung	Erläuterung
RPCRC	Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator
RPE	Radikale Prostatektomie
rPFS	radiographisches progressionsfreies Überleben
rPFÜ	radiologischen progressionsfreies Überleben
RR	Risk ratio / relative risk
RT	Radiotherapie (engl.: radiotherapy)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAPV	Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	Behandlungsstandard (engl.: standard of care)
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SR	Systematische Übersichtsarbeit
SRE	Skeletal related event, Skelett-bezogenes Ereignis
SRT	Salvagestrahlentherapie
SUV	Standardized uptake value
TED	Tele-Dialog
tNEPC	transdifferenzierte neuroendokrine Prostatakarzinome
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TTP	Time to progression
TUR	Transurethral resection
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata

Abkürzung	Erläuterung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UG	Urogenital
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (eng.: Union for International Cancer Control)
US	Ultraschall
USA	United States of America
UTI	Urinary Tract Infections
V.a.	Verdacht auf
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urology Research Group
VTP	vaskulär-gezielte photodynamische Therapie
WHO	World Health Organization / Welt-Gesundheitsorganisation
WW	Watchful Waiting
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

2 Einführung

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

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

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

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

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

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

2.1.2 Adressaten

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

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig (maximal 5 Jahre).

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:
prostatakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de.

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

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

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

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

2.2 Grundlagen der Methodik

Die Evidenzrecherche und -bewertung erfolgte über das Wissenstransferzentrum UroEvidence der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU).

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

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

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das im folgenden aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) aus dem Jahr 2009 verwendet (siehe www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf).

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

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

Evidenzgrad	Beschreibung
4	Expertenmeinung

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [\[AWMF-Leitlinien-Regelwerk 2020\]](#). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der Tabelle zu den Konsensstärken den Empfehlungen zugeordnet.

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

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Konsensstärke

Konsensstärke	Beschreibung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

2.2.3 Statements

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

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 5.

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

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

Teilnehmende, die keine Erklärung abgaben, wurden von den Konsentierungsprozessen ausgeschlossen. Die Erklärungen wurden im online-Portal durch die AG Interessenkonflikte (Mitglieder: Prof. Höcht, Dr. Nothacker, Dr. Schmidt (UroEvidence), Herr Wenzel (OL), Prof. Wörmann)) gesichtet, in mehreren Videokonferenzen besprochen und abschließend bewertet.

- GERING: einzelne Vorträge finanziert von der Industrie (<5.000 pro Jahr pro Firma), Konsequenz: Limitierung von Leitungsfunktion insgesamt (Koordination, ggf. Peer) oder für die thematisch befasste AG (Leitung, ggf. Peer).
- MODERAT: Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/ als Gutachter, Managementverantwortung industriefinanzierte Studie(n), Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung bzw. für eine bestimmte Methode, regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen, Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung.
- HOCH: Eigentumsinteresse, Arbeitsverhältnis bei der Industrie, hoher Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: Keine Teilnahme an thematisch relevanten Beratungen und keine Abstimmung.

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

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

3 Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung

3.1 Epidemiologie

In Deutschland ist das Prostatakarzinom beim Mann der häufigste bösartige Tumor. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit 2003 weitgehend konstant und verlief zwischen 2011 und 2016 rückläufig [1]. Die altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms ist weltweit unterschiedlich. In Europa zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle. Für Schweden liegen altersstandardisierte Inzidenzen von 175,2 Erkrankte/100.000 Männer vor, für Griechenland 34,2 Erkrankte/100.000 Männer [2]. In Deutschland erkrankten im Jahre 2016 58.780 Männer neu an diesem Tumor, was einer altersstandardisierten Inzidenz von 91,6 pro 100.000 Einwohner entspricht [1]. Die weltweit höchste beschriebene Inzidenz findet sich in den USA (124,8/100.000), insbesondere bei afroamerikanischen Männern (185,4/100.000) [3]. Angaben zur Prävalenz, die auf Autopsiebefunden basieren, liegen für Deutschland nicht vor. Aus internationalen Studien lassen sich für die Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren Prävalenzen zwischen 70/100.000 (US-afroamerikanische Männer) und 14/100.000 (griechische Männer) ableiten.

Im Mittel lag in 2016 das Erkrankungsalter bei 72 Jahren [1]. Der Tumor ist eine Alterserkrankung. Vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom selten. Das Prostatakarzinom stellt unter den Krebstodesursachen beim Mann die dritthäufigste Entität dar. 14.417 Männer verstarben 2016 daran, was einer altersstandardisierten Sterberate von 19,5 pro 100.000 Einwohner in Deutschland entspricht [1]. 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 [4]. Bereits 2014 lebte etwa eine halbe Million Männer mit einer bis zu 10 Jahre zurückliegenden Diagnose eines Prostatakrebses [5]. Aufgrund der demografischen Entwicklung ist zu erwarten, dass sowohl Inzidenz als auch Prävalenz zunehmen werden. Dieser demographischen Entwicklung müssen Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Prostatakarzinoms Rechnung tragen.

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

3.2 Risikofaktoren

3.2.1 Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms

3.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Männer sollen darauf hingewiesen werden, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ist. (Zu den Konsequenzen in Hinblick auf Früherkennung und Screening siehe Kapitel 4.1.2 „PSA und DRU in Früherkennung/ Screening“).	
Evidenzlevel 4	Expertenmeinung	
	Konsens	

3.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Männer, deren Brüder und/oder Väter an einem Prostatakarzinom erkrankt sind/waren, sollen auf das über zweifach erhöhte Risiko aufmerksam gemacht werden, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln.	
Evidenzlevel 2++	[9] , [10] , [11]	
	Starker Konsens	

Zu [Empfehlung 3.1](#)

Die Grundlage dieser Empfehlung bilden epidemiologische Daten aus Krebsregistern, die eine stark altersabhängige Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigen, während die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms im Wesentlichen unbekannt sind. Laut Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten liegen die Inzidenzen dieses Tumors in der Altersgruppe der 45-49-Jährigen bei 17,3/100.000 Männer in Deutschland (altersspezifische rohe Rate), während der Gipfel der Inzidenz in den Altersgruppen der 70-74-Jährigen mit 653,7/100.000 und bei den ≥85-Jährigen mit 692,7/100.000 Männern erreicht werden [\[12\]](#). Laut Datenbank des National Cancer Institutes der USA „Surveillance Epidemiology and End Results“ (SEER) liegt die Inzidenz in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen bei nahezu 0, bei den 35- bis 39-Jährigen bei 0,7/100.000 Männer und in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen dagegen bei 905/100.000 [\[13\]](#).

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

sich bei Autopsien erst bei 41- bis 50-Jährigen Prostatakarzinome (3/100.000), die Prävalenz bei 71- bis 80-Jährigen liegt dort bei 31/100.000 [14].

Zu Empfehlung 3.2

Die Assoziation zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, ist an Hand zweier Metaanalysen [15], [16] hinreichend belegt. Dabei liegt das relative Risiko bei 2,5 bis 4,3 % für jeglichen erstgradigen Verwandten.

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

Weitere mögliche Risikofaktoren

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

- **Ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren**

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigt global betrachtet ein signifikantes Ost-West-Gefälle zugunsten des asiatischen Raumes und innerhalb Europas auch ein Nord-Süd-Gefälle zugunsten südeuropäischer Länder (siehe [Kapitel 3.1](#)). Dieses wird mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten in den Ländern sowie sozioökonomischen Faktoren in Verbindung gebracht [17], [18], [19].

Bezüglich der **Ernährung** liegen Metaanalysen über Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien zu einer möglichen protektiven Wirkung von Phytoöstrogenen (insbesondere Soja) [20] und einer lycopenenreichen Kost (in Tomaten enthalten) vor [21], [22].

- **Lokale entzündliche Prozesse**

In der zurzeit gängigen Theorie der Pathogenese des Prostatakarzinoms wird eine nichtandrogen-sensitive von einer androgensensitiven 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 prostatichen intraepithelialen Neoplasie. Ab diesem Schritt wird die Entwicklung des Prostatakarzinoms als androgen-sensitiv bezeichnet [23]. Diese Theorie stützt die Hypothese, nach der sexuell übertragbare Erkrankungen und das Krankheitsbild einer Prostatitis mit dem erhöhten Risiko der Prostatakarzinomentstehung ursächlich verknüpft sind. Wenn bei einem Gesunden das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms als 1 angenommen wird, beträgt das Quotenverhältnis für jegliche Geschlechtskrankheit im Hinblick auf die Assoziation mit einem Prostatakarzinom 1,5 und bei Vorliegen einer Prostatitis 1,6 [24], [25].

- **Vasektomie**

Die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Korrelation zwischen Vasektomie und Prostatakarzinom sind inkonsistent und nicht ausreichend, um eine hinreichend positive Korrelation festzustellen. Die Autoren weisen selbst auf einen möglichen Bias der sehr heterogenen Studien hin [\[26\]](#).

- **Diabetes mellitus**

Anders als bei anderen Tumorerkrankungen erhöht das Vorliegen eines Diabetes mellitus offensichtlich nicht das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken [\[27\]](#). Metaanalysen zeigen im Gegenteil eher ein erniedrigtes Risiko für Prostatakarzinom bei Diabetikern [\[28\]](#), [\[29\]](#).

- **Adipositas**

Zum Einfluss von Adipositas auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms existieren aus methodisch problematischen Studien widersprüchliche Daten [\[30\]](#), [\[31\]](#).

3.2.2 Testosteronsubstitution

3.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	Bei hypogonadalen Patienten ohne klinisch erkennbares Prostatakarzinom kann Testosteron substituiert werden. Bisher wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms nicht nachgewiesen.	
Evidenzlevel 1+	[32] , [33] , [34] , [35] , [36] , [37] , [38] , [39] , [40]	
	Konsens	

3.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis eines Hypogonadismus soll der Patient vor einer Testosteronsubstitution digital-rektal untersucht und der PSA-Wert soll bestimmt werden.	
Evidenzlevel 4	Expertenmeinung	
	Konsens	

Zu [Empfehlung 3.3](#)

Zum Prostatakarzinom-Risiko bei Testosteronsubstitution aufgrund von Hypogonadismus fand die update-Recherche (2016) drei systematische

Übersichtsarbeiten [41], [42], [43], deren Ergebnisse die bisherige Evidenz (Calof et al. 2005 [44]) stützen. Die Metaanalysen berücksichtigten jeweils randomisierte Placebo-kontrollierte Studien und zeigen vergleichbare Inzidenzen für diagnostizierte Prostatakarzinome bei behandelten Patienten und Patienten mit Placebo (Calof et al.: 9,2 vs. 8,3 pro 1.000 Patientenjahre; Cui et al: Krebsrate 1,57 % vs. 1,60 %; Boyle et al.: summary odds ratio 0,87 (95 % KI 0,30-2,50). Analysen der Veränderungen des PSA-Werts vor und nach Testosteronsubstitution unterschieden sich ebenfalls generell nicht signifikant. Die Häufigkeit indizierter Biopsien eignet sich nach Ansicht der Experten nicht als Endpunkt, da die Patienten vermutlich intensiver überwacht wurden. Die Datenlage besagt, dass bisher ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms bei Hypogonadismus-Patienten mit Testosteronsubstitution nicht nachgewiesen wurde. Obgleich die mediane Behandlungsdauer und Beobachtung der Patienten in den Übersichtsarbeiten bei maximal drei Jahren liegt, beinhaltet diese Zeitspanne nach Einschätzung der Leitlinien-Autoren die vulnerable Phase, sofern das individuelle Risiko von der Testosteron-substitution abhängig ist. Es spricht daher nichts gegen die Substitution bei indizierten Patienten.

Zu Empfehlung 3.4

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens und ergibt sich aus einem Umkehrschluss. Da die Hormonentzugstherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms wirksam ist [45], kann umgekehrt geschlussfolgert werden, dass die Hormonsubstitution ein okkultes Prostatakarzinom stimulieren könnte. Deshalb soll mittels DRU und PSA vor Beginn der Hormonsubstitution das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ausgeschlossen werden.

3.3 Prävention und Ernährung

3.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Männer sollen über eine gesunde Lebensweise beraten werden. Hierzu gehören Aspekte der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation.	
Evidenzlevel 4	Expertenmeinung	
	Konsens	

3.6	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 4	Die Einnahme von 5-alpha-Reduktase-Hemmer(n) reduziert die Häufigkeit des Nachweises von Prostatakarzinomen und Präneoplasien (High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN)). Allerdings existieren keine Hinweise zur Auswirkung auf tumorspezifische Mortalität oder Gesamtmortalität. Der PSA-Wert wird durch 5-alpha-Reduktase-Hemmer abgesenkt. In Deutschland sind 5-alpha-Reduktase-Hemmer zur Prävention des Prostatakarzinoms nicht zugelassen.	
	[46], [47], [48], [49] Expertenmeinung	
	Konsens	

Zu [Empfehlung 3.5](#)

Die Autoren dieser Leitlinie wissen um das Bedürfnis von Männern nach Informationen über mögliche Präventionsstrategien im Hinblick auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms und haben daher die o. g. Empfehlung formuliert. Sie orientiert sich an den Empfehlungen der Leitlinie der amerikanischen Krebsgesellschaft (ACS) „Nutrition and physical activity guidelines for cancer prevention“ [50]. Die Empfehlungen zielen auf eine allgemeine Krebsprävention ab, lassen sich aber auch auf Aspekte der Prävention anderer Erkrankungen, z. B. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen übertragen. Denn obgleich Risikofaktoren für das Prostatakarzinom (s. o.) oder andere Tumoren existieren, ist das individuelle Risiko des Einzelnen nicht bestimmbar. Es erscheint daher nicht sinnvoll, spezielle Ernährungshinweise zur Prävention eines Prostatakarzinoms zu geben und damit andere gefährliche Erkrankungen unberücksichtigt zu lassen. Dies gilt sowohl für andere Malignome als auch für die weiterhin statistisch an erster Stelle zu nennende Morbidität und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

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

Einnahme von Vitamin E noch die Einnahme von Selen oder die Kombination beider Substanzen zu einer statistisch nachweisbaren Senkung des Auftretens eines Prostatakarzinoms führte [51]. Hinzu kommt, dass bei jeglicher präventiven Intervention besondere Vorsicht geboten ist, da es sich um gesunde und beschwerdefreie Männer handelt.

Die vier Hauptempfehlungen der amerikanischen Leitlinie lauten:

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

Zu a: Streben Sie ein gesundes Gewicht an

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

Zu b: Seien Sie körperlich aktiv

- Mindestens 30 Minuten mäßige bis starke körperliche Betätigung neben den normalen täglichen Tätigkeiten an mindestens fünf Tagen in der Woche werden für Erwachsene empfohlen. 45-60 Minuten sind wünschenswert.
- Unter mäßiger körperlicher Aktivität wird eine Anstrengung verstanden, wie sie beim schnellen Gehen entsteht (z. B. Tanzen, lockerem Fahrradfahren, Golfen, Volleyballspielen, Rasenmähen, Gartenarbeit). Starke körperliche Betätigung erfordert den Einsatz größerer Muskelgruppen, verursacht eine Beschleunigung von Puls und Atmung und ein vermehrtes Schwitzen (z. B. Joggen oder Laufen, Aerobic, Schwimmen, schnelles Fahrradfahren, Fußballspielen, Squash, Langlauf, Schreibern, Umgraben). Eine Erhöhung der Alltagsaktivität (Treppen steigen anstatt Fahrstuhl fahren, gehen oder Rad fahren anstatt Autofahren etc.) ist dabei dem Sport gleichwertig.

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

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

Zu d: Reduzieren Sie Ihren Alkoholkonsum

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

Zu **Statement 3.6**

Auf der Grundlage experimenteller und klinischer Beobachtungen wurde 1993 der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) initiiert [52]. Dabei wurde der präventive Effekt des 5-alpha-Reduktase-Hemmers Typ-II, Finasterid, in einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie untersucht. Randomisiert wurden 18.882 gesunde Männer über 55 Jahre mit negativem Tastbefund und einem PSA-Wert unter 3,0 ng/ml in einen Kontrollarm mit Placebo oder einen Behandlungsarm mit 5 mg Finasterid. Die Studiendauer betrug sieben Jahre. Bei PSA-Anstieg, auffälligem Tastbefund und am Ende der Studie erfolgte eine Prostatabiopsie.

Zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs fanden sich in der Finasteridgruppe 24,1 % weniger Prostatakarzinome ($p < 0,0001$) und auch statistisch signifikant weniger Präkanzerosen (High-Grade PIN) [53]. Bezogen auf den Gleason-Score der Karzinome fanden sich im Interventionsarm statistisch signifikant mehr Tumore mit einem Gleason-Score von 7-10. Nach Adjustierung für Alter, Rasse, Familienanamnese und PSA-Wert zeigte sich im Hinblick auf den Nachweis von Karzinomen eines Gleason-Score von 7-10 ein relatives Risiko von 1,28 zu Ungunsten der Interventionsgruppe mit Finasterid ($p = 0,005$). Nachuntersuchungen in den folgenden Jahren weisen darauf hin, dass die beobachtete Differenz auf das unter Finasterid verminderte Prostatavolumen zurückzuführen ist und hierdurch die Treffsicherheit der Biopsie beeinflusst wird. Bei Vergleich des Operationspräparats war der Unterschied im Nachweis von Karzinomen eines hohen Gleason-Scores nicht mehr statistisch signifikant (u. a. Lucia et al. 2007 [54]). Bei den vorliegenden Analysen handelt es sich um retrospektive Auswertungen.

Finasterid ist die erste Substanz, für die eine präventive Wirkung beim Prostatakarzinom bewiesen ist [55], [56], [57]. 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 [58] sprechen dafür, dass die Ergebnisse mit denen aus PCPT weitgehend übereinstimmen. In Abwägung von Nutzen und Risiken ist auch hier für eine mögliche präventive Gabe zu bedenken, dass es sich bei den potenziellen Anwendern um gesunde und beschwerdefreie Männer handelt. 5-alpha-Reduktase-Hemmer sind bislang nicht zur Prävention des Prostatakarzinoms zugelassen.

4 Früherkennung, Diagnostik und Stadieneinteilung

4.1 Früherkennung

4.1.1 Definition und allgemeine Anmerkungen

Definitionen

„Früherkennung“ bzw. „Screening“ bezeichnet diagnostische Verfahren, mit denen eine Krankheit bereits in einem frühen, noch asymptomatischen Stadium detektiert wird, um sie im Idealfall effektiver behandeln zu können. Organisierte Screeningprogramme und Früherkennungsstrategien von Krebserkrankungen sollen die Gesamtmortalität, insbesondere aber die krebsspezifische Mortalität reduzieren und gleichzeitig die Lebensqualität erhalten oder verbessern. Unter Screening versteht man ein meist durch Gesundheitsbehörden initiiertes, organisiertes und einladungsbasiertes Verfahren. Früherkennung definiert man als selbst- oder durch einen Arzt initiierte Untersuchung zur frühen Diagnose einer (Krebs-)Erkrankung.

Unter einem organisierten Screeningprogramm versteht man Vorgehensweisen, bei denen die anspruchsberechtigten Personen schriftlich zu den Screeninguntersuchungen eingeladen werden, um sicherzustellen: (a) dass alle Anspruchsberechtigten Zugang zu den Untersuchungen haben und nicht nur gesundheitsbewusste Personen, die sich über die betreffenden Untersuchungsmöglichkeiten informiert haben; (b) dass die aus den wissenschaftlichen Untersuchungen folgenden Rahmenbedingungen hinsichtlich Alter, Untersuchungsfrequenz etc. eingehalten werden; (c) dass Daten über die Ausführung des Programms gesammelt werden können, die qualitätssichernde Programmevaluationen erlauben.

Nutzen und Schaden der Prostatakrebs-Früherkennung

Prostatakrebs ist durch eine Früherkennung nicht zu verhindern. Es gibt also keine sog. „Vorsorge“. Die Früherkennung hat zum Ziel, aggressive Karzinome so früh zu erkennen und zu behandeln, dass keine Metastasen entstehen, die Erkrankung nicht zum Tod führt, aber auch Behandlungen mit einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität (z. B. Hormonentzugstherapie) verhindert werden. Dieser letztgenannte Endpunkt wird bei der Diskussion um Früherkennungsprogramme immer häufiger als patientenrelevanter Endpunkt diskutiert, weil die „klassischen“ Endpunkte eines Früherkennungsprogramms wie Gesamtmortalität und krebsspezifische Mortalität aufgrund der benötigten Fallzahlen nur schwer zu untersuchen sind [\[59\]](#), [\[60\]](#).

Aus den bisherigen Studien zum Prostatakarzinom-Screening ist ableitbar, dass Screening, z. B. in der Rotterdamer Kohorte der ERSPC-Studie, mit einer Nachbeobachtungszeit von 21 Jahren bei etwa 3 von 1.000 Männern, einen Tod durch ein Prostatakarzinom verhindern kann. Das Auftreten von Metastasen wird bei 4 von 1.000 Männern verhindert [\[61\]](#). Ob die Gesamtmortalität durch ein Prostatakarzinom-Screening beeinflusst wird, lässt sich aufgrund der Fallzahl auch in noch deutlich größeren Studien nicht untersuchen (s. o.).

Ziele des organisierten Screenings bzw. der Früherkennung von Prostatakrebs

Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur im lokalisierten Stadium möglich. Das lokalisierte Prostatakarzinom hat unbehandelt meist einen langsamen natürlichen Verlauf, sodass im Regelfall nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10-15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren.

Übergeordnetes Ziel eines organisierten Prostatakarzinom-Screenings bzw. einer Früherkennung ist es, aggressive Tumoren, die während des weiteren Lebens wahrscheinlich zu Metastasen und damit zu Lebensqualität einschränkenden Symptomen und/oder Behandlung bzw. zum Tod führen würden, so früh zu entdecken, dass durch die dann folgende Therapie das Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden kann.

Ein weiteres Ziel ist die Reduktion des opportunistischen Screenings durch selbst-initiierte Früherkennungstests, denn diese Form des sog. „grauen“ Screenings hat eine extrem ungünstige Schaden-Nutzen-Relation und keinen Einfluss auf die krebsspezifische Mortalität [62], [63]. Ein organisiertes, risikoadaptiertes Früherkennungsprogramm hat zudem ein größeres Potenzial, eine effektive Kosten-Nutzen-Relation zu generieren und könnte damit gesundheitspolitisch sinnvoll sein [64], [65], [66] .

Screening und Früherkennung von Prostatakrebs

Sowohl das Screening als auch die Früherkennung benutzen evidenzbasierte diagnostische Algorithmen, die möglichst effektiv aggressive, klinisch relevante Prostataerkrankungen erkennen sollen, um einen hohen Nutzen und möglichst wenig Schaden durch unnötige Diagnosen und Therapien indolenter Karzinome zu gewährleisten.

Sowohl Früherkennungsuntersuchungen, insbesondere aber Screeningprogramme dürfen nur empfohlen bzw. eingeführt werden, wenn deren positive Nutzen-/Schadensbilanz wissenschaftlich einwandfrei belegt ist. Es genügt hierzu nicht nachzuweisen, dass Patienten nach Früherkennung länger überleben, weil der durch die frühere Diagnose vorverlegte Anfangszeitpunkt der Beobachtung die „Überlebenszeit“ zwangsläufig verlängert, selbst wenn die betreffende Person zum selben Zeitpunkt verstirbt wie ohne eine Früherkennungsmaßnahme (siehe [Abbildung 1](#)).

Der Nachweis der Effektivität eines Früherkennungstests erfolgt daher in randomisierten, klinisch-epidemiologischen Studien unter Betrachtung des Endpunktes krebsspezifische Mortalität, d. h. Tod an der betreffenden Krankheit.

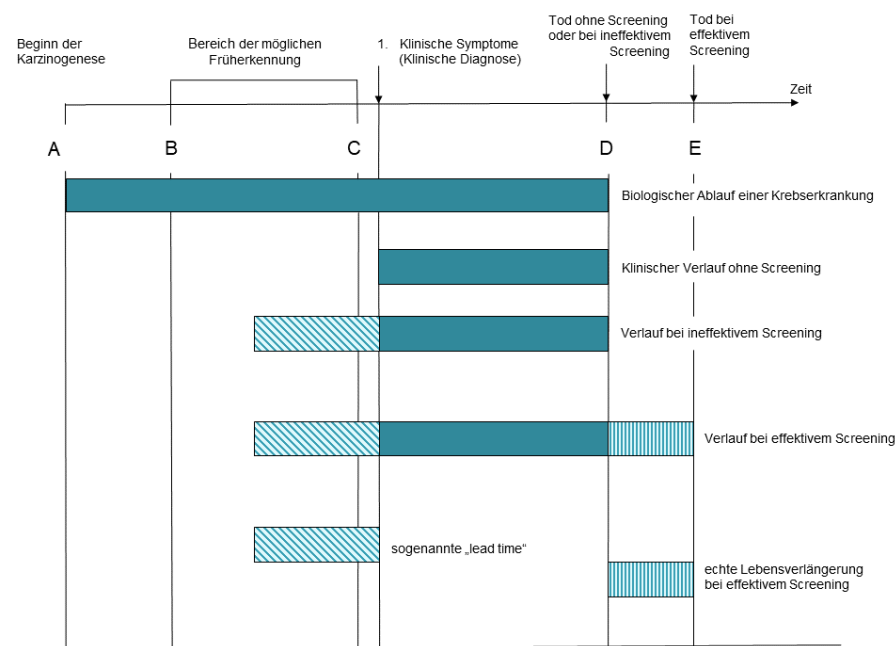


Abbildung 1: Theoretische Ergebnisse des effektiven und ineffektiven Screenings

4.1.2 Tests zur Früherkennung des Prostatakarzinoms

4.1	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen soll keine digital-rektale Untersuchung erfolgen.	
Evidenzlevel 2+	[67] , [68] , [69]	
	Konsens	

4.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Männer ab dem Alter von 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren, die eine Prostatakarzinom-Früherkennung wünschen, sollen ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile beraten werden (siehe Tabelle 7).	
	Starker Konsens	

4.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Männern, die nach dieser Beratung weiter eine Früherkennung wünschen, soll die Bestimmung eines Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Wertes angeboten werden.	
	Starker Konsens	

4.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025												
Empfehlungsgrad A	Entsprechend der Höhe des PSA-Wertes soll eine Risikostratifizierung und eine risikoadaptierte Empfehlung zur Früherkennungsstrategie und weiteren Diagnostik erfolgen.													
	<table> <tr> <th colspan="2">Basis-PSA-Wert Risikostratifizierung</th><th>Empfehlung</th></tr> <tr> <td><1,5 ng/ml</td><td>niedriges Risiko</td><td>5-jährliche Intervalle</td></tr> <tr> <td>1,5 ng/ml – 2,99 ng/ml</td><td>intermediäres Risiko</td><td>2-jährliche Intervalle</td></tr> <tr> <td>≥3 ng/ml (kontrolliert)</td><td>hohes Risiko</td><td>Diagnostik</td></tr> </table>		Basis-PSA-Wert Risikostratifizierung		Empfehlung	<1,5 ng/ml	niedriges Risiko	5-jährliche Intervalle	1,5 ng/ml – 2,99 ng/ml	intermediäres Risiko	2-jährliche Intervalle	≥3 ng/ml (kontrolliert)	hohes Risiko	Diagnostik
Basis-PSA-Wert Risikostratifizierung		Empfehlung												
<1,5 ng/ml	niedriges Risiko	5-jährliche Intervalle												
1,5 ng/ml – 2,99 ng/ml	intermediäres Risiko	2-jährliche Intervalle												
≥3 ng/ml (kontrolliert)	hohes Risiko	Diagnostik												
Evidenzlevel 1-, 3	[67], [61], [70], [71], [72], [73]													
	Starker Konsens													

4.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Ein erhöhter PSA-Wert ≥3 ng/ml soll vor der weiteren Diagnostik unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren innerhalb von 3 Monaten kontrolliert werden.	
Evidenzlevel 1-	[74], [67], [72]	
	Starker Konsens	

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Bei einem kontrolliert erhöhten PSA-Wert ≥ 3 ng/ml soll eine urologische Konsultation erfolgen. Bestätigt sich dabei ein Risiko für ein Prostatakarzinom, soll eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata erfolgen.	
Evidenzlevel 1-, 2+	[70] , [66] , [75] , [76] , [61] , [67] , [77] , [72]	
	Konsens	

4.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Männern mit einer familiären Belastung ($\geq$ ein erstgradig Verwandter) soll ein PSA-basiertes Screening ab einem Alter von 45 Jahren angeboten werden.	
	Starker Konsens	

4.8, 4.9, 4.10	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert	neu 2025
EK	4.8 Männern ab einem Alter von 40 Jahren mit einer pathogenen Variante in den Genen BRCA2, MSH2 oder MSH6 sollte eine Konsultation im Rahmen einer Risikosprechstunde angeboten werden.	
EK	4.9 Bei Vorliegen einer pathogenen Variante in den Genen BRCA2, MSH2 oder MSH6 sollen eine PSA-Bestimmung und eine MRT der Prostata erfolgen.	
EK	4.10 Bei Vorliegen einer pathogenen Variante und PI-RADS 3-5 in der MRT und/oder einem PSA-Wert von ≥ 3 ng/ml sollte eine MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata empfohlen werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 4.1](#)

Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU ist seit 1971 Bestandteil der deutschen Früherkennungsrichtlinie und kann ab dem Alter von 45 Jahren einmal jährlich zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet werden. Ein wissenschaftlicher Evidenznachweis im oben beschriebenen Sinn liegt nicht vor. Neuere Ergebnisse aus der PROBASE-Studie belegen, dass die DRU dem PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Test deutlich unterlegen ist [\[68\]](#). In dieser Studie wurde gezeigt, dass nur etwa 14 % der mit dem

PSA-Test detektierten Tumoren auch mit einer DRU getastet wurden. Einschränkend ist zu vermerken, dass sich dieses Ergebnis nur auf Daten von 45-jährigen Männern stützt. Eine systematische Übersicht und Analyse von acht Studien mit über 85.000 Teilnehmern mit DRU als Früherkennungsuntersuchung bestätigt die geringe Sensitivität und vor allem Spezifität dieser Untersuchung [69]. D. h. die DRU führt sowohl zu inakzeptabel vielen falsch-negativen Befunden als auch zu inakzeptabel vielen falsch positiven Befunden, deren weitere Abklärung wiederum mit Risiken verbunden ist.

Zu [Empfehlung 4.2](#) bis [Empfehlung 4.5](#)

Für einen Algorithmus zur Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms entsprechend dieser Leitlinie (mit Verweis auf ausgewählte Empfehlungen) siehe [Abbildung 2](#).

Der PSA-Test als Screeningtest

Die empfehlungsstützenden Quellen zu [Empfehlung 4.2](#) werden in der Version 5.1 dieser Leitlinie [78] sowie im dazugehörigen Evidenztabellendokument [79] ausführlich besprochen.

Das PSA-basierte Screening von Prostatakarzinomen ist in der Literatur umstritten. In einer systematischen Übersichtsarbeit aller verfügbaren Screeningstudien mit insgesamt 721.718 Teilnehmern konnte kein Effekt eines PSA-basierten, populationsbasierten Screenings auf die Gesamtmortalität gesehen werden (RR 0,99, 95 % KI 0,98-1,01) [80]. Auch der Effekt auf die prostatakarzinomspezifische Mortalität war gering (RR 0,96, 95 % KI 0,85-1,08). Durch das Screening konnte ein Tod durch ein Prostatakarzinom bei 1.000 gescreenten Teilnehmern verhindert werden. Diesem Effekt stand die Erhöhung der Morbidität durch die Diagnostik und Therapie entgegen (1 Sepsis, 3 inkontinente Patienten, 25 impotente Patienten pro 1.000 Teilnehmer) [80].

Die 15-Jahres-Ergebnisse der CAP (Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer)-Studie aus England bestätigten, dass ein einmaliger PSA-Test bei 50 bis 69-jährigen Männern nur einen geringen Effekt auf die prostatakarzinomspezifische Mortalität nach 15 Jahren hatte [81]. Bei 415.357 Teilnehmern lag die Inzidenz für ein Prostatakarzinom bei 7,08 % im Screeningarm und 6,94 % im Kontrollarm. Nach 15 Jahren waren 1.199 von 12.013 Männer im Screeningarm und 1.451 von 12.958 im Kontrollarm verstorben (RR 0,92, 95 % KI 0,85-0,99; p=0,03).

Die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) mit repetitiven PSA-Tests zeigte hingegen bei 182.160 randomisierten Teilnehmern einen signifikanten Effekt des Screenings auf die prostatakarzinomspezifische Mortalität (RR 0,80, 95 % KI 0,72-0,89; p<0,001) [70]. Die absolute Risikoreduktion an einem Prostatakarzinom zu versterben, lag bei 162.243 Teilnehmern in der Altersgruppe von 55-69 Jahren bei 0,18 %. D. h. es sind in der Screeninggruppe nach bis zu 16 Jahren 520 von 72.890 und in der Kontrollgruppe 793 von 89.351 Männer verstorben [70]. Dies resultierte in einzelnen Studienarmen der ERSPC-Studie in der Verhinderung von 1-3 Todesfällen an Prostatakrebs durch ein PSA-basiertes Screening bei 1.000 Teilnehmern [80]. Mit einem längeren Nachsorgezeitraum (16 Jahre) reduzierte sich die Zahl der einzuladenden bzw. zu diagnostizierenden Teilnehmer, um einen Todesfall an Prostatakarzinom zu verhindern auf 570 bzw. 18 Männer.

In der aktuellsten Auswertung der Rotterdamer Kohorte der ERSPC-Studie mit 34.831 Teilnehmern im Alter von 55-74 Jahren nach 21 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigte sich eine signifikante relative Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität von 27 % (RR 0,73, 95 % KI 0,61-0,88). In absoluten Zahlen starben 198 Männer im Screeningarm und 278 im Kontrollarm. Damit reduzierte sich die Zahl der Einzuladenden (NNI), um einen Todesfall zu verhindern auf 246 und die der zu Diagnostizierenden (NND) auf 14 [61]. Das Auftreten von Prostatakarzinom-Metastasen konnte durch das Screening um ein Drittel reduziert werden: RR 0,67 (95 % KI 0,58-0,78). Es traten 297/2.708 Metastasen im Screeningarm (kumulative Inzidenz 1,7 %) und 439/1.706 Metastasen im Kontrollarm (kumulative Inzidenz 2,6 %) auf [61].

In der Göteborg-Screeningstudie (20.000 randomisierte Teilnehmer im Alter von 50-64 Jahren) reduzierte sich durch das PSA-basierte Screening die prostatakarzinomspezifische Mortalität um 35 % (RR 0,65, 95 % KI 0,29-0,78), bei denjenigen Teilnehmern, die im Alter von 55-59 gescreent wurden sogar um 53 % (RR 0,47, 95 % KI 0,29-0,78) [82].

Alle aktuellen Screeningstudien verwenden den auch im Algorithmus der European Association of Urology (EAU) empfohlenen PSA-Grenzwert von ≥ 3 ng/ml für eine weitergehende Risikoanalyse und Diagnostik [83]. In einer systematischen Übersicht nach Analyse von 11 diagnostischen Studien konnte für diesen Grenzwert eine nicht signifikant unterschiedliche Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu einem Grenzwert von 4 ng/ml gezeigt werden [71]. Eine systematische Analyse von altersspezifischen PSA-Grenzwerten bestätigte für 40 bis 60-jährige Männer die Sinnhaftigkeit eines Grenzwertes von ≥ 3 ng/ml vor Beginn einer weiterführenden Diagnostik [84].

Zusammenfassend zeigt sich in Studien mit einem geringen Verzerrungsrisiko bei längerer Beobachtungszeit durch das PSA-basierte Screening ein signifikanter Vorteil in der prostatakarzinomspezifischen Mortalitätsreduktion und ein noch deutlicherer Vorteil in der Verhinderung von Metastasen. Allerdings bleiben die absoluten Unterschiede gering und der Schaden für die unnötig gescreenten und diagnostizierten Teilnehmer ist bei einer NND von 14 erheblich.

Das multiparametrische MRT als initialer Screeningtest

Die Magnetresonanztomographie (MRT) detektierte in der IP1-Prostatagram-Studie häufiger klinisch signifikante Prostatakarzinome als ein PSA-Wert ≥ 3 ng/ml [85]. Dies konnte in einer kleineren randomisierten Studie aus Kanada allerdings nicht bestätigt werden [86]. Die Ergebnisse einer randomisierten Studie zum Vergleich der MRT und des PSA-Wertes als initialem Screening-Test stehen noch aus [87].

Altersbereich des Screenings

Der Beginn des PSA-basierten Screenings ist aktuell nicht geklärt. Die deutsche, prospektiv randomisierte PROBASE-Screeningstudie wird klären, ob das Screening mit 45 oder mit 50 Jahren begonnen werden sollte [88]. Bis zu dieser Klärung sollte, basierend auf den Daten der Malmö-Kohorte [89] die Information und Aufklärung über ein Prostatakarzinom-Screening weiterhin mit 45 Jahren stattfinden, weil der dann bestimmte Basis-PSA Wert eine hohe Prädiktion für das Auftreten von Metastasen bis 25 Jahre danach hat.

Die PROBASE-Studie konnte zeigen, dass 89 % der Männer im Alter von 45 Jahren einen PSA-Wert $< 1,5$ ng/ml haben und bis zum Alter von 50 Jahren ein extrem

geringes Risiko haben, ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Damit können die bisher jährlich empfohlenen Wiederholungsuntersuchungen ab einem Alter von 45 Jahren für die überwiegende Zahl von Männern auf 5-jährliche Intervalle reduziert werden [67].

Die ERSPC-Studie zeigte in ihrer Gesamtauswertung, dass ältere Männer (Alter > 70 bzw. >74 Jahre) nicht mehr vom PSA-basierten Screening profitieren [70]. In einer Analyse der SEER-Datenbank konnte gezeigt werden, dass die Rate an Überdiagnose ab einem Alter von 65 Jahren deutlich ansteigt, d. h. mit Beginn des Screenings in höherem Lebensalter steigt die Detektionsrate der Karzinome, die in der verbleibenden Lebenszeit ohne Screening nicht klinisch relevant würden [90].

Falsch-positive Befunde

Aus der ERSPC-Studie ist bekannt, dass unter den in der Studie definierten Screeningbedingungen nur bei 23 % der im Screening-PSA-Test positiven Personen in der Abklärung tatsächlich ein Prostatakarzinom gefunden wurde, d. h. die anderen 77 % Test-Positiven waren falsch-positiv [61]. Unter den in der PROBASE-Studie definierten Screeningbedingungen hatten 40 % der Screening-Positiven tatsächlich ein Prostatakarzinom, d. h. der Anteil der falsch-positiven Tests lag bei 60 % [74].

Überdiagnose und Übertherapie

Der Anteil der Überdiagnose wird von 2 % bis über 50 % angegeben [91], [90], [92]. In der ERSPC-Studie wurden bei 35 von 1.000 Männern Prostatakarzinome diagnostiziert, die im Beobachtungszeitraum von 21 Jahren nicht zu Metastasen führten. Bei 35 von 1.000 Männern sind also Prostatakarzinome „überdiagnostiziert“ worden, weil sie für den Mann keine Nachteile gebracht hätten, wenn sie unerkannt geblieben wären [93].

Hieraus kann einerseits eine psychologische Belastung resultieren, aber bei zu frühzeitiger Therapie dieser klinisch indolenten Karzinome resultiert dann auch ein messbarer Schaden durch Therapiefolgen (Inkontinenz, Impotenz). Je jünger die Gruppe ist, die gescreent wird, desto günstiger ist die Relation von Schaden und Nutzen [94]. Und je zurückhaltender klinisch indolente Karzinome behandelt werden, umso geringer ist der Schaden. Die Erhöhung der Rate an Patienten mit screen-detektierten Prostatakarzinomen führt dann nicht zu einem Schaden, wenn nur Patienten mit progredienter Erkrankung aktiv behandelt (Bestrahlung oder radikale Prostatektomie) werden. Viele Patienten können durch eine aktive Überwachung des Tumors vor Schaden bewahrt werden.

Über diese Vor- und Nachteile der Prostatakrebsfrüherkennung muss der ratsuchende Mann aufgeklärt sein (siehe nachfolgende [Tabelle 7](#)).

Tabelle 7: Vor- und Nachteile eines PSA-basierten Prostatakarzinom-Screenings

Vorteile	- Reduktion der Sterblichkeit am Prostatakarzinom bzw. der Metastasierung [61]: - ca. 3 von 1.000 gescreenten Männern sterben nicht am Prostatakarzinom - ca. 4 von 1.000 gescreenten Männern bekommen keine Metastasen - Reduktion der Früherkennungsuntersuchungen durch einen Basis-PSA-Wert im Alter von 45 Jahren [67]: 9 von 10 Männer haben im Alter von 45 Jahren einen Basis-PSA-Wert <1,5 ng/ml und benötigen dann für 5 Jahre keinen weiteren Test
Nachteile	- psychologische Belastung und Nebenwirkung der Diagnostik bei früh erkannten, aber nicht lebensbedrohlichen Tumoren [95], [96], - sog. „Überdiagnose“ bei ca. 14 Männern, um einen Todesfall zu vermeiden [61] - Gefahr der „Übertherapie“, wenn Tumore, die nicht lebensbedrohlich sind, operiert oder bestrahlt werden [61], [67], - unnötige Diagnostik bei erhöhten Basis-PSA-Werten ohne Tumornachweis (falsch-positiver Befund, 3 von 10 MRTs zeigen einen unauffälligen Befund, 3 von 4 Biopsien bei erhöhtem PSA-Wert zeigen keinen Tumor, 1 von 4 Biopsien nach auffälliger MRT zeigen keinen Tumor [97]) - geringe Wahrscheinlichkeit einer falschen Sicherheit durch unauffällige Basis-PSA-Werte trotz Nachweis eines klinisch signifikanten Tumors (falsch-negativer Befund; 0,7 von 1.000) [67] - häufige Wiederholung von PSA-Tests bei 1 von 10 Männern mit einem Basis-PSA-Wert von 1,5-3 ng/ml (alle zwei Jahre) [67] - in seltenen Fällen (1,0-1,4 %) führt die Biopsie zu behandlungsbedürftigen Infektionen [98]

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 4.6](#)

Für einen Algorithmus zur Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms entsprechend dieser Leitlinie (mit Verweis auf ausgewählte Empfehlungen) siehe [Abbildung 2](#).

Risiko-adaptierte Früherkennung

Um den potenziellen Schaden eines organisierten Screeningprogramms oder einer individualisierten Früherkennung des Prostatakarzinoms zu reduzieren, ist es notwendig, frühzeitig Risikogruppen zu identifizieren, die mit höherer Wahrscheinlichkeit von einem solchen Programm profitieren. Im Umkehrschluss ist es aus Sicht der Ratsuchenden wichtig, den negativ prädiktiven Wert eines Screeningtests zu verbessern, um eine möglichst hohe Sicherheit für den Fall zu erhalten, dass eine Screeninguntersuchung unauffällig ist [\[99\]](#).

Die risikoadaptierte Früherkennung verwendet zur Risikoeingruppierung folgende Faktoren, die für das Auftreten eines Prostatakarzinoms bedeutend sind: Alter, familiäre Belastung und genetische Prädisposition [100].

Zur weiteren Risikoadjustierung werden unterschiedliche diagnostische Verfahren angewendet. Die bisherigen Screeningstudien basieren vorwiegend auf der Bestimmung des PSA im Blut. Dieser erste Screeningtest wird dann durch weitere Screeningverfahren wie z. B. Risikokalkulatoren und Bildgebung ergänzt [101], [102].

Risikokalkulatoren haben sich in der Vergangenheit etabliert und bestehen vornehmlich aus Anamnesedaten bezogen auf Familienanamnese, Vorerkrankungen, Prostatagröße und Vordiagnostik (z. B. [103]). Risikokalkulatoren unter Berücksichtigung der genannten Faktoren sind im Internet verfügbar und können für die Abschätzung des individuellen Risikos verwendet werden; z.B. Risk Calculator 3 und 4, Prostate Cancer Research Foundation (<https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/>) alternativ Prostate Biopsy Collaborative Group (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/biopsy_risk_dynamic).

Die Wertigkeit von prädisponierenden genetischen Veränderungen im Screeningsetting ist noch unklar. Serumbiomarker wie 4Kscore® und Stockholm3®-Test werden in aktuellen Screeningstudien geprüft [104], [66], [105], [106].

Wichtig ist die Wiederholung des initial über 3 ng/ml erhöhten PSA-Werts. Allein durch diese einfache Maßnahme kann die Gruppe der Hochrisikopatienten, die dann eine MRT erhalten und nachfolgend ggf. invasiv diagnostiziert werden, auf nahezu 50 % reduziert werden [74].

Ejakulationen, Radfahren und andere „mechanische Belastungen“ der Prostata können zu Erhöhungen des PSA-Wertes führen, sodass dies spätestens vor der Kontrolle eines erhöhten PSA-Wertes zu vermeiden ist [107].

Bei der Beurteilung von PSA-Werten oder -Verläufen als Entscheidungsgrundlage ist zu beachten, dass neben der biologischen Variabilität (z. B. Anstieg mit dem Alter) und präanalytischen Einflussfaktoren auch die Methodenabhängigkeit und analytische Variabilität zu berücksichtigen sind. Das Verhältnis von freiem zum Gesamt-PSA kann grundsätzlich die Post-Test-Genauigkeit zur Vorhersage eines Prostatakarzinoms erhöhen, ist jedoch im für das Screening und die Früherkennung wichtigen Bereich von 2-4 ng/ml nicht ausreichend gut belegt [108]. Für Verlaufsuntersuchungen ist grundsätzlich dieselbe Methode (Hersteller, Analyseplattform) zu verwenden. Verschiedene zertifizierte Labormethoden können sich um bis zu 30 % unterscheiden. Zusätzlich werden bei Ringversuchen Abweichungen innerhalb einer Methode von +/- 25 % akzeptiert [109]. Die Bestimmung von PSA-Subformen (freies PSA mit seinen Komponenten proPSA, intact PSA, nicked PSA) und anderen Kallikreinen wie HK2 kann die Post-Test-Genauigkeit auch im PSA-Bereich der Früherkennung (2-4 ng/ml) erhöhen. Sie sind aber noch nicht ausreichend in vergleichenden Studien geprüft [105].

Nicht zertifizierte, semiquantitative und Point-of-Care-Testing-Methoden (z. B. Lateral-flow-Tests) sind für Screening- und Früherkennungsuntersuchungen nicht geeignet.

Insbesondere die skandinavischen Arbeitsgruppen haben risikoadaptierte Screeningstrategien randomisiert getestet. Die Stockholm-3-MRT, die Göteborg 2-Studie (Schweden) und die ProScreen-Studie aus Finnland setzen dazu die Kombination aus PSA und MRT-Bildgebung ein [104], [76], [75], [110]. Mit dieser

abgestuften Screeningstrategie konnte sowohl die Rate der unnötigen Biopsien als auch die Detektionsrate indolenter Prostatakarzinome relevant gesenkt werden. Die neue risikoadaptierte Strategie dieser skandinavischen Studien beinhaltet folgende wesentliche Elemente, die zur Reduktion des Schadens eines Prostatakrebscreenings bei erhaltener Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome (ISUP GG ≥ 2) führt:

- früherer Beginn des Screenings im Alter von 50 Jahren
- Ende des Screenings z. T. mit 60-63 Jahren
- PSA-Schwellenwert für eine Prostatakrebsdiagnostik 3 ng/ml
- zusätzliche blutbasierte Biomarkeruntersuchungen (4Kscore®, Stockholm3®-Test)
- MRT der Prostata
- Biopsie nur bei Männern mit pathologisch bewerteten MRTs (PI-RADS 3-5 oder PI-RADS 4-5)

Die Detektion indolenter Prostatakarzinome (ISUP GG 1) konnte in der Göteborg-Studie (Altersgruppe 50-60 Jahre) um die Hälfte reduziert werden (0,6 % vs. 1,2 %) und die Detektion signifikanter Prostatakarzinome wurde erhalten (0,9 % vs. 1,0 %) [75]. In der Stockholm-3-MRT-Studie bei älteren Männern (50-74 Jahre) blieb die Rate signifikanter Karzinome ebenfalls gleich (21 % vs. 18 %), die Detektionsrate insignifikanter Karzinome wurde auf ein Drittel reduziert (4 % vs. 12 %) [76]. In der finnischen ProScreen-Studie (Altersgruppe 50-63) wurde die Detektionsrate der signifikanten Karzinome mit der Kombination aus 4Kscore® und MRT verdoppelt (1,13 % vs. 0,62 %), die Detektion der indolenten Karzinome war allerdings in der Screeninggruppe ebenfalls erhöht (0,26 % vs. 0,14 %) [104]. Die ProScreen-Studie ist jedoch auf den Endpunkt der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität kalkuliert, sodass die Ergebnisse nur als vorläufig zu betrachten sind. Insgesamt reduziert die risikoadaptierte Screeningstrategie die Rate an Biopsien und die Detektionsrate nicht signifikanter Karzinome erheblich und ist damit dem populationsbasierten PSA-Screening über alle Altersgruppen hinweg deutlich überlegen.

Der optimale Beginn des PSA-basierten, risikoadaptierten Screenings bleibt aktuell noch unklar. Anhand der Daten einer schwedischen Studie konnte gezeigt werden, dass der in vergleichsweise jungen Jahren (45-50 Jahre) bestimmte PSA-Wert einen hohen prädiktiven Wert hat hinsichtlich des lebenslangen Risikos, an Prostatakrebs zu erkranken [89]. Das Erkrankungsrisiko erwies sich bei sehr niedrigen PSA-Werten als extrem niedrig und deutlich erhöht bei höheren PSA-Werten. Eine Implikation ist, dass bei starr festgelegten Screeningintervallen die Nutzen-Schaden-Bilanz bei in jungen Jahren niedrigen PSA-Werten ungünstiger ist als bei höheren PSA-Werten. Im Umkehrschluss sollte sich die Nutzen-Schadensbilanz dadurch optimieren lassen, dass die Screeningfrequenz von einem im Alter von 45-50 Jahren initial bestimmten PSA-Wert abhängig gemacht wird.

Die deutsche PROBASE-Studie testet seit 2014 den ersten Basis-PSA-Wert im Alter von 45 Jahren randomisiert gegen den Screeningbeginn mit 50 Jahren [74]. Auch PROBASE ist als Nicht-Unterlegenheitsstudie bezüglich des primären Endpunkts der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität kalkuliert und möchte die Überlegenheit des späteren Beginns mit 50 Jahren prüfen. Erste Ergebnisse dieser deutschen Screeningstudie außerhalb des primären Endpunkts zeigen, dass die durch einen PSA-Wert von $<1,5$ ng/ml im Alter von 45 Jahren definierte Niedrigrisikogruppe nicht früher als nach 5 Jahren erneut getestet werden muss [67] und dass die digital rektale

Tastuntersuchung keinen Stellenwert in der Früherkennung von Prostatakarzinomen hat [68].

Zu [Empfehlung 4.7](#) bis [Empfehlung 4.10](#)

Früherkennung bei familiärer Belastung

Prostatakarzinome treten bei Personen mit familiärer Belastung früher auf [111]. Das relative Risiko eines Prostatakarzinoms ist 2-3fach erhöht bei Personen, die einen (oder mehrere) erstgradig Verwandten (z. B. Vater, Bruder) mit Prostatakarzinom haben. Das Risiko steigt mit der Anzahl weiterer erkrankter Verwandter und einem jüngeren Erkrankungsalter der Verwandten [112], [10], [113], [114], [115], [116].

Der V. a. auf ein hereditäres Prostatakarzinom besteht, wenn ≥ 3 Männer mit Prostatakarzinom/Brustkrebs und Ovarialtumor in der blutsverwandten Familie, ≥ 3 Generationen in Folge oder ≥ 2 Männer im Alter ≤ 55 Jahre betroffen sind. Diese Männer haben ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken (relatives Risiko 2,3), für ein früheres Auftreten (relatives Risiko 3,93), für ein letales Prostatakarzinom (relatives Risiko 2,21) und ein erhöhtes Risiko für ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom (relatives Risiko 2,32) [111].

Früherkennung bei genetischer Disposition

Bei 5-15 % aller Prostatakrebskranken werden krankheitsauslösende Varianten/Mutationen in hochpenetranten Risikogenen vermutet [117]. Gene, die in diesem Zusammenhang genannt werden, sind u. a. die Gene BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53, ATM, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 und HOXB13.

Es ist jedoch für diese Gene noch nicht hinreichend geklärt, ob wirklich ein Zusammenhang mit einem erhöhten Prostatakarzinom-Risiko besteht und welche klinischen Konsequenzen, z. B. im Sinne von Früherkennungsmaßnahmen bei gesunden Personen, bei Vorliegen einer pathogenen Variante (pV) gezogen werden. Die IMPACT-Studie untersuchte ein PSA-basiertes Screening bei Personen mit pV in BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2 und MSH6.

In einer ersten Auswertung zeigte sich, dass die Prostatakarzinom-Inzidenzrate pro 1.000 Personenjahre bei Trägern einer pV des BRCA2-Gens höher war als bei Nichtträgern (19,4 vs. 12,0; $p=0,03$). Träger einer pV des BRCA2-Gens wurden in einem jüngeren Alter diagnostiziert (61 vs. 64 Jahre; $p=0,04$) und hatten häufiger eine klinisch signifikante Erkrankung als Nichtträger (77 % vs. 40 %; $p=0,01$). Keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Erkrankungsalter oder Tumorcharakteristika bestand zwischen Trägern einer pV im BRCA1-Gen und Nichtträgern [118]. Die Prostatakarzinom-Inzidenz war höher bei Personen mit einer pV im MSH2-Gen im Vergleich zu Nichtträgern (4,3 % vs. 0,5 %; $p=0,011$) und bei Trägern einer pV des MSH6-Gens im Vergleich zu Nichtträgern (3,0 % vs. 0 %; $p=0,034$). In der Gruppe der Träger einer pV des MLH1-Gens sowie in deren Kontrollgruppe trat kein Prostatakarzinom im Beobachtungszeitraum auf, sodass in einem längeren Beobachtungszeitraum untersucht werden muss, ob erhöhte Prostatakarzinom-Risiken bei Trägern einer pV im MLH1-Gen bestehen [119].

Durch genomweite Assoziationsstudien (engl: genome-wide association studies) wurden zahlreiche und in der Allgemeinbevölkerung häufige genetische Varianten (meist sog. single nucleotide variants) identifiziert, die jeweils für sich allein das Prostatakarzinom-Risiko geringfügig modifizieren. Das Zusammenspiel solcher Varianten kann für die personalisierte Risikoberechnung (Berechnung eines

individuellen polygenen Risiko Scores (PRS)) angewendet werden. Für das Prostatakarzinom wurden PRS entwickelt, die z. B. 147, 269, 451 oder 948 Niedrigrisikovarianten umfassen [120], [121], [122], [123].

Prostatakarzinomspezifische PRS sind ein vielversprechendes Werkzeug zur Risikostratifizierung, allerdings ist der Zeitpunkt und das Maß einer Einbindung in klinische Entscheidungsprozesse derzeit noch nicht geklärt. Studien zur klinischen Implementierung sind notwendig [124].

MRT-basierte Screeninguntersuchungen bei Patienten mit BRCA2, BRCA1- und ATM-Mutationen zeigen für die Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen eine 100-%-Sensitivität und einen negativen prädiktiven Wert von 100 % bei einer MRT mit PI-RADS ≥ 3 . Hingegen zeigte sich für ein alleiniges PSA-Screening bei Männern mit pV und einer PSA-Erhöhung ≥ 3 ng/ml lediglich eine Sensitivität von 57 % und ein negativ prädiktiver Wert von 73 % [125].

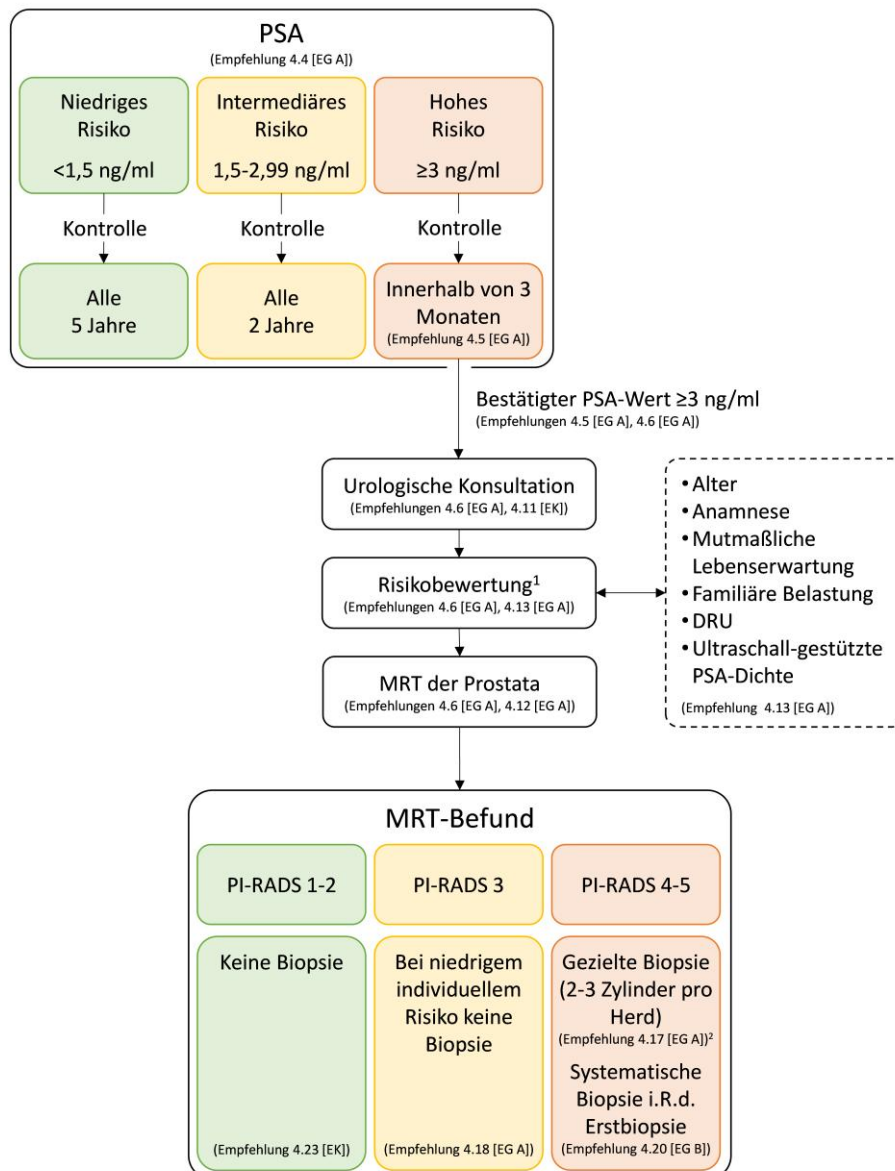
Akzeptanz von organisierten Screeningprogrammen

Obwohl die Relevanz organisierter Screeningprogramme belegt ist, gibt es viele Unklarheiten, wie diese Programme auf Bevölkerungsebene umgesetzt werden sollen. Grundsätzlich besteht bei Männern eine hohe Bereitschaft, Früherkennungsuntersuchungen durchführen zu lassen und die psychologische Belastung ist erst dann erhöht, wenn auffällige Befunde vorliegen [126]. Die Adhärenz zu risikoadaptierten Programmen ist dann hoch (>70-80 %), wenn das Programm grundsätzlich einmal angenommen wurde [127]. Die Akzeptanz von organisierten Screeningprogrammen wird aktuell im PRAISE-U-Projekt der EU geprüft (www.praise-u.eu). Erste Ergebnisse aus dem organisierten Prostatakrebs-Test-Programm in Schweden deuten auf eine Teilnahmerate von 35-40 % für risikoadaptierte Einladungsprogramme hin [128].

In Deutschland wird derzeit kein organisiertes Prostatakrebs-Screening angeboten. Die Empfehlungen gelten für eine individualisierte, risikoadaptierte Früherkennung des Prostatakarzinoms.

4.2 Diagnostik

Der folgende Algorithmus zur Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms entsprechend dieser Leitlinie (mit Verweis auf ausgewählte Empfehlungen) wird im Folgenden dargestellt ([Abbildung 2](#))



¹ z.B. unter Verwendung von Risikokalkulatoren (siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 4.13)

² Durchführung der gezielten Biopsie unter Berücksichtigung der Empfehlung 4.19

(DRU Digital-rektale Untersuchung; EG Empfehlungsgrad; EK Expertenkonsens; MRT Magnetresonanztomographie; PSA Prostata-spezifisches Antigen)

Abbildung 2: Algorithmus zur Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms mit Verweis auf ausgewählte Empfehlungen

4.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom (erhöhter PSA-Wert, Symptome) sollen Männer im Rahmen einer urologischen Konsultation über die Vor- und Nachteile einer Diagnostik und deren Konsequenzen beraten werden. Insbesondere soll über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, Überdiagnosen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen informiert werden.	
	Starker Konsens	

4.12, 4.13	Verknüpfte Empfehlungen: Evidenzbasiert	neu 2025
A	4.12 Eine MRT der Prostata im Rahmen der Primärdiagnostik soll ab einer bestätigten Erhöhung des PSA-Werts von ≥ 3 ng/ml und vor einer Biopsie erfolgen, sofern hieraus handlungsrelevante Konsequenzen resultieren.	2++, 2- [129] , [130] , [131] , [132] , [75] , [76] , [77] , [133] , [134]
A	4.13 Vor der Durchführung einer MRT der Prostata soll das individuelle Risiko zur Detektion eines Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung des Alters, der Anamnese, der mutmaßlichen Lebenserwartung, der familiären Belastung, der digital-rektalen Untersuchung und der Ultraschall-gestützten Bestimmung der PSA-Dichte mit dem Patienten besprochen werden.	2+, 1- [135] , [130] , [131] , [132] , [75] , [76] , [136] , [137]
Konsensstärke	Starker Konsens	

4.14	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei klinischem Verdacht auf ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom oder wenn eine Kontraindikation für eine MRT vorliegt, kann eine histologische Sicherung ohne vorangegangene MRT erfolgen.	
	Konsens	

4.15	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Durchführung einer MRT soll entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards und die Befundung durch einen für die MRT der Prostata zertifizierten Radiologen (Q2-Zertifikat der Deutsche Röntgengesellschaft) erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Die Stanzbiopsie soll unter Berücksichtigung aller bildmorphologischen Information erfolgen.	
Evidenzlevel 1+, 2++	[129] , [130] , [131] , [132] , [138] , [139]	
	Starker Konsens	

4.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Die in der MRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde (PI-RADS 4 und 5) sollen durch die Entnahme von 2-3 Zylindern pro Herd gezielt biopsiert werden.	
Evidenzlevel 2++	[129] , [130] , [131] , [132]	
	Starker Konsens	

4.18	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	PI-RADS 3 Befunde in der MRT der Prostata sollen bei niedrigem individuellem Risiko nicht biopsiert werden.	
Evidenzlevel 2++	[129] , [130] , [131] , [132]	
	Konsens	

4.19	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die gezielte Biopsie sollte über eine Software-basierte MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie, oder als MRT-gestützte Biopsie („in-bore“ ¹⁾) erfolgen. ¹⁾ gezielte Biopsie direkt im MRT	
Evidenzlevel 2++	[129]	
	Starker Konsens	

4.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Zusätzlich zur MRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen.	
Evidenzlevel 2++	[129] , [130] , [131] , [132]	
	Starker Konsens	

4.21	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Im Rahmen der Re-Biopsie nach tumorfreier Erstbiopsie kann auf eine zusätzliche systematische Biopsie verzichtet werden, wenn die systematische Biopsie initial durchgeführt wurde.	
Evidenzlevel 2++	[129] , [130] , [131] , [132]	
	Konsens	

4.22	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine periläsionale Biopsie (in der Penumbra der MRT-suspekten Läsion) kann durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2++ 2+	[140] , [141] , [142] , [143]	
	Starker Konsens	

4.23	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei PI-RADS 1 und 2 Befunden soll keine Biopsie durchgeführt werden.	
	Konsens	

4.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Die transrektale Ultraschalluntersuchung, auch als Hochfrequenz-Ultraschall, kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt.	
Evidenzlevel 2++	[144] , [145] , [146] , [147]	
	Konsens	

4.25	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine auf künstlicher Intelligenz-basierte Ultraschall-Bildanalyse kann bei transrektal Ultraschall-gestützter Biopsie genutzt werden.	
Evidenzlevel 1+	[148] , [149] , [139]	
	Konsens	

4.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Andere Ultraschall-Untersuchungsmethoden, wie der Kontrastmittel-verstärkte Ultraschall, Ultraschall-Elastographie und Histoscanning sollen nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 1-, 3	[150] , [151] , [152] , [153] , [154] , [155] , [156] , [157]	
	Starker Konsens	

4.27	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Die erneute gezielte Biopsie kann auch in Form einer MRT „in-bore“-Biopsie durchgeführt werden. ¹ gezielte Biopsie direkt im MRT	
Evidenzlevel 1-	[158] , [159] , [160] , [161] , [162] , [163]	
	Starker Konsens	

4.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige MRT soll bei fortbestehendem Karzinom-Verdacht eine Bildgebung mittels MRT, den geltenden Qualitätsstandards entsprechend, erfolgen.	
Evidenzlevel 2++	[164] , [165] , [160] , [163]	
	Starker Konsens	

4.29	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Nach negativer Re-Biopsie soll bei gleichbleibenden klinischen Parametern (PSA, PSA-Dichte) keine weitere invasive Intervention erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.30	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Die Stanzbiopsie soll gezielt unter bildgebender Kontrolle unter Einbeziehung der Lokalisationsinformationen transperineal oder transrektal erfolgen.	
Evidenzlevel 1++, 1-	[98] , [166] , [97]	
	Starker Konsens	

4.31	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Durchführung einer systematischen Stanzbiopsie im Rahmen einer gezielten Biopsie oder wenn eine MRT nicht durchgeführt werden kann, sollen alle Sextanten der Prostata mit insgesamt zehn bis zwölf Gewebezyllindern abgedeckt werden.	
Evidenzlevel 1++	[167]	
	Starker Konsens	

4.32	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Die transrektale Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaprophylaxe erfolgen.	
Evidenzlevel 1+	[168] , [169]	
	Starker Konsens	

4.33	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Risikopatienten sollte ein Rektalabstrich erfolgen.	
Evidenzlevel 1++, 1-	[98] , [166] , [97]	
	Starker Konsens	

4.34	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Povidon-Jod kann bei der transrektalen Biopsie angewendet werden.	
	Starker Konsens	

4.35	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei der transperinealen Stanzbiopsie kann auf eine Antibiotikaprophylaxe verzichtet werden.	
Evidenzlevel 1++, 1-	[170] , [171] , [98] , [97] , [166]	
	Starker Konsens	

4.36	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Verminderung des Schmerzempfindens während der Stanzbiopsie der Prostata soll eine Anästhesie vorgenommen werden.	
Evidenzlevel 1++	[172] , [173] , [174] , [175] , [176] , [177]	
	Starker Konsens	

4.37	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom soll eine Vorstellung in einer humangenetischen Sprechstunde und eine Keimbahn-Testung Prostatakarzinom-relevanter Gene angeboten werden.	
	Konsens	

4.38	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Männer mit einem Prostatakarzinom und einem Hinweis auf ein familiäres Tumorrisikosyndrom (u.a. erblicher Brust-/Eierstockkrebs, Lynch-Syndrom) soll eine Vorstellung in einer humangenetischen Sprechstunde und eine Keimbahn-Testung angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 4.11](#)

Aufklärung bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom

Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom (erhöhter PSA-Wert, Symptome) sollen Männer über die Vor- und Nachteile einer Diagnostik und deren Konsequenzen beraten werden. Insbesondere soll über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, Überdiagnosen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen informiert werden. Die weitere Diagnostik umfasst in der Regel eine Prostata-MRT (vgl. [Empfehlung 4.12](#)) aus deren Ergebnis sich die Indikation für eine Prostatabiopsie ergeben kann. Vor einer MRT bzw. vor einer Biopsie sind die klinischen Konsequenzen bei Nachweis, aber auch bei Nicht-Nachweis eines Prostatakarzinoms zu skizzieren. Dies gilt insbesondere für die Re-Biopsie nach vorangegangener Biopsie ohne Tumornachweis.

Besonders im Rahmen der Früherkennung Gesunder stellt die Biopsie einen messbaren Schaden dar, wenn kein Karzinom gefunden wird. Insbesondere in dieser Situation muss also der Nutzen gegen den Schaden aufgewogen und darüber aufgeklärt werden.

Zu [Empfehlung 4.12](#)

Die MRT in der Primärdiagnostik

Der klinische Verdacht auf ein Prostatakarzinom aufgrund einer PSA-Erhöhung ≥ 3 ng/ml soll durch eine MRT der Prostata zur weiteren Risikostratifizierung und Biopsieplanung verifiziert werden. Die MRT hat für die Detektion von ISUP ≥ 2 Prostatakarzinomen eine sehr hohe Sensitivität und einen sehr hohen negativ prädiktiven Wert von jeweils 91 % [\[129\]](#).

Der Einsatz der MRT zur Biopsieplanung führt im Vergleich zur systematischen Biopsie zur häufigeren Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (plus 12 %) und vor allem zur Reduktion des Anteils der detektierten klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinome (Detektionsverhältnis ISUP-1-Prostatakarzinome: 0,63 für Biopsie-naive Patienten, 0,62 für negativ biopsierte Patienten) und der hierfür benötigten Biopsiezylinder um etwa ein Drittel [\[129\]](#). Diese Vorteile sind für mindestens einmal negativ biopsierte Patienten größer als für Biopsie-naive Patienten und auch für ISUP ≥ 3 Prostatakarzinome größer als für ISUP ≥ 2 Prostatakarzinome.

Die Reduktion des Anteils der detektierten ISUP-1-Prostatakarzinome durch die gezielte MRT-gestützte Biopsie konnte durch drei prospektiv randomisierte Studien (PRECISION n=500 Patienten, 4M trial n=626 Patienten, MRI-FIRST trial n=275 Patienten) bestätigt werden [\[132\]](#), [\[130\]](#), [\[131\]](#). Das Detektionsverhältnis für ISUP-1-Prostatakarzinome betrug im 4M trial 0,56, in der PRECISION-Studie 0,41 und im MRI-FIRST trial 0,29 [\[132\]](#), [\[130\]](#), [\[131\]](#).

Die Reduktion unnötiger Biopsiezylinder lässt sich insbesondere realisieren, wenn man dem MRT-gestützten Diagnostikpfad folgt und ausschließlich in der MRT suspekte Areale gezielt biopsiert (MRT-gestützter Diagnostikpfad). Abhängig von dem gewählten Grenzwert sind bei ausschließlicher Biopsie von Likert-Score/ PI-RADS-Score ≥ 3 Läsionen 30 % (95 % KI 23 % – 38 %) der Biopsien vermeidbar, während bei einem Grenzwert von Likert-Score/PI-RADS-Score ≥ 4 Läsionen 59 % (95 % KI 23 %–38 %) der Biopsien vermeidbar sind [\[129\]](#). Die Vermeidung von Biopsien geht jedoch mit einer Nicht-Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen einher. In zwei großen prospektiv randomisierten Studien mit Biopsie-naiven Männern konnte dieser Anteil quantifiziert werden. In der MRI-FIRST-Studie wären ohne systematische Biopsie 5,2 % (95 % KI 2,8–8,7 %) der Männer mit einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom nicht diagnostiziert worden; in der 4M-Studie betrug dieser Anteil 4 % [\[131\]](#), [\[132\]](#). Der Anteil nicht detektierter klinisch signifikanter Prostatakarzinome sinkt auf 3 % (10/309), wenn man bei Patienten eine Biopsie ab einem PI-RADS-Score ≥ 3 durchführt [\[132\]](#).

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zeigte bei Biopsie-naiven Patienten einen Risiko-Unterschied in der Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms von 3 % (alle eingeschlossenen 25 Studien; 2 % in RCTs) und eines nicht signifikanten Prostatakarzinoms von –8 % (alle eingeschlossenen 25 Studien und nur RCTs) durch die MRT-gezielte Biopsie vs. der systematischen Biopsie. Bei den Patienten mit Re-Biopsie lag der Risikounterschied in der Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms von 5 % (alle eingeschlossenen 22 Studien) und eines

nicht signifikanten Prostatakarzinoms von 9 % (alle eingeschlossenen 22 Studien) durch die MRT-gezielte Biopsie vs. der systematischen Biopsie [178].

Tu et al. zeigten in ihrem systematischen Review und Metaanalyse (vier Studien) eine Risiko-Ratio in der Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms von 1,27 (95 % KI 0,69-2,32) und für ein klinisch nicht signifikantes Prostatakarzinom von 0,71 (95 % KI 0,37-1,39) im Vergleich gezielte Biopsie bei positiver MRT und systematischer Biopsie bei positiver MRT (vier randomisiert-kontrollierte Studien). Bei der Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie vs. alleiniger systematischer Biopsie bei negativer MRT zeigte sich eine Risiko Ratio für die Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms von 1,23 (95 % KI 0,73-2,07) und eines klinisch insignifikanten Prostatakarzinoms von 1,47 (95 % KI 0,54-4,03) [179]. In der Metaanalyse mit Studien (n=18), bei denen der Patient als eigene Kontrolle diente, zeigte sich bei Biopsie-naiven Patienten bei der Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen bei der gezielten vs. systematische Biopsie eine Risiko Ratio von 1,19 (95 % KI 1,10-1,30) [180].

Zwei große skandinavische Studien zeigten ähnliche Ergebnisse bezüglich der MRT-basierten Biopsiestrategie im Prostatakarzinom-Screening [75], [76]. Der kombinierte Diagnostikpfad (MRT-gestützte systematische + gezielte Biopsie) und der MRT-gestützte Diagnostikpfad detektierten bei Männern mit einem PSA ≥ 3 ng/ml einen ähnlichen Anteil klinisch signifikanter Prostatakarzinome (1,1 % (68/5.994) bzw. 0,9 % (110/11.986)) [75].

Die 10 (von insgesamt 5.994 gescreenten Teilnehmern) zusätzlich durch die systematische Biopsie detektierten Prostatakarzinome zeigten eine intermediäre Graduierung mit überwiegend geringem Tumolvolumen [75]. Der Anteil der klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinome war dagegen im „combined pathway“ doppelt so hoch wie im „MRI pathway“ (1,2 % (72/5.994) versus 0,6 % (66/11.986)) [75] und ist ein Beleg für die Gefahr der Überdiagnostik durch die systematische Biopsie.

In der zweiten Screeningstudie wurde nur dann kombiniert biopsiert, wenn eine positive MRT vorlag [76]. Im Vergleich zur klassischen systematischen TRUS-Biopsie bei PSA ≥ 3 ng/ml konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz der MRT der Anteil der detektierten klinisch signifikanten Prostatakarzinome 22 % größer, der Anteil der detektierten klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinome 62 % niedriger und die Biopsierate 48 % niedriger war [76].

Eine Metaanalyse mit 80.114 Männern aus 12 Studien konnte belegen, dass die Integration der MRT der Prostata in das Screening des Prostatakarzinoms mit einer Reduktion unnötiger Biopsien (OR 0,28), einer Reduktion der Überdiagnostik von klinisch nicht signifikanten Prostatakarzinomen (OR 0,34) bei gleichbleibender Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome im Vergleich zum alleinigen Screening mit dem PSA assoziiert war [181].

Zu Empfehlung 4.13 bis Empfehlung 4.15

Risikokalkulatoren

Zur individuellen Risikoabschätzung für ein Prostatakarzinom können Risikokalkulatoren, die klinische Parameter und/oder bildmorphologische Daten aus der MRT berücksichtigen, dienen [182], [183], [184]. Eine systematische Übersichtsarbeit identifizierte 45 extern validierte Risikokalkulatoren, wobei 28 an mehreren Kohorten validiert wurden [101]. Risikokalkulatoren sind allerdings

abhängig von der Prävalenz des Prostatakarzinoms in verschiedenen Subpopulationen, und können somit nicht ohne weiteres auf andere Subpopulationen transferiert werden.

Die beiden am häufigsten verwendeten und extern validierten Risikokalkulatoren, die an unterschiedlichen Populationen adaptiert wurden [185] sind der Rotterdam prostate cancer risk calculator (RPCRC) aus der ERSPC-Kohorte [186] und der PCPTRC 2.0 Risikokalkulator aus der Prostate Cancer Prevention Trial Kohorte [187].

Während die digital-rekatale Untersuchung (DRU) nicht mehr als Früherkennungsuntersuchung empfohlen ist (siehe [Empfehlung 4.1](#)), kommt sie während der Diagnostik, d.h. bei Patienten mit einem PSA-Wert ≥ 3 ng/ml, weiterhin zum Einsatz, da alle genannten Risikokalkulatoren die DRU beinhalten.

Der RPCRC-Risikokalkulator unter Hinzunahme der MRT wurde an Biopsie-naiven [183] und Patienten nach Prostatabiopsie ohne Tumornachweis [188] untersucht sowie mehrfach an verschiedenen Patientenkohorten extern validiert [184], [189], [190]. Diese erlauben das Abschätzen des individuellen Risikos sowie eine Reduktion unnötiger invasiver Diagnostik [182], [191]. Bei 200 Männern mit Erstbiopsie und mit MRT und kombinierter gezielter und systematischer Biopsie, hätte bei 73 Männern auf Basis des RPCRC eine Biopsie vermieden werden können. Dabei wären 2 von 51 $\geq$ ISUP2-Prostatakarzinom übersehen worden [183].

Neben der ärztlichen Einschätzung erlaubt die Geschwindigkeit des Gehens („gait speed“) eine Abschätzung der in [Empfehlung 4.13](#) genannten mutmaßlichen Lebenserwartung, welche bei der Beurteilung des Risikos berücksichtigt werden soll [192].

Diagnostik familiär belasteter Männer

Männer mit einer positiven Familienanamnese oder Patienten mit bekannter BRCA1/2-Mutation haben ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Das relative Risiko liegt bei 2,5-4,3 bei betroffenen erst-gradig Verwandten [193], [111].

Einsatz von Blut- und Urin-basierten Biomarkern in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Blut- oder Urin-basierte Biomarkersysteme wie PHI®/4Kscore®/Stockholm3®/Proclarix® bzw. PCA3®/SelectMDx®/Mi Prostate Score® (MiPS®)/ExoDx® können indolente Prostatakarzinome identifizieren bzw. in den Entscheid zur weiteren Diagnostik mittels MRT und Prostatabiopsie herangezogen werden, um weitere invasive Diagnostik zu vermeiden. Im Vergleich zum PSA weisen diese Biomarkersysteme eine bessere Diskriminierung zwischen dem Vorhandensein eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms und einem indolenten bzw. keinem Prostatakarzinom mit AUC-Werten von 0,784-0,82 auf [194], [195].

Wang et al. zeigten in einer systematischen Übersichtsarbeit und Netzwerk-Metaanalyse mit 9.952 inkludierten Patienten aus 16 Studien (eine retrospektive und 15 prospektive Studien), dass die Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert sowie die Genauigkeit des MiPS®, SelectMDx®, PCA3® sowie ExoDx® Prostate IntelliScore (alles Urin-basierte Biomarker) im Vergleich zum PSA sowohl in der Diagnostik, als auch im Screening gut sind [196]. Limitationen dieser Metaanalyse sind für einige Marker die teilweise zu geringe Anzahl identifizierter Arbeiten, die Heterogenität der dargestellten Studienergebnisse sowie die Inkonsistenz der Cut-off-Werte der einzelnen Marker in den identifizierten Studien.

Die Kombination von Biomarkern mit der MRT kann die diagnostische Diskriminierung noch weiter erhöhen [197] und die Voraussage eines Tumors bei unauffälliger MRT bzw. MRT mit unklaren Läsionen (PI-RADS 3) verbessern [198]. Eine prospektive Beobachtungsstudie mit 17 Zentren zeigte in den beiden primären Endpunkten (Nicht-Überlegenheit bzgl. der Sensitivität; Überlegenheit bzgl. der Spezifität) mit einer multiethnischen Kohorte mit 2.129 Patienten zur Biopsie, dass der STHLM3-Test mit einer relativen Sensitivität von 0,95 (95 % KI 0,92-0,99) einem PSA ≥ 4 ng/ml nicht unterlegen war und zeigte eine dreifach höhere Spezifität (relative Spezifität 2,91 (95 % KI 2,63-3,2)) gegenüber einem PSA-Wert ≥ 4 ng/ml bei der Detektion eines ISUP ≥ 2 Tumors in der Biopsie. Zudem konnte der STHLM3-Test gutartige Befunde um 45 % oder Befunde mit einem ISUP-1-Prostatakarzinom um 52 % reduzieren [199].

Josefsson et al. beschrieben in einer Subanalyse der Göteborg2-Screeningstudie den Blut-basierten 4Kscore® als einen Reflex-Test vor Durchführung der MRT bei einem PSA-Wert ≥ 3 ng/ml. Ein 4Kscore® $\geq 7,5$ % implizierte die Durchführung einer MRT bei einer PSA-Wert-Erhöhung. Bei der Nutzung dieses Cut-offs lag die geschätzte Zahl der vermiedenen MRTs bei 408 (41 %) von 1.000 Männern und 95 von 1.000 Männern (Reduktion von 28 %) vermieden eine Biopsie. Dadurch wären 23 % weniger ISUP1-Prostatakarzinome diagnostiziert worden. Die Area Under the Curve (AUC) für den 4Kscore® als Reflex-Test vor der MRT wurde auf 0,84 (95 % KI 0,79-0,89) für die Detektion eines intermediate- bzw. high-risk Prostatakarzinom berechnet [200].

In der finnischen ProScreen-Studie wurde bei einem erhöhten PSA-Wert und einem 4Kscore® $\geq 7,5$ % eine MRT und eine Biopsie bei PI-RADS ≥ 3 oder bei unauffälliger MRT bei einer PSA-Dichte ≥ 15 ng/ml² eine Biopsie durchgeführt. Dadurch wurden 34 von 97 Männern mit einer PSA-Erhöhung biopsiert und 21 Tumoren (davon 17 mit ISUP ≥ 2) nachgewiesen [104].

Allerdings ist die Verfügbarkeit von Analysen, beispielsweise für den 4K-Score und den Stockholm-3-Test, in Deutschland sehr limitiert. Proben müssen derzeit an zentralisierte Labore, teilweise im Ausland, gesandt werden. Es gibt keine externen Qualitätskontrollen (Ringversuche) für diese Tests. Beides schränkt die Praktikabilität und die Qualitätssicherung ein.

Indikation zur Biopsie der Prostata

Die Biopsieindikation hängt im Wesentlichen von der Befundung der zuvor durchgeführten MRTs ab. Männer sollen über die Wahrscheinlichkeit zur Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in Abhängigkeit vom PI-RADS-Score, des Alters sowie der Höhe des PSA und der PSA-Dichte aufgeklärt sein (siehe [Empfehlung 4.13](#)).

Die stärksten diagnostischen Prädiktoren für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms sind die PSA-Dichte und der PI-RADS-Score [201], [145], [202], [203]. Bei der PSA-Dichte ist zu beachten, dass diese mit einem klinisch signifikanten Prostatakarzinom nur in Drüsen bis 75 ml statistisch signifikant assoziiert ist [204].

Die Höhe des PI-RADS ist assoziiert mit der Detektionsrate eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms. In den prospektiven, randomisierten Studien zeigte sich bei PI-RADS 1-2; PI-RADS 3, PI-RADS 4 und PI-RADS 5 Detektionsraten von bis 6 %, bis 16 %, bis 62 % bzw. bis 70-83 % [205], [132], [131], [163], [130].

Die Kombination des PI-RADS-Scores mit der PSA-Dichte zeigte mit steigendem PI-RADS-Score und steigender PSA-Dichte einen Anstieg der detektierten ISUP Grad ≥ 2 Prostatakarzinome [203]. Eine PSA-Dichte von $\leq 0,15$ ng/ml/ml in Kombination mit einer negativen MRT (PI-RADS-Score < 3) führte für die Vorhersage eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms zu einem Anstieg des negativ prädiktiven Wertes auf 90,4 % [206]. Eine Metaanalyse mit 3.006 Biopsie-naiven Männern bezifferte die Prävalenz für ISUP ≥ 2 Prostatakarzinome in PI-RADS-Score 1-2 Befunden in Kombination mit einer PSA-Dichte $< 0,1$ ng/ml/ml auf 3 % (11/411) und in Kombination mit einer PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml/ml auf 7 % (17/256) [205]. In PI-RADS-Score 3 Befunden betrug die Prävalenz für ISUP ≥ 2 Prostatakarzinome in Kombination mit einer PSA-Dichte $< 0,1$ ng/ml/ml 4 % (3/74) und in Kombination mit einer PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml/ml 13 % (11/88) [205]. Eine weitere Metaanalyse mit 39 eingeschlossenen Studien zeigte eine Nachtest-Wahrscheinlichkeit für den Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms bei einer negativen MRT bei einer PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml/ml von 6 % und bei einer PSA-Dichte von $< 0,10$ ng/ml/ml von 4 % [207].

Qualitätsstandards zur Durchführung einer MRT

Eine hohe technische Qualität der MRT ist für die diagnostische Genauigkeit außerordentlich bedeutsam [208], [209], [210]. Die aktuellen Qualitätsstandards zur Vorbereitung und Durchführung der MRT der Prostata wurden von den zuständigen Fachgesellschaften (Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) und Berufsverband der Deutschen Radiologen (BDR)) publiziert [211], [212]. Ebenso hat eine hohe Expertise des Radiologen in der Befundung der MRT-Bilder einen stark positiven Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit [208], [213]. Diese Anforderungen gelten insbesondere für den Einsatz der MRT im Screening [214]. Die radiologischen Fachgesellschaften DRG und BDR sichern durch die Spezialzertifizierung MRT-Prostata mit dem Q2-Spezialzertifikat zur MRT der Prostata eine Expertise des zertifizierten Radiologen auf Expertenniveau. Voraussetzung für das Q2-Zertifikat sind: Q1-Zertifikat, Nachweis von mindestens 25 CME-Punkten innerhalb von maximal 60 Monaten aus von der AG Uroradiologie der DRG zertifizierten Kursen zur MRT der Prostata, Nachweis von 500 selbstständig durchgeführten MRT-Untersuchungen der Prostata (mit mindestens 150 histologisch gesicherten Prostatakarzinomen). Das Qualitäts-Ring-Radiologie-Zertifikat wiederum überprüft die Bildqualität und die Untersuchungsprotokolle entsprechend den aktuell gültigen Qualitätsstandards der zuständigen Fachgesellschaften (DRG und BDR) der eingesetzten Magnetresonanztomographen. Der Befund einer MRT der Prostata hat eine Qualitätsangabe (nach PI-QUAL) zu beinhalten.

Zu [Empfehlung 4.16](#) bis [Empfehlung 4.22](#)

Durchführung einer gezielten Biopsie in bildmorphologisch tumorsuspekten Arealen

Lu et al. zeigten, dass mit einer steigenden Anzahl von Zylindern aus der Läsion, die Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome aus den in der MRT-detektierten Läsionen ansteigt. Bei der Entnahme von nur zwei Zylindern aus der Region würden 25 % der klinisch signifikanten Prostatakarzinome übersehen werden [215]. Eine weitere Arbeitsgruppe zeigte in einer retrospektiven Auswertung von 451 Patienten, dass vorrangig der erste bis dritte entnommene Zylinder einen Tumornachweis zeigte (1. Zylinder 73 %; 2. Zylinder 15 % und der 3. Zylinder 9 %) [165]. Sonmez et al. zeigten ebenso in einer retrospektiven Auswertung mit 418 Patienten, dass die Anzahl der notwendigen Zylinder von dem PI-RADS-Score abhängt. Für die Biopsie von PI-RADS ≥ 4 Läsionen zeigten sie eine optimale Zahl von 2-3

Zylindern (18 % Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen mit 2-3 Zylindern) [216].

Gezielte Biopsien in tumorsuspekten Läsionen in der MRT

In einer systematischen Übersichtsarbeit mit Netzwerk-Metaanalyse, die 28 randomisiert-kontrollierte Studien inkludierte, zeigte sich, dass die gezielte Biopsie allein oder in Kombination mit der systematischen Biopsie oder die gezielte MRT-Biopsie anderen Ultraschall-basierten Biopsiestrategien (transrektale oder transperineale systematische Biopsie oder der Ultraschall-Kontrastmittelgestützten Biopsie) überlegen war. Für die Detektion signifikanter Prostatakarzinome zeigten sich folgende Detektionsraten (14 Studien inkludiert): MRT-gezielte und systematische Biopsie 74 %; Fusions-Biopsie und systematische Biopsie 67 %, transperineale Biopsie 51 %, MRT-gezielte Biopsie 43 %, transrektale Biopsie 33 % und Ultraschall-Kontrastmittelbiopsie 29 % [217]. Xie et al. zeigten in ihrer Metaanalyse und systematischen Übersichtsarbeit (insgesamt 26 Studien), dass die Kombination aus MRT-gezielter gegenüber der alleinigen systematischen Biopsie (n=24 Studien) eine erhöhte Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome (RR 1,27, 95 % KI 1,15-1,4; $p<0,001$) aufweist. Bei der MRT-gezielten Biopsie kombiniert mit der systematischen Biopsie gegenüber der alleinigen systematischen Biopsie zeigte sich ebenfalls eine höhere Detektionsrate (18 Studien; RR 1,44, 95 % KI 0,03-0,06; $p=0,001$) [218]. Ebenso konnte bei der alleinigen gezielten Biopsie gegenüber der systematischen Biopsie (Metaanalyse mit acht randomisiert-kontrollierten Studien), eine erhöhte Detektionsrate klinisch signifikanter Tumoren nachgewiesen werden (fünf Studien; RR 1,35, 95 % KI 0,98-1,86; $p=0,065$) [219].

Die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Lan et al. (18 Studien), die Patienten mit Re-Biopsie als kognitive Fusionsbiopsie, als MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie oder in-bore Biopsie inkludierte, wies eine bessere Detektionsrate klinisch signifikanter Prostatakarzinome gegenüber der systematischen Biopsie (Detektionsrate in Bezug zur systematischen Biopsie 0,043 (95 % KI 0,03-0,06; $p=0,001$)) bei einer ähnlichen Gesamtdetektionsrate nach [220]. Die kognitive Fusionsbiopsie, die Software-basierte MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie und in-bore Biopsie weisen dabei ähnliche Prostatakarzinom-Detektionsraten ($p=0,4$) auf [221].

Zusätzlicher Nutzen der systematischen Biopsie bei der Erst-Biopsie

Der zusätzliche Nutzen für die Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms durch eine zusätzliche gezielte Biopsie in MRT-tumorsuspekten Läsionen (PI-RADS ≥ 3) bei Biopsie-naiven Patienten lag bei 6,3 % [129], 7,6 % [131] und 7 % [132]. Vice versa, durch eine zusätzliche systematische Biopsie zur gezielten Biopsie lag der zusätzliche Nutzen bei einer Mehrdetektion von 4,3 % [129], 5,2 % [131], und 5 % [132] durch die systematische Biopsie.

Zusätzlicher Nutzen der systematischen Biopsie bei der Re-Biopsie

Die Mehrdetektion eines Prostatakarzinoms durch eine gezielte Biopsie und eine zusätzliche systematische Biopsie lag bei 9,6 % bzw. 2,3 % [129]. In einer prospektiven Studie mit 152 Patienten, die eine gezielte und eine systematische Biopsie erhielten, konnte in der gezielten Biopsie in 47 % und in der systematischen Biopsie in 32 % ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden (95 % KI 6,0-22 %; $p<0,001$). Die gezielte Biopsie detektierte mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome als die systematische Biopsie (32 % vs. 16 %; 95 % KI 11-25 %; $p<0,001$).

Die gezielte Biopsie verfehlte 1,3 % signifikanter Prostatakarzinome [222]. Die Kombination aus systematischer und gezielter Biopsie im Vergleich zur alleinigen gezielten Biopsie erbrachte einen Unterschied in der Detektionsrate von 6 % für alle Prostatakarzinome, 5 % für klinisch insignifikante Prostatakarzinome und 1 % für klinisch signifikante Prostatakarzinome [222].

Zusätzlicher Nutzen von periläsionalen Biopsien

Eine prospektive Studie mit 262 Patienten mit zusätzlicher Entnahme periläsionaler Biopsiezylinder aus der Penumbra, also der unmittelbaren Umgebung der Läsion mit einem Durchmesser von 10 mm, zeigte, dass durch eine gezielte Biopsie in die Läsion und eine periläsionale Biopsie 7 % (18/262) klinisch signifikanter Tumor übersehen worden wären, wenn keine weitere systematische Biopsie durchgeführt worden wäre. Die Rate nicht signifikanter Tumoren wurde damit aber um ein Drittel reduziert [140]. Eine weitere Studie mit 168 Biopsie-naiven Patienten zeigte einen Anstieg der Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms von 62 % auf 72 % durch 4 zusätzliche Zylinder aus der Penumbra [141].

Eine weitere, prospektive Studie, die 190 Patienten einschloss, wies keinen Unterschied in der Detektion eines signifikanten Prostatakarzinoms durch eine zusätzliche Biopsie der Penumbra mit sechs Zylindern zu der gezielten Biopsie versus der gezielten Biopsie mit systematischer Biopsie auf [142]. Eine Studie mit 505 Patienten, zeigte für die gezielte Biopsie mit Biopsie der Penumbra der Läsion in einem Radius von 10 mm ähnliche Detektionsraten eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms wie die gezielte Biopsie kombiniert mit einer systematischen Biopsie (35 % vs. 37 %; $p=0,2$) jedoch mit einer Reduktion der Detektion eines nicht signifikanten Prostatakarzinoms um 19 % [143].

Zu Empfehlung [Empfehlung 4.23](#)

Indikationsstellung zur Biopsie bei unauffälliger MRT

In einer Metaanalyse (17 Studien, 1.300 Patienten) wurde die Prävalenz für ISUP ≥ 2 -Prostatakarzinome unter Verwendung der aktuellen PI-RADS-Klassifikation v2.1 in PI-RADS 1-Befunden mit 2 %, in PI-RADS 2-Befunden mit 4 %, in PI-RADS 3-Befunden mit 20 %, in PI-RADS 4-Befunden mit 52 % und in PI-RADS 5-Befunden mit 89 % angegeben [223]. Die Berücksichtigung des PI-RADS-Scores im Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator führte für einen PI-RADS-Score ≥ 3 sowohl für Biopsie-naive Männer als auch für negativ vorbiopsierte Männer zu einem Anstieg der diagnostischen Genauigkeit (AUC 0,84 vs. 0,76 für Biopsie-naive Männer, AUC 0,85 vs. 0,74 für negativ-biopsierte Männer) [224].

In einer multizentrischen longitudinalen Kohortenstudie wurden Männer mit initialem unauffälligem MRT oder mit auffälligem MRT, aber ohne Tumornachweis in der ersten Biopsie für 3 Jahre überwacht. Bei Männern mit initialen suspekten MRT wurde eine Biopsie empfohlen. Bei den 593 eingeschlossenen Männern wiesen 286 (48 %) eine unauffällige MRT auf. Insgesamt vermieden 261 (44 %) der Männer die Biopsie initial und 242 (41 %) im Verlauf der 3 Jahre Nachbeobachtung. 279 Männer traten in die Nachbeobachtungsphase ein. 233 Männer führten diese komplett für 3 Jahre durch. Unter diesen wiesen lediglich 7 Männer ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom im weiteren Verlauf auf. Bei Männern mit initial auffälligem MRT wiesen 7 % im weiteren Verlauf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom auf [225].

Zu [Empfehlung 4.24](#) bis [Empfehlung 4.26](#)

Der transrektale Ultraschall in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Der transrektalen Ultraschalls (TRUS) nach DEGUM-Standard dient der Darstellung und der Beurteilung der gesamten Prostata [226] und unterstützt die Durchführung der Biopsie durch die räumliche Darstellung der Prostata. Ebenso kann der einfache TRUS zur Volumetrie eingesetzt werden, und damit hilfreich bei der Bewertung des PSA-Wertes und Berechnung der PSA-Dichte sein. Zwei retrospektive Kohortenstudien [227], [228], in denen unter Verwendung kombinierter morphologischer Ultraschall-Kriterien zusätzlich zur systematischen Biopsie gezielte Probeentnahmen erfolgten, wiesen bei einer verbesserten Spezifität eine Anhebung des positiven prädiktiven Werte auf. Lee et al. [227] erzielten einen positiven prädiktiven Wert von 83 % (im Gegensatz zu 52 % für die systematische Biopsie allein) bei Vorliegen sonographischer Malignitätskriterien.

Gezielte Biopsien in tumorsuspekten Läsionen im Hochfrequenz-Ultraschall (Mikro-Ultraschall)

Die Evidenz zur Nutzung des Hochfrequenz-Ultraschalls basiert auf einzelnen randomisierten Studien. Es liegen Daten retrospektiver, aber auch prospektiver Fallkohorten vor. Die Daten einer aktuell noch rekrutierenden Studie stehen noch aus. In einer randomisierten, prospektiven Studie wurden 1.767 Patienten in den Hochfrequenz-Ultraschall vs. konventionellem Ultraschall randomisiert. Die Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms unterschied sich nicht in den beiden Armen (Hochfrequenz-Ultraschall 34,6 % vs. konventionellen Ultraschall 36,6 % ($p=0,21$)). Allerdings wurde hier noch ein Hochfrequenz-Ultraschallgerät der ersten Generation verwendet [229]. Mit der Implementierung des Graduierungssystems PRIMUS für den Hochfrequenz-Ultraschall kam es zu einer Verbesserung der Sensitivität von 24,6 % auf 60 %; die Spezifität fiel jedoch von 84 % auf 63 % [229].

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse mit 15 inkludierten Studien, darunter zehn prospektive Studien, zeigte für den Hochfrequenz-Ultraschall gegenüber der systematischen Biopsie keine höhere Rate an klinisch signifikanten Prostatakarzinomen als die systematische Biopsie (fünf inkludierte Studien; Detektionsrate 1,18 (95 % KI 0,84-1,58)) bei einer geringeren Rate an nicht signifikanten Prostatakarzinomen (vier Studien, Detektionsrate 0,55 (95 % KI 0,41-0,73)) [230].

In einer prospektiven Fallkohorte mit 159 Patienten zeigte sich durch die gezielte Biopsie mit dem Hochfrequenz-Ultraschall eine höhere Rate an höheren ISUP-Graden als in der systematischen Biopsie (26 %). In der zusätzlich durchgeführten MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie wurden 16 % zusätzliche Prostatakarzinome nachgewiesen. Bei Patienten mit MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie ohne Tumornachweis konnten in weiteren 17 % ein Prostatakarzinom durch die gezielte Biopsie in Hochfrequenz-Ultraschall suspekten Läsionen nachgewiesen werden [231].

In einer weiteren prospektiven Studie mit 125 Biopsie-naiven Patienten mit unauffälliger MRT detektierte der Hochfrequenz-Ultraschall mit gezielter Biopsie mit einer Sensitivität von 97 % und einer Spezifität von 30 % signifikante Prostatakarzinome [144].

In einer multizentrischen, einarmigen Studie mit 1.040 Patienten, die sowohl eine Hochfrequenz-Ultraschall-gezielte Biopsie als auch eine MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie erhielten Sensitivitäten von 94 bzw. 90 % ($p=0,03$), negative prädiktive Werte von 85 bzw. 77 %, Spezifitäten von 22 bzw. 22 % und positive prädiktive Werte von 44 bzw. 43 % [232].

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, die die Hochfrequenz-Ultraschall-geführte Biopsie mit der MRT-gestützten Biopsie als Eigenkontrolle (13 eingeschlossene Studien mit 1.125 Patienten) untersuchte, zeigte, dass die Ratio für die Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms bei 1,05 (95 % KI 0,93-1,19) und für das klinisch insignifikante Prostatakarzinom bei 0,94 (95 % KI 0,73-1,22) lag und deshalb mit der MRT-gezielten Biopsie vergleichbar ist [\[233\]](#).

Eine weitere Metaanalyse mit 11 inkludierten Studien (1.081 Patienten) mit dem Vergleich Hochfrequenz-Ultraschall- und MRT-gestützte Biopsie wies eine Odds Ratio von 1,01 (95 % KI 0,83-1,22; $p=0,92$) für das klinisch signifikante Prostatakarzinom und von 0,92 (95 % KI 0,68-1,25) auf [\[234\]](#).

Gezielte Biopsien in tumorsuspekten Läsionen anderer sonographischer Bildmodalitäten

Wie von Ukimura et al. beschrieben, erhöht sich die Genauigkeit der Biopsie bei einer gezielten Biopsie mit MR-TRUS-Bildfusion, wenn eine MR-tumorsuspekte Läsion auch im TRUS sichtbar ist. Dies führt zu einer besseren Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen. Gezielte Biopsien übertrafen die systematischen Biopsien bei der Detektion von Prostatakarzinomen und klinisch signifikanten Prostatakarzinomen. Die MRT hilft bei der Auswahl derjenigen unter den multiplen TRUS-sichtbaren echoarmen Läsionen, die am verdächtigsten sind, Prostatakarzinom zu beherbergen, und daher ein Ziel für eine Biopsie darstellen. Bei der Anwendung der MR-TRUS-Fusionstechnologie ist Fachwissen in der Interpretation sowohl von Echtzeit-TRUS als auch der MRT unerlässlich [\[235\]](#).

Eine multizentrische, dreiarmlige, randomisiert-kontrollierte Studie, die 400 Patienten mit Erstbiopsie einschloss, verglich eine auf KI-basierte, Ultraschall-Bildanalyse-gezielte 6-fach Biopsie (AIUS-TB) mit einer kognitiven MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie plus systematischer Biopsie und die systematische 12-fach Biopsie. Die Studie spiegelt nicht den in dieser Leitlinienversion empfohlenen Diagnostikpfad wider, da nur 42/134 (31 %) der Patienten im MRT-Arm eine PI-RADS 4 oder 5 Läsion aufwiesen; die Detektionsrate bei diesen Patienten mit kognitiver Fusion war mit 57 und 67 % vergleichsweise niedrig. Weitere 44 Patienten (33 %) wiesen eine PI-RADS 3 Läsion, der Rest keine karzinomverdächtige Läsion auf. In diesem Kollektiv unterschieden sich weder die Detektionsraten für ein klinisch-signifikantes Prostatakarzinom in den drei Armen (AIUSP: 32,2 %; kognitive Fusionsbiopsie: 23,1 % ($p=0,240$), alleinige systematische Biopsie: 26,3 % ($p=0,692$)), noch die Rate an nicht-signifikanten Prostatakarzinomen (AIUSP: 17,3 %; kognitive Fusionsbiopsie: 12,7 % ($p=0,618$), alleinige systematische Biopsie: 8,3 % ($p=0,084$)). Die Ratio der positiven Biopsiezylinder im Verhältnis zur Anzahl der entnommenen Gesamtzyylinder war in der TRUS-SB-Gruppe (11,0 %, 176/1598) und in der mpMRI-Gruppe (12,7 %, 204/1608) deutlich niedriger als in der AIUSP-Gruppe (22,7 %, 181/798, $p<0,001$). Die Autoren schlussfolgerten, dass AISUP-TB eine Alternative zur systematischen Biopsie darstellen könnte [\[236\]](#).

Die softwarebasierte, künstliche Intelligenz-basierte Ultraschall-Bildanalyse (AIUS-TB – artificial intelligence ultrasound – targeted biopsy) zeigte an prospektiv erhobenen Daten bei 71 Patienten mit einer medianen Langzeitnachbeobachtungszeit von 12 Jahren weiterhin die Möglichkeit einer Beurteilung von bildmorphologischen Veränderungen, die über gezielte Biopsien im Verlauf überprüft wurde [\[149\]](#). Daten von 64 Patienten wurden vor dem Eingriff mittels einer künstliche Intelligenz-basierten Softwareanalyse untersucht. Die Ergebnisse der Analyse wurde mit Großflächenschnitten des Prostatektomiepräparates verglichen. Die Sensitivität, die

Spezifität, der negativ-prädiktive und der positiv-prädiktive Wert für den Nachweis von klinisch signifikantem Prostatakrebs betrugen 69 %, 77 %, 88 %, 50 % bzw. 75 % [237].

Künstliche Intelligenz (KI)-Anwendungen zur Unterstützung und Verbesserung der MRT der Prostata zeigen zur Detektion karzinomsuspekter Areale vielversprechende Ergebnisse. Die vorhandenen Modelle müssen jedoch vor ihrem Einsatz in der Routine auf die jeweilige Umgebung und spezifische Eignung neutral getestet werden, da die Reproduzierbarkeit und Sicherheit/Richtigkeit der Ergebnisse u.a. bei einer Verwendung von Bilddatensätzen anderer als in der jeweiligen Trainings-Kohorte verwendeten MRT-Geräten, Feldstärken und Sequenzeinstellungen, unterschiedliche Bildqualitätswerte (z. B. PI-QUAL-Scores) sowie unterschiedliche Altersgruppen (i.d.R. basieren die Anwendungen auf Datensätzen von Männern im medianen Alter von 65 Jahren) bisher nicht vollständig geklärt ist. Basierend auf neutralen Validierungen mittels ausreichend großer Kontroll-Kohorten mit sehr gutem histologischen Referenzstandard soll für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score $\geq 3 + 4$ eine Sensitivität von $>90\%$, eine falsch-positiv-Rate von 90% erreicht werden [238]. In der Literatur veröffentlichte Sensitivitäten verschiedener KI-Modelle reichen beispielhaft von 92% bis 96% bei Spezifitäten von 47% bis 69% [239], [240], [241], [242]. Es konnte gezeigt werden, dass bei substantiellem Training die KI-Modelle das diagnostische Niveau von Experten erreichen und damit die Befundungsqualität insbesondere von weniger erfahrenen Radiologen erhöhen können [243], [244]. Des Weiteren können KI-Modelle möglicherweise die Sicherheit von weniger erfahrenen Radiologen erhöhen und signifikant die Befundungszeit reduzieren [240]. In einer internationalen Multicenterstudie erreichte eine state-of-the-art KI-Software für die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome im Vergleich zu in der MRT der Prostata erfahrenen Radiologen eine höhere Area Under the Curve (91% versus 86%) [241]. Bei gleicher Spezifität von $57,7\%$ detektierte die KI-Software $6,8\%$ ($9/133$) mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome beziehungsweise $50,4\%$ ($57/113$) weniger falsch positive Befunde und 20% ($8/40$) weniger klinisch nicht signifikante Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score 6. Der Vergleich mit den Ergebnissen der klinischen Routine unter Berücksichtigung der klinischen Informationen ergab bei gleicher Sensitivität von $96,1\%$ eine nur minimal geringere Spezifität des KI-Modells von $68,9\%$ versus $69,0\%$ [241]. Eine relevante Schwierigkeit ist jedoch, dass insbesondere weniger erfahrene Befunder die Ergebnisse der KI nur eingeschränkt oder gar nicht hinterfragen können, sodass ein Risiko der ungefilterten Übernahme der KI-Ergebnisse besteht. Darüber hinaus gibt es auch Studien, die belegen, dass eine KI-Software die Performance erfahrener Radiologen verschlechtern kann [245]. Eine Grundvoraussetzung für die Verwendung von KI-Anwendungen muss daher eine Supervision durch einen erfahrenen Radiologen sein (mind. Q2-Status) und eine genaue Validierung der KI-Software mit exakten Angaben zur diagnostischen Genauigkeit der getesteten Kollektive. Es ist auch nicht geklärt, wie mit Unterschieden zwischen Ergebnissen eines KI-Algorithmus und denen des befundenden Radiologen zu verfahren ist. Eine besondere Schwierigkeit in der Prostata-MRT-Diagnostik stellt die Heterogenität der Befunde in der Prostata dar. Während eindeutige (größere) Karzinome bei entsprechender Untersuchungsqualität einfach gefunden werden können, sind diffusere und atypische Karzinome deutlich schwieriger zu detektieren. Dies gilt natürlich auch für KI-Anwendungen.

Hinsichtlich der auf dem transrektalen Ultraschall-basierten Bildgebung identifizierte der multiparametrische Ultraschall (mpUS) (Kombination aus Graubild-Ultraschall, Kontrastmittelultraschall, Farb-Doppler-Ultraschall und Elastographie) in der

prospektiven CADMUS-Studie, bei der Männer mit V.a. ein Prostatakarzinom einer multiparametrischen MRT und einem multiparametrischen Ultraschall zugeführt wurden, weniger klinisch signifikante Prostatakarzinome als die MRT, führte aber aufgrund auffälliger Befunde zu der Durchführung zusätzlicher Biopsien. Eine Einschränkung der Ultraschall-basierten Verfahren ist ihre hohe Variabilität zwischen den Untersuchern [246].

Für den Kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS) und die Elastographie liegen je eine randomisiert-kontrollierte Studie [150], [152], mehrere prospektive oder retrospektive Kohortenstudien und Fallserien vor. In einer Metaanalyse und systematischen Übersichtsarbeit mit 15 inkludierten Studien, darunter 11 prospektive Studien, demonstrierten fünf Studien eine verbesserte Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome (OR 2,33, 95 % KI 1,33-4,09; $p=0,006$) bei einer jedoch hohen Heterogenität der Studien und ohne Betrachtung des Verzerrungsrisikos in der Metaanalyse [247]. Für die Elastographie zeigte sich in einer randomisiert kontrollierten Studie mit dem Referenzstandard Histologie aus einer systematischen Biopsie mit zehn Proben kein statistisch signifikanter Vorteil für die zusätzliche Beurteilung der Gewebeelastizität und die gezielte Biopsieentnahme auffälliger Areale [152]. Die Fallserien und Kohortenstudien zeigen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Testgüte des Verfahrens Elastographie (positiver prädiktiver Wert zwischen 20 % und 87,8 %) [248], [249], [153], [154], [155], [156], [157].

Der Großteil der identifizierten Arbeiten für den CEUS kamen aus einer Einrichtung. Eine RCT mit lediglich 100 Patienten zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für CEUS (16 % entdeckte Karzinome vs. 13 % mit TRUS allein ($p=0,04$)) [150]. Für Histoscanning existierten lediglich zwei explorative Pilotstudien [150], [151].

Einsatz der PSMA-PET-Bildgebung in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms

In einer einarmigen Phase-II-Fall-Kontroll-Studie wurde die PSMA-PET mit der MRT bzw. deren Kombination bei 296 Patienten, die sich erstmalig zur Prostatabiopsie vorstellten, verglichen. Die PSMA-PET zeigte in Kombination zur MRT eine signifikant verbesserte Sensitivität und einen signifikant verbesserten negativ prädiktiven Wert zur Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen.

Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für den Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in MRT, PSMA-PET und in der Kombination aus MRT und PSMA-PET

	MRT Prostata	PSMA-PET	Kombination aus PSMA-PET und MRT
Sensitivität (%) Ratio zur MRT	83 (77-89)	90 (84-94) 1,08 ($p=0,078$)	97 (93-99) 1,16 ($<0,001$)
Spezifität (%) Ratio zur MRT	53 (44-62)	50 (41-59) 0,94 ($p=0,60$)	40 (31-49) 0,75 ($p=0,011$)
Positiv prädiktiver Wert (%) Ratio zur MRT	69 (62-75)	69 (62-75) 1,00 ($p=0,91$)	67 (60-73) 0,97 ($0=0,36$)

	MRT Prostata	PSMA-PET	Kombination aus PSMA-PET und MRT
Negativ prädiktiver Wert (%) Ratio zur MRT	72 (61-80)	90 (70-88) 1,12 (p=0,14)	91 (80-97) 1,27 (p<0,001)

Zusätzlich wurden drei systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, die die ⁶⁸Ga-PSMA-PET-11 mit der MRT der Prostata verglichen haben, identifiziert. Die Metaanalyse von Ren et al. inkludierte 16 Studien mit insgesamt 1.227 Patienten in einer inhomogenen Patientenpopulation. Die Darstellung eines Prostatakarzinoms durch die PSMA-PET-Bildgebung war gegenüber der MRT nicht verbessert (gepoolte Sensitivität PSMA-PET-Diagnostik vs. MRT: 0,87 (95 % KI 0,80–0,92, I²=95 %) vs. 0,84 (95 % KI 0,75–0,92, I²=95 %); p=0,62, gepoolte Spezifität PSMA-PET-Diagnostik vs. MRT: 0,80 (95 % KI, 0,69–0,89, I²=96 %) vs. 0,74 (95 % CI: 0,61–0,86, I²=97 %); p=0,5) [250].

Eine weitere Metaanalyse schloss 10 Studien mit 918 Patienten ein. Hier erfolgte sowohl eine Auswertung auf Patienten- und Läsionsebene für die Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms. Auf Patientenebene, also der Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms für einen einzelnen Patienten, zeigte sich hier eine bessere Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome als mit der MRT (gepoolte Sensitivität MRT: 0,87 (95 % KI 0,83-0,91), gepoolte Sensitivität PSMA-PET/CT: 0,93 (95 % KI 0,90-0,96); gepoolte Spezifität MRT: 0,47 (95 % KI 0,23-0,71), gepoolte Spezifität PSMA-PET/CT: 0,54 (95 % KI 0,23-0,84)). Allerdings zeigte sich auf Läsionsebene, also der Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in einer bildmorphologisch tumorsuspekten Läsion, dass beide bildmorphologischen Verfahren tumorsuspekte Herde ähnlich gut lokalisierten (gepoolte Sensitivität MRT: 0,63 (95 % KI 0,52-0,74), gepoolte Sensitivität PSMA-PET/CT 0,79 (95 % KI 0,62-0,92); gepoolte Spezifität mpMRI: 0,88 (95 % KI 0,81-0,95), gepoolte Spezifität PSMA-PET/CT: 0,71 (95 % KI 0,47-0,90; p=0,0226). In dieser Metaanalyse war die Definition des klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in den eingeschlossenen Studien inhomogen [251].

Eine weitere Metaanalyse, die 39 retrospektive und prospektive Studien mit 3.630 Patienten inkludierte, aber eine nicht zufriedenstellende Qualität entsprechend der QUADAS2-Kriterien aufwies, verglich die PSMA-PET/CT mit dem MRT der Prostata. Hier zeigte sich für die Gesamtdetektionsrate für das Prostatakarzinom eine RR von 1,01 (95 % KI 0,99-1,03; p=0,533) [252].

Eine Phase-II-Studie untersuchte bei 150 Patienten mit nachgewiesenem intermediate und high-risk Prostatakarzinom die Voraussage des lokalen Stagings der ¹⁸F-PSMA-1007-PET/CT versus MRT. Es zeigte sich bei 134 der 150 Patienten, die letztendlich eine radikale Prostatektomie erhielten, eine Überlegenheit der PSMA-PET gegenüber der MRT bzgl. der Genauigkeit des endgültigen pathologischen Tumorstadiums (45 % vs. 31 %; p=0,003). Ebenso war die PSMA-PET der MRT bzgl. der korrekten Klassifikation von dominanten Tumorerläsionen 94 % vs. 83 %; p=0,01), der Lateralität (64 % vs. 44 %; p=0,001) und des extraprostatatischen Wachstums 75 % vs. 63 %, aber nicht der Samenblaseninfiltration (91 % vs. 85 %; p=0,07) überlegen [253]. Diese Überlegenheitsstudie kann allerdings nicht als diagnostische Studie für die Detektion eines Prostatakarzinoms gewertet werden.

In einer Metaanalyse (29 Studien inkludiert), die das PSMA-PET versus der multiparametrischen MRT bei der primären Diagnostik des Prostatakarzinoms untersuchten, zeigte die Patienten-basierten Analyse eine Sensitivität von 90 % vs. 84 % ($p > 0,0001$) und eine Spezifität von 66 % vs. 60 % ($p < 0,0001$) [\[254\]](#).

Zu [Empfehlung 4.27](#) bis [Empfehlung 4.29](#)**Indikation zur erneuten Bildgebung und weiteren Diagnostik bei hoch-suspekten Läsionen in der MRT**

Bei Patienten mit PI-RADS 4/5-Läsionen ohne Tumornachweis in der Software-basierten Fusionsbiopsie und bei weiter bestehenden PI-RADS 4/5-Läsionen kann eine in-bore Prostatabiopsie in der MRT als Alternative in Erwägung gezogen werden [\[255\]](#), [\[164\]](#), [\[163\]](#). In einer retrospektiven Auswertung von 62 Patienten nach einer Fusions-Biopsie ohne Tumornachweis bei Patienten mit einer in der MRT tumorsuspekten Läsion zeigten 21 % noch klinisch signifikante Prostatakarzinome in einer in-bore gezielten Biopsie [\[160\]](#). Quentin et al. zeigten in einer retrospektiven Auswertung von 51 Patienten mit negativer MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie bei PI-RADS 4/5-Befunden eine Detektionsrate eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms von 47 %. Die Detektionsrate eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in PI-RADS 4 lag bei 39 % und PI-RADS 5 bei 61 % [\[163\]](#).

Ein Anstieg des PSA nach Biopsie ohne Tumornachweis, initial hohe PSA-Werte und hohe PSA-Dichte sind prädiktiv für einen Tumornachweis im weiteren Follow-up [\[161\]](#), [\[162\]](#). Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit scheint jedoch nicht prädiktiv für den Nachweis eines Prostatakarzinoms nach negativer Biopsie in der Rotterdam und Göteborg-Gruppe der ERSPC-Studie zu sein [\[256\]](#).

Re-Biopsie bei Nachweis einer ASAP, HGPIN oder intraduktalen Proliferation

In Biopsiekohorten aus den 1990er und frühen 2000er Jahren zeigten Patienten mit Nachweis einer atypical small acinar proliferation (ASAP) oder einer ausgedehnten High-Grade PIN-Läsion (HGPIN) bei 42-48 % bzw. 35-47 % in der Re-Biopsie ein Prostatakarzinom [\[257\]](#), [\[258\]](#), [\[259\]](#), [\[260\]](#), [\[261\]](#). Durch eine Erhöhung der Anzahl der Stanzzyylinder sowie der Hinzunahme der MRT der Prostata und Durchführung gezielter Biopsien sind diese Zahlen nicht mehr repräsentativ. Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2017, die 12.817 Patienten untersuchte, zeigte keinen Unterschied bei der Detektion eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in der Re-Biopsie bei Patienten mit initialer negativer Biopsie oder Nachweis einer ASAP oder HGPIN [\[262\]](#).

Die „High-Grade PIN“ und das hiervon morphologisch nur schwierig abzugrenzende „intraduktale Karzinom“ der Prostata sind intraduktale Proliferationen, welche physiologischen oder hyperplastischen Epithelproliferaten in ihrer Menge und räumlichen Konzentration so ähnlich sind, dass sie häufiger oder meistens in der MRT nicht erkannt werden können. Dementsprechend ist bei diesen histologischen Diagnosen und initial negativer MRT nicht von einer baldigen Veränderung ihrer Sichtbarkeit in der MRT auszugehen. Beim ASAP handelt es sich um einen kleinen, krebbsverdächtigen Herd. Nach einer negativen MRT ist die Wahrscheinlichkeit eines großen, aber nur marginal betroffenen Karzinoms somit nicht hoch.

Empfehlungen zur technischen Durchführung einer Biopsie**Zu [Empfehlung 4.30](#)****Transperineal vs. transrektal-geführte Biopsie**

Drei randomisiert-kontrollierte Studien, die die transperineale mit der transrektalen Biopsie verglichen, zeigten vergleichbare Prostatakarzinom-Detektionsraten [\[98\]](#), bei ähnlichen Komplikationsraten bzgl. des Harnverhaltes und der Infektionsrate [\[263\]](#), [\[264\]](#), [\[98\]](#). Der transperineale Zugang ist ebenso unter Lokalanästhesie möglich

[265] und benötigt eine signifikant längere Interventionsdauer (transperineal 12,7 min +/- 9,8 min vs. 9,2 min +/- 3,5 min; $p < 0,0001$) [266].

Zu Empfehlung 4.31

Anzahl der Stanzzyylinder bei der systematischen Biopsie

Die Zahl positiver Zylinder steigt mit der Anzahl entnommener Stanzzyylinder, wobei eine Zahl von zehn bis zwölf als zuverlässig angesehen wird [167]. Die systematischen Prostatastanzzyylinder sollten nach einem festen Schema aus den Regionen entnommen werden. Gleichfalls muss die Entnahmezona der Prostata angegeben werden [167]. Die Lokalisationsangaben der Stanzzyylinder sind dem untersuchenden Pathologen zu übermitteln und im histopathologischen Befund mit anzugeben.

Zu Empfehlung 4.32 bis Empfehlung 4.35

Einsatz der antibiotischen Prophylaxe bei der Prostatabiopsie

Eine Metaanalyse von 11 eingeschlossenen Studien mit 1.753 Patienten zeigte eine signifikante Reduktion von Infektionen durch eine Antibiotikaphylaxe bei der transrektalen Biopsie (RR 0,56, 95 % KI 0,40-0,77) [169].

Risikopatienten für eine erhöhte Infektionsrate bzw. Resistenzrate, bei denen also ein Rektalabstrich zur gezielten Antibiotikaphylaxe zu empfehlen ist, sind durch folgende Risikofaktoren charakterisiert:

- Z.n. (rezidivierender) Prostatitis/Harnwegsinfektion [267],
- Diabetes mellitus bei erhöhtem Infektionsrisiko [267],
- Immunsuppression [268],
- Z.n. Einnahme einer Antibiose bis vor ≤ 1 Jahr,
- nach Reisen in Länder mit einer hohen Antibiotika-Resistenzlage [269].

Weitere Maßnahme zur Reduktion einer Infektion bei transrektaler Biopsie ist transrektale Reinigung mit Povidon-Jod (Metaanalyse mit 11 Studien und 2.237 Patienten RR 0,47 (95 % KI 0,36-0,61)) [270]. Es zeigte sich in weiteren Metaanalysen kein Unterschied in der Infektionsrate durch rektale Einläufe vor der Biopsie, beim Nadeltyp, bei der Nadelgröße und der Durchführung eines periprostatichen Nervenblocks/Lokalanästhesie [270]. Die drei randomisiert-kontrollierten Studien zeigten eine niedrige Infektionsrate auch im transrektalen Arm (1,4 % vs. keine in der transperinealen ($p=0,059$) [98], 0,8 % [271] und 2,6 % vs. 2,7 % ($p=0,99$) im transperinealen Zugang [272]). Es ist zu vermerken, dass bei Hu et al. und Mian et al. keine antibiotische Prophylaxe beim transperinealen Zugang und eine gezielte antibiotische Prophylaxe nach Rektalabstrich beim transrektalen Zugang erfolgte ([98] und [273]).

Bei der transperinealen Biopsie kann bei Nicht-Vorhandensein einer Infektion oder Prostatitis auf eine Antibiotikaphylaxe verzichtet werden. In einer multizentrischen, randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie (NORAPP-Studie) wurden Patienten, die sich einer transperinealen Biopsie unterzogen, in einen Arm mit Antibiose und einen Arm ohne perinterventioneller Antibiose randomisiert. In beiden Armen zeigte sich kein Patient, der aufgrund einer Sepsis oder Harnwegsinfekts innerhalb von 2 Monaten nach Biopsie aufgenommen werden musste. Harnwegsinfekte, die keiner stationären Aufnahme bedurften, zeigte sich bei 0,36 % (95 % KI 0,01-2,00) und 1,09 % (95 % KI 0,37-3,15) der Patienten mit bzw. ohne

Antibiose. Mit einer Differenz von 0,73 % war damit die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 4 % nicht erreicht [170].

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zeigte keine erhöhte Infektionsrate ohne die Verwendung einer Antibiotikaphylaxe bei der transperinealen Biopsie (0,05 % vs. 0,08 %; $p=0,2$) [171].

Obwohl die Evidenzlevels der verfügbaren Studien stark variierten wird in den meisten ein klinischer Nutzen (bei großer Methodenvarianz) beschrieben, insbesondere bei der Reduktion von möglichen schweren Komplikation, bzw. einer richtigen Antibiotikawahl (z. B. Fluorchinoloneresistenz) [274], [275], [276], [277], [278], [279].

Zu Empfehlung 4.36

Anwendung einer Anästhesie bei Prostatabiopsie

Durch eine lokal infiltrative Anästhesie (z. B. periprostatischer Block) gegenüber Placebo oder lokal topischer Anästhesie bei der transrektalen Biopsie wird das Schmerzempfinden reduziert [280], [172], [173], [174]. Bei der transperinealen Biopsie ist eine lokale infiltrative Anästhesie ebenso möglich [175], [176]. Das Schmerzempfinden ist jedoch bei der transperinealen Biopsie gegenüber der transrektalen Biopsie erhöht (Metaanalyse mit 3 Studien RR 1,83 (95 % KI 1,27-2,65)) [177].

Zu Empfehlung 4.37 und Empfehlung 4.38

Diagnostik des Prostatakarzinoms bei familiärer Belastung

In einer retrospektiven Studie mit 692 Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom wurden bei 82 Männern konstitutionelle pathogene Varianten in 16 DNA-Reparaturgenen (11,8 %) u. a. BRCA2 (37 Männer [5,3 %]), ATM (11 [1,6 %]), CHEK2 (10 [1,9 % von 534 Männern]), BRCA1 (6 [0,9 %]), RAD51D (3 [0,4 %]), und PALB2 nachgewiesen [281]. In einer prospektiven Studie mit 501 Prostatakarzinompatienten, von denen der Großteil eine fortgeschrittene (metastasiert/kastrationsresistent/lokal fortgeschritten) Erkrankung hatte ($n=483$, 96,4 %), wurde bei 51 Patienten (10,2 %) mindestens eine pathogene Variante in einem DNA-Reparaturgen nachgewiesen [282].

Eine Familienanamnese mit gehäuftem Auftreten von Prostatakarzinomen oder anderen Krebsarten wie Brust- oder Dickdarmkrebs besteht bei 1/3 aller Prostatakarzinome [283]. Man schätzt, dass erbliche Prostatakarzinome mit hochpenetranten, konstitutionellen pathogenen Varianten in Risikogenen 5-10 % aller Prostatakarzinom-Fälle in der Allgemeinbevölkerung ausmachen [284]. Eine Vorstellung in einer humangenetischen Sprechstunde ist angeraten, sofern die Kriterien für eine genetische Untersuchung eines spezifischen Tumorrisikosyndroms - insbesondere erblicher Brust-Eierstockkrebs oder Lynch-Syndrom - erfüllt sind (siehe auch [285], [286]).

Verschiedene internationale Empfehlungen für eine genetische Untersuchung im Hinblick auf konstitutionelle pathogene Varianten in hochpenetranten Genen wurden erarbeitet [287], [288], [289]. Insgesamt existieren aktuell keine validierten Kriterien für eine genetische Testung bei Verdacht auf ein erbliches Prostatakarzinom. Bei den meisten Studien zur Prävalenz von konstitutionellen pathogenen Varianten bei Prostatakarzinom handelt es sich um retrospektive Studien, die sich im genetischen Untersuchungsumfang und den untersuchten Patientenkollektiven unterschieden [290], [291], [292], [293], [294], [281], [295], [282], [296].

Die berichteten Prävalenzen von pathogenen Varianten variieren entsprechend bzw. sind nur eingeschränkt vergleichbar. In einer Beobachtungsstudie von Nicolosi et al. [290] bei 3.607 Männern mit einem Prostatakarzinom wurden pathogene Varianten bei 620 (17,2 %) Personen nachgewiesen. Entsprechend der selbst berichteten Familienanamnese zeigte sich jedoch, dass 229 Einzelpersonen (37 %), bei denen eine pathogene Variante nachgewiesen wurde, keine genetische Testung angeboten worden wäre, wenn allein die NCCN-Kriterien für familiären Brust- und Eierstockkrebs (Version 1.2019) angewendet worden wären. In der prospektiven PROCLAIM-Studie, in der die NCCN-Kriterien für eine genetische Testung bei Prostatakrebs (Version 2.2019) untersucht wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz von konstitutionellen pathogenen Varianten bei Patienten, die die Kriterien erfüllten (8,8 %, 43/486, 95 % KI 6,6-12 %), im Vergleich zu Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten (6,6 %, 31/472, 95 % KI 4,6-9,2 %; Odds Ratio 1,38, 95 % KI 0,85-2,23); bei 42 % der Patienten (31/74, 95 % KI 31-53 %) mit pathogenen Varianten wären bei Anwendung der entsprechenden Kriterien pathogene Varianten nicht nachgewiesen worden [296]. In einer weiteren prospektiven Studie [297] mit einer universellen genetischen Testung von Patienten mit verschiedenen urogenitalen Krebserkrankungen wurde in der Subgruppe der Patienten mit Prostatakarzinom (n=358) bei 49 Patienten (14 %) eine pathogene Variante nachgewiesen; bei Anwendung der NCCN-Leitlinie (2020) wären 14 pathogene Varianten nicht nachgewiesen worden (29 %) [298].

4.3 Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden [299]. Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Die Stadien N1 und/oder M1 werden als regional bzw. fern metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Die Einteilung nach D'Amico [300] bildet die Grundlage für die therapeutischen Empfehlungen seit Bestehen der S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Der Hintergrund hierfür ist, dass diese Klassifikation in den älteren randomisierten Studien der Strahlentherapie durch die RTOG und ESTRO die Grundlage für die Stratifikationsmerkmale bildete.

Für die lokale Tumoreinteilung bildete die manuelle Palpation die Grundlage; für die Bildgebung wurden lediglich die Computertomographie und die Skelettszintigraphie eingesetzt. Auf dieser Grundlage wurde in die Risikogruppen low (niedrig), intermediate (intermediäres Risiko) und high risk (Hochrisiko) eingeteilt (siehe Tabelle). Parallel zu dieser Klassifikation wurden die Klassifikationen nach NCCN und der EAU entwickelt und in die klinische Routine eingeführt.

Diese drei Stadieneinteilungen stimmen jedoch in bestimmten Definitionskriterien nicht überein. So wird z.B. bei der NCCN-Einteilung das intermediäre Risikoprofil in das sog. „günstige“ und das „ungünstige“ Risikoprofil aufgeteilt. Dazu wurden zusätzliche Parameter entwickelt (z. B. Gleason-Score 3+4 und 4+3 – entsprechend ISUP 2 und 3, aber auch das Tumolvolumen gemessen an der Anzahl positiver Biopsien).

Zusätzlich unterscheidet die NCCN die Gruppe „high risk“ und „very high risk“, wobei z. B. die „high risk-Gruppe“ der „high risk-Gruppe“ von D'Amico ähnelt, die „very high risk-Gruppe“ jedoch weiter differenziert, mit mindestens zwei der Faktoren cT3/cT4,

ISUP 4 oder 5 sowie PSA > 40 ng/ml. Diese Patienten finden sich nach D'Amico in der „high risk-Gruppe“ bzw. sind in dieser Klassifikation nicht abgebildet (cT3/cT4).

Zusätzlich wurde die EAU-Klassifikation entwickelt, die nach lokal begrenztem Prostatakarzinom und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom unterscheidet, wobei das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom das Tumorstadium cT3/4 oder cN+, basierend auf der digitalen rektalen Untersuchung oder bei cN+ basierend auf der CT/Knochenszintigraphie umfasst.

Das cT2c-Stadium wird bei der EAU und bei D'Amico als „high risk“ klassifiziert, in der NCCN werden diese Patienten jedoch dem intermediären Risiko zugeteilt. Wichtig ist auch zu wissen, dass ab dem ungünstigen intermediären Risikoprofil bei NCCN für die Stadieneinteilung auch die PSMA-PET/CT und/oder die Magnetresonanztomographie herangezogen werden kann.

Neu Eingang in die EAU-Leitlinien haben die Cambridge Prognostic Groups (CPG) gefunden, die die Prostatakrebs-bedingte Sterblichkeit sehr gut voraussagen, aber noch selten in prospektiven klinischen Therapiestudien eingesetzt werden [301], [302].

Diese unterschiedlichen Klassifikationen, die allesamt in Leitlinien eingesetzt werden, führen zu erheblichen Problemen, die Therapieempfehlungen der deutschen S3-Leitlinie auf die einzelnen anderen Klassifikationen zu übertragen.

Klinisches Beispiel

Ein klinisches Beispiel verdeutlicht dies: ein Patient hat einen nicht-palpablen ISUP 3 Tumor (T1c) und einen PSA-Wert von 16 ng/ml.

Nach der Klassifizierung nach D'Amico ist das ein Patient, der dem intermediären Risikoprofil zugeteilt wird. Das bedeutet, dass im Fall einer Strahlentherapie zusätzlich eine antihormonelle Therapie von 4-6 Monaten empfohlen wird.

Nach NCCN fällt dieser Patient in das ungünstige intermediäre Risikoprofil. Dieser Patient hat nun eine Multiparameter-MRT der Prostata erhalten, in der man eine kleinvolumige Infiltration des Tumors in die Samenblasenregion nachweisen konnte (cT3b).

Damit entspricht das Tumorstadium nicht mehr dem intermediären Risikoprofil, sondern bei einem cT3b-Karzinom der Gruppe „high risk“ nach NCCN oder dem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom nach EAU. Dieses würde bedeuten, dass bei diesem Patienten nicht eine 4-6monatige ADT, sondern eine 24-36 Monate dauernde antihormonelle Therapie eingesetzt werden soll, also wesentlich länger als bei dem intermediären Risikoprofil verbunden mit erheblich mehr Nebenwirkungen.

Dieses Beispiel verdeutlicht die aktuell beschriebene Problematik. In der Vergangenheit ist in den klinischen Studien zumeist die Einteilung nach D'Amico eingesetzt worden, dieses wäre im vorliegenden Fall die klassische 4-6monatige ADT. Es ist unbekannt, ob dieser Patient aufgrund der in der MRT beschriebenen Samenblaseninfiltration die deutlich aggressivere Therapie benötigt.

Sicher ist, dass das Tumorstadium eine große Rolle spielt.

Bei der digital-rektalen Untersuchung liegt bei der Klassifikation als cT3-Karzinom ein vom Volumen her größerer Tumor vor als wenn ein T2-Karzinom diagnostiziert worden wäre, im vorliegenden Fall ist das Tumolvolumen aber klein(er).

Das optimale Vorgehen für die Leitlinien ist im Moment nicht eindeutig bekannt. Die Empfehlung der S3-Leitlinie lautet deshalb, dass die Therapie der Patienten mit den modernen Bildgebungsverfahren mehr individualisiert werden soll und die unterschiedlichen Risikofaktoren im interdisziplinären Tumorboard individuell gewichtet werden sollen. Hier kann dann wie in dem vorliegenden Fall gemeinsam interdisziplinär sowohl die 4-6monatige ADT empfohlen werden wie auch die 24-36monatige ADT. In der Zukunft kann die PSMA-PET-Bildgebung bei der individuellen Risikoprädiktion helfen und sollte auch bei dem oben genannten Beispiel mit berücksichtigt werden [303].

Aufgrund der aktuellen Problematik mit verschiedenen Einteilungen wurde in der aktuellen S3-Leitlinie begonnen, die unterschiedliche Klassifikation wie oben beschrieben deutlich zu machen, damit die einzelne Problematik nach individuellen Tumorkriterien besser verstanden werden kann.

In der Zukunft wird die moderne Bildgebung mittels MRT und PET einen bedeutenden und wesentlich größeren Stellenwert haben als die konventionelle Bildgebung in der alten Eingruppierung nach D'Amico. Es ist daher richtig, diese Einteilung in den nächsten Jahren zu verlassen.

Aufgrund der beschriebenen Unterschiede und da es insgesamt zu einer Stadienmigration vom lokal begrenzten zum lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom kommen kann, empfiehlt es sich, die Basis, auf der klassifiziert wird, mit anzugeben.

Ebenso soll die Art der Stagingbildgebung dokumentiert werden. In der Vergangenheit basierte das bildgebende Staging auf konventioneller Bildgebung, die jedoch einer PSMA-PET Untersuchung bezüglich Sensitivität und Spezifität unterlegen ist [304]. Durch die bessere Testgüte der PSMA-PET kommt es ebenfalls zu Stadienverschiebungen. Deren Auswirkungen sind noch nicht abschließend beurteilbar, scheinen aber die Vorhersage des Gesamtüberlebens eher zu verbessern [303].

Tabelle 9: Risikogruppen nach D'Amico (D'Amico AV et al. 1998)

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird nach D'Amico et al. 1998 bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt [300]:	
Niedriges Risiko	PSA ≤ 10 ng/ml und ISUP-Grad 1 (Gleason-Score 6) und cT-Kategorie 1c, 2a.
Intermediäres (im Folgenden: mittleres) Risiko	PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder ISUP-Grad 2 oder 3 (Gleason-Score 7) oder cT-Kategorie 2b.
Hohes Risiko	PSA > 20 ng/ml oder ISUP-Grad ≥ 4 (Gleason-Score ≥ 8) oder cT-Kategorie 2c [300], [305],

Tabelle 10: Risikogruppeneinteilung (nach NCCN 1.2025; eigene Übersetzung)

Risikogruppe	Klinische und pathologische Faktoren		
Sehr niedrig	Erfüllt alle der folgenden Kriterien: - cT1c - ISUP-Grad 1 - PSA < 10 ng/mL < 3 positive Biopsiezylinder, ≤ 50 % Tumordinfiltration je Zylinder - PSA-Dichte $< 0,15$ ng/mL/g		
Niedrig	Erfüllt alle der folgenden Kriterien, aber nicht die Voraussetzungen für ein sehr niedriges Risiko - cT1-cT2a - ISUP-Grad 1 - PSA < 10 ng/mL		
Intermediär	Erfüllt alle der folgenden Kriterien: - Keine Hochrisikofaktoren - Keine sehr hohen Risikofaktoren - Erfüllt ≥ 1 intermediären Risikofaktor: - cT2b-cT2c	Günstig intermediär	Erfüllt alle der folgenden Kriterien: 1 intermediärer Risikofaktor - ISUP-Grad 1 oder 2 < 50 % positive Biopsiezylinder (z. B. < 6 von 12 Stenzen)
		Ungünstig intermediär	Erfüllt ≥ 1 der folgenden Kriterien: 2 oder 3 intermediäre Risikofaktoren

Risikogruppe	Klinische und pathologische Faktoren		
	○ ISUP-Grad 2 oder 3 ○ PSA 10-20 ng/mL		• ISUP-Grad 3 • ≥50 % positive Biopsiezylinder (z.B. ≥6 von 12 Stanzen)
Hoch	Erfüllt ≥1 Hochrisikofaktor, aber nicht die Kriterien für ein sehr hohes Risiko: • cT3-cT4 • ISUP-Grad 4 oder 5 • PSA >20 ng/mL		
Sehr hoch	Erfüllt mindestens zwei der folgenden Kriterien: • cT3-cT4 • ISUP-Grad 4 oder 5 • PSA >40 ng/mL		
Quelle: [306]			

Tabelle 11: EAU-Risikoeinteilung für das lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom (nach EAU Guideline, LIMITED UPDATE APRIL 2024)

Definition			
Niedrigrisiko	Intermediäres Risiko	Hochrisiko	
PSA <10 ng/ml und ISUP Grad 1 und cT1-2a*	PSA 10–20 ng/ml oder ISUP Grade 2 oder 3 oder cT2b*	PSA >20 ng/ml oder ISUP Grade 4 oder 5 oder cT2c*	jeder PSA-Wert jeder ISUP-Grade cT3-4* oder cN+**
Lokal begrenzt			Lokal fortgeschritten
ISUP = International Society of Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen. * Basierend auf der digital rektalen Untersuchung ** Basierend auf konventioneller Bildgebung (CT/Knochenszintigraphie).			

Tabelle 12: Kriterien der Cambridge Prognostic Group (nach EAU 2024, eigene Übersetzung)

Cambridge Prognostic Group (CPG)	Kriterien
1	Gleason-Score 6 (ISUP Grad 1) UND PSA <10 ng/ml UND Stadium T1-T2
2	Gleason-Score 3+4=7 (ISUP Grad 2) ODER PSA 10-20 ng/ml UND Stadium T1-T2
3	Gleason-Score 3+4=7 (ISUP Grad 2) UND PSA 10-20 ng/ml UND Stadium T1-T2 ODER Gleason-Score 4+3=7 (ISUP Grad 3) UND Stadium T1-T2
4	Ein Hochrisikofaktor: Gleason-Score 8 (ISUP Grad 4) ODER PSA >20 ng/ml ODER Stadium T3
5	Jegliche Kombination aus Gleason-Score 8 (ISUP Grad 4), PSA >20 ng/ml ODER Stadium T3 ODER Gleason-Score 9-10 (ISUP Grad 5) ODER Stadium T4
Quelle: [307]	

4.39	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie sollen der digital-rektale Untersuchungsbefund und die Magnetresonanztomographie herangezogen werden.	
Evidenzlevel 2-	[308] , [309]	
	Starker Konsens	

4.40	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollen nach Magnetresonanztomographie vor Biopsie keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Skelettszintigrafie, Computertomographie, Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) erhalten.	
	Starker Konsens	

4.41	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Für Patienten mit günstigem intermediärem Risiko (favorable intermediate risk) besteht ein geringes Risiko für Metastasen. Daher sollte von einer weiteren Ganzkörper-Staging-Bildgebung abgesehen werden.	
	Starker Konsens	

4.42	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Evidenzlevel 1+, 2-	Die PSMA-PET-Bildgebung hat eine höhere Genauigkeit für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigraphie.	
	[304] , [303] , [308] , [310]	
	Starker Konsens	

4.43	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem unfavorable intermediate risk oder high risk/very high risk Prostatakarzinom sollen vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme ein Staging erhalten.	
Evidenzlevel 1+	[304] , [311]	
	Starker Konsens	

4.44	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Die PSMA-PET/CT soll beim Prostatakarzinom mit Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung (ISUP GG ≥ 3 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA ≥ 20 ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 1+, 2-	[304] , [303] , [310] , [308]	
	Starker Konsens	

4.45	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Nomogramme können bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Einschätzung der lokalen Ausbreitung und der Prognose herangezogen werden.	
Evidenzlevel 2+	[312] , [313] , [314]	
	Starker Konsens	

4.46	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 4.39](#)

Um die lokale Tumorausbreitung zu bestimmen, sind neben den histologischen Biopsiebefunden und der Tastuntersuchung die Ergebnisse der bereits durchgeführten bildgebenden Primärdiagnostik zu berücksichtigen. Die Sensitivität des bildgebenden Stagings ist nicht optimal, um ein extrakapsuläres Tumorwachstum im Vergleich zu Operationspräparaten genau vorherzusagen (Sensitivität: MRT 61 %, PET/CT 52 %, PET/MRT 79 %) [\[315\]](#). Auch eine Samenblaseninfiltration können weder MRT (60 %) noch PSMA-PET (62 %) gut vorhersagen [\[316\]](#). Etwas bessere Daten zeigt eine aktuelle Phase-II-Studie aus Kanada, in der aber auch weder die MRT noch eine PSMA-1007 PET/CT das finale Tumorstadium exakt vorhersagen konnte [\[253\]](#). Die Aggressivität des Prostatakarzinoms konnte in einer Studie aus den Niederlanden für einzelne Läsionen in der PSMA-PET besser dargestellt werden [\[317\]](#), aber die Sensitivität zur Detektion eines organüberschreitenden Wachstums war für MRT wie für PSMA-PET gering (<60 %). Diese Ergebnisse zum Primärstaging durch PSMA-PET wurden inzwischen in einer Metaanalyse bestätigt [\[254\]](#).

Zu [Empfehlung 4.40](#) bis [Empfehlung 4.44](#)

Staginguntersuchungen werden risikoadaptiert durchgeführt. Die oben dargestellten prognostischen Risikogruppen nach NCCN und CPG korrelieren mit dem Auftreten von Metastasen. Das Stadium des intermediären Risikos wird daher nicht mehr zusammengefasst, sondern entsprechend nuanciert betrachtet [\[311\]](#) (siehe [Tabelle 10](#)).

Ebenso ist es sinnvoll Gruppen des hohen und sehr hohen Risikos zu differenzieren [\[318\]](#) (siehe [Tabelle 13](#)).

Die PSMA-PET-Bildgebung ist seit der proPSMA-Studie der Referenz-Standard für das Ganzkörperstaging. Eine systematische Literaturrecherche aus dem Jahr 2021 ergab eine randomisierte Studie sowie mehrere systematische Übersichtsarbeiten (s. Evidenztabelle), die Grundlage der Empfehlung sind. Im Jahr 2024 wurden 4 weitere systematische Übersichtsarbeiten ergänzt.

Hofman et al. 2020 führten eine randomisierte kontrollierte Studie mit insgesamt 302 Patienten durch (ANZCTR12617000005358, proPSMA), die ein histologisch bestätigtes, unbehandeltes Prostatakarzinom mit *unfavorable intermediate* oder *high risk* aufwiesen und für eine kurative Behandlung mit einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie in Frage kamen [304]. Patienten der Interventionsgruppe erhielten zunächst eine Bildgebung mittels einer Gallium(68)-Prostata-spezifisches Membranantigen gestützten Positronenemissionstomographie/Computertomographie (Ga-68-PSMA-11 PET/CT), Patienten der Kontrollgruppe eine konventionelle Bildgebung mittels CT und Knochenscan [304]. Sollte die initiale Bildgebung keine N- oder M-Metastasen aufweisen, wurde den Patienten die jeweilig andere Bildgebung (Kontrollgruppe: erst konventionelle Bildgebung, dann ggf. Ga-68-PSMA-11 PET/CT) angeboten. Primärer Endpunkt war die Präzision der Detektion von Metastasen in der ersten Bildgebung (als befallene Lymphknoten im Beckenbereich (N) oder Fernmetastasen (M)). Die Autoren berichten bei 87 Patienten (30 %) von detektierten Metastasen (N oder M) im Rahmen der ersten Nachverfolgung (innerhalb von 21 Tagen nach Randomisierung) und einer Präzision der Detektion von 94 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 91-98 %) in der Interventionsgruppe gegenüber 75 % (95 % KI 68-82 %) der Kontrollgruppe. Der gesteigerten Präzision zugrunde lagen Vorteile bezüglich Sensitivität und Spezifität für die PSMA-PET/CT [304] (siehe [Tabelle 14](#)). Die PSMA-PET war mit einem hohen „*interobserver-Agreement*“ und weniger unklaren Befunden als die konventionelle Bildgebung vergesellschaftet (7 % vs. 23 %). Weitere Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten finden sich in der begleitenden Evidenzzusammenfassung.

Die Ergebnisse werden durch die in den systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasste Evidenz unterstützt [319], [320], [321], [322]. Insgesamt lässt sich eine höhere Genauigkeit für die PSMA-PET/CT gegenüber der konventionellen Bildgebung konstatieren. Der alte Standard der Knochenszintigraphie ist der PSMA-PET/CT deutlich unterlegen und wird daher zum Primärstaging von Patienten mit lokal begrenzten Tumoren höheren Risikos vor kurativ intendierter Therapie nicht mehr empfohlen (Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) PSMA/PET 0,99 vs. 0,88 für die Knochenszintigraphie) [323]. Bei metastasierten Patienten ist die Knochenszintigraphie derzeit noch Bestandteil der PCWG3-Kriterien [324], die im Verlauf für den Nachweis eines Therapieansprechens bzw. einer Progression wichtig sind. Die PCWG4-Kriterien sind zum Zeitpunkt der Überarbeitung dieses Kapitels noch nicht konsentiert.

Für die PSMA/PET-Bildgebung werden mittlerweile zahlreiche verschiedene Tracer eingesetzt, die sich in Details wie Halbwertszeit und Exkretionsmuster unterscheiden, insgesamt aber alle vergleichbar sind, wenn sie qualitätsgesichert entsprechend geltender Leitlinien durchgeführt und von erfahrenen Untersuchern befundet werden [325], [326], [327], [328]. Ergänzend muss erwähnt werden, dass für den überwiegend hepatisch ausgeschiedenen Tracer 18F-PSMA 1007 zunehmend unspezifischer Knochenuptake beschrieben wird, der bei wenig erfahrenen Befundern zu falsch positiven Befunden führen kann [329], [330], [331]. Für die standardisierte Befundung werden die PROMISE-Version-2-Kriterien empfohlen [331] (siehe [Abbildung](#)

4). Nomogramme, die auf PROMISE basieren, korrelieren mit dem Gesamtüberleben [303], [332] (siehe [Abbildung 5](#)).

Tabelle 13: Häufigkeit der Risikoklassen und Anzahl notwendiger Bildgebungen nach Klassifikationssystem (PSMA-PET/CT; n = 2.630 Männer) (nach Luining 2024; eigene Übersetzung)

Risikoklasse	Metastasierung/ Anzahl notwendiger Bildgebung (NNI)	Abkürzung	NCCN	CPG
Günstiges intermediäres Risiko, n (%)			86 (3,3)	160 (6,1)
	Keine Metastasen		81 (94,2)	149 (93,1)
	Jegliche Metastasen		5 (5,8)	11 (6,9)
		miN0M0	3 (60,0)	6 (54,5)
		miN0-1M1	2 (40,0)	5 (45,5)
	NNI		17	15
Ungünstiges intermediäres Risiko, n (%)			614 (23,3)	554 (21,1)
	Keine Metastasen		537 (87,5)	481 (86,8)
	Jegliche Metastasen		77 (12,5)	73 (13,2)
		miN0M0	36 (46,8)	34 (43,8)
		miN0-1M1	41 (53,2)	39 (53,4)
	NNI		8	8
Hohes Risiko, n (%)			678 (25,8)	657 (25,0)

Risikoklasse	Metastasierung/ Anzahl notwendiger Bildgebung (NNI)	Abkürzung	NCCN	CPG
	Keine Metastasen		526 (77,6)	520 (79,1)
	Jegliche Metastasen		152 (22,4)	137 (20,9)
			61 (40,1)	56 (40,9)
		miN0-1M1	91 (59,9)	81 (59,1)
	NNI		5	5
Sehr hohes Risiko, n (%)			1.046 (39,8)	1.128 (42,8)
	Keine Metastasen		399 (38,1)	456 (40,4)
	Jegliche Metastasen		647 (61,9)	672 (59,6)
			124 (19,2)	132 (19,6)
		miN0-1M1	523 (80,8)	540 (80,4)
	NNI		2	2

CPG = Cambridge Prognostic Group; mi = Molekularbildgebung; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; NNI = Anzahl der notwendigen Bildgebungen; PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie; NNI wurde für das Vorhandensein von metastatischen Erkrankungen auf PSMA-PET/CT berechnet. [\[311\]](#)

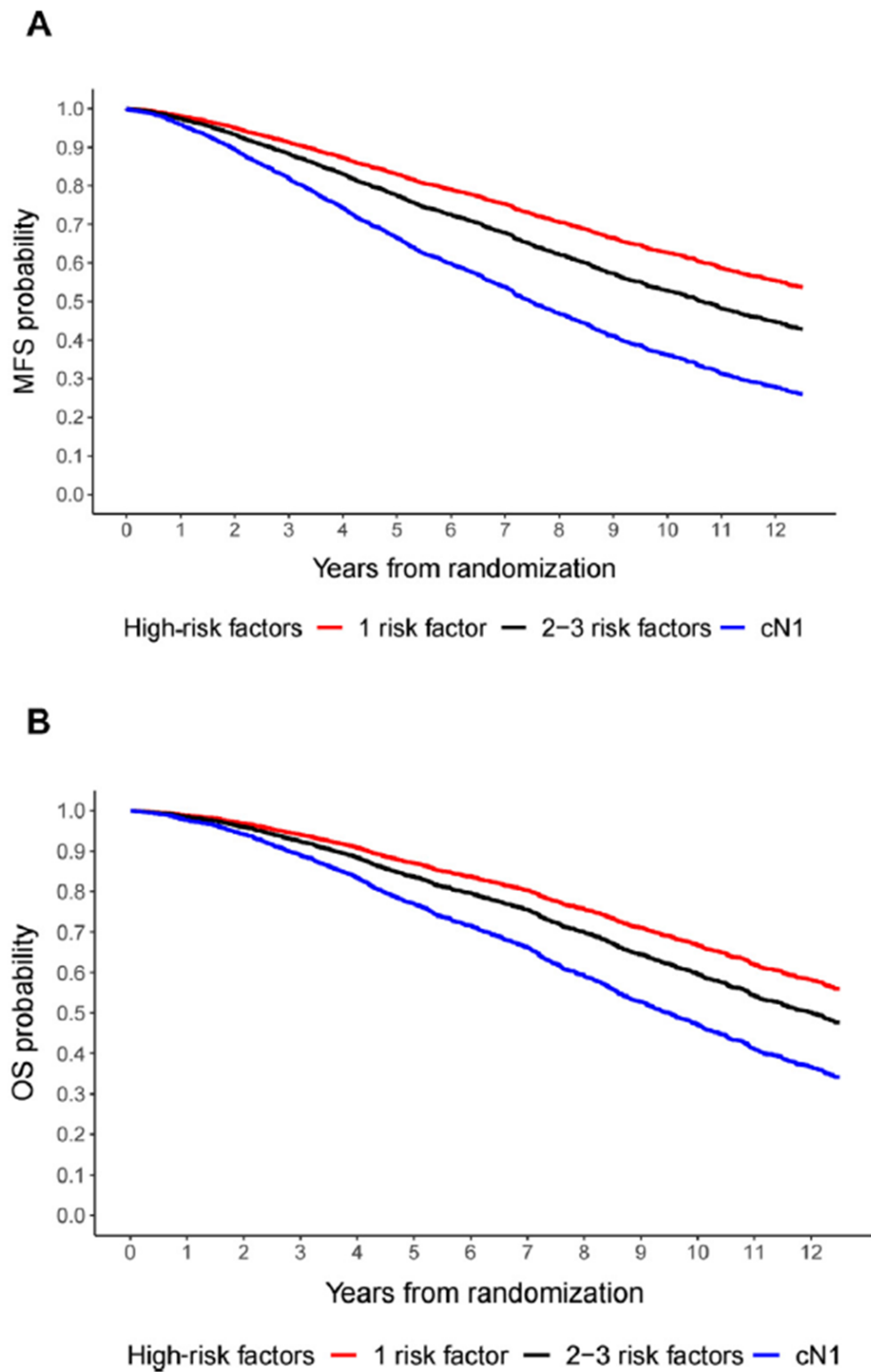


Abbildung 3: Gesamtüberleben und Metastasen-freies Überleben nach Risikoklassifikation (nach Ravi 2024)

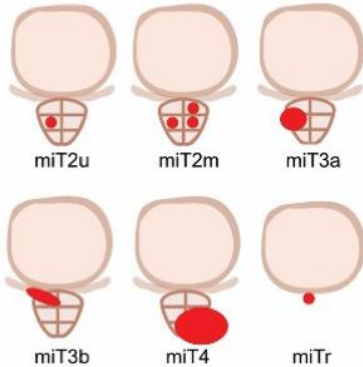
Quelle: European Urology; Copyright Clearance Center's RightsLink® service; Elsevier 18.10.2024 [\[318\]](#)

Tabelle 14: Diagnostische Präzision bei der Detektion von Metastasen (primärer Endpunkt)

	Zuerst PSMA-PET/CT (Interventionsgruppe)	Zuerst konventionelle Bildgebung (Kontrollgruppe)
Richtig positiv	34	18
Falsch positiv	2	9
Falsch negativ	6	29
Richtig negativ	103	94
Sensitivität (95 % KI)	85 % (74 %-96 %)	38 % (24 %-52 %)
Spezifität (95 % KI)	98 % (95 %-100 %)	91 % (85 %-97 %)
Präzision (95 % KI)	94 % (91 %-98 %)	75 % (68 %-82 %)
AUC (95 % KI)	92 % (88 %-95 %)	65 % (60 %-69 %)
AUC = Fläche unter der Kurve, KI = Konfidenzintervall Quelle: [304] ,		

Prostate(bed) (T)

LOCALIZE regions



RATE lesions

PRIMARY-Score / PSMA-expression score
benign (T0) vs. malignant (T2-4)

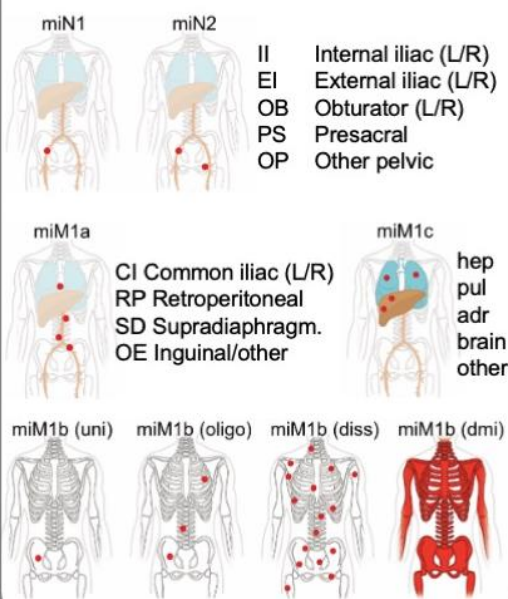
PRIMARY	Pattern	PSMA expression *
1	No dominant intra-prostatic pattern	0-1
2	Diffuse transition zone activity or symmetrical central zone activity inside margins	1-2
3	Focal transition zone activity	2-3
4	Focal peripheral zone activity	1-3
5	Intense uptake	3

Emmett et al. J Nucl Med 2022. doi: 10.2967/jnumed.121.263448.

* for definition of the PSMA-expression Score, see Nodes (N) and Metastases (M)

Nodes (N) and Metastases (M)

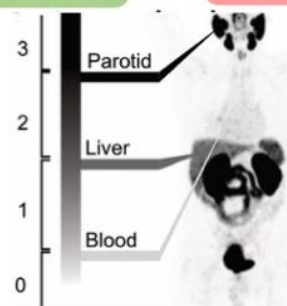
LOCALIZE regions



RATE lesions

PSMA-expression score[§]

benign / not eligible for RLT vs. malignant / eligible for RLT



Score	Pattern
0	Equal / lower than blood pool
1	Equal / lower than liver + higher than blood pool
2	Equal / lower than parotid gland + higher than liver
3	Higher than parotid gland

§ Score 2+ lesions are regarded as malignant; patients with only Score 2+ lesions are deemed as eligible for PSMA RLT

Abbildung 4: Lokalisation des Prostatakarzinoms und der Metastasen nach PROMISE Version 2 (nach Seifert 2023)

Quelle: European Urology; Creative-Commons-CC-BY-Lizenz [\[331\]](#)

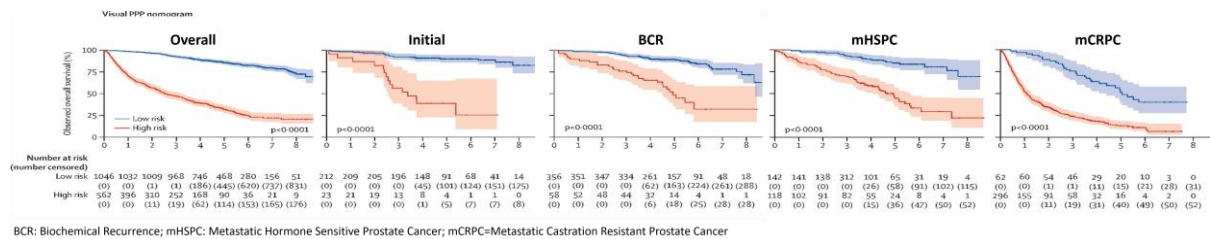


Abbildung 5: Beispiele für PSMA-PET PROMISE Nomogramme zur Vorhersage des Gesamtüberlebens (nach Karpinski et al. 2024)

Quelle: The Lancet Oncology; Creative Commons CC-BY-Lizenz [\[303\]](#)

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 4.45](#) und [Empfehlung 4.46](#)

Zur Einschätzung der lokalen Ausbreitung sowie für die Abschätzung des Risikos einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und der Höhe des Rezidivrisikos können Nomogramme verwendet werden, von denen exemplarisch die folgenden extern Validierten genannt sind [\[312\]](#), [\[314\]](#), [\[313\]](#):

- Initiale Risikostratifizierung anhand eines Punktesystems, welches die Prostatakrebs-bedingte Sterblichkeit vorhersagt: STAR-CAP [\[333\]](#), [\[334\]](#)
- Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung: Briganti Nomogramm von 2019 [\[335\]](#), [\[336\]](#)
- Seitenspezifische Abschätzung des Risikos eines extrakapsulären Tumorwachstums [\[337\]](#).

Die empfehlungsstützenden Quellen werden in der Version 5.1 dieser Leitlinie [\[78\]](#) sowie im dazugehörigen Evidenztabellendokument [\[79\]](#) ausführlich besprochen.

5 Pathologisch-anatomische Diagnostik

Das folgende Kapitel gliedert sich in Teile:

- Allgemeingültige Grundsätze für die Handhabung von Gewebeproben;
- Spezielle Aspekte für Stanzbiopsien, Präparate radikaler Prostatektomien (einschl. Lymphadenektomien), transurethrales Resektionsmaterial (TUR) sowie die enukleierte noduläre Hyperplasie (sogenannte Adenomektomiepräparate);
- Prognostische Faktoren;
- Wissenschaftliche Untersuchungen der Gewebeproben.

5.1 Allgemeine Grundsätze

5.1.1 Erforderliche klinische Angaben und Entnahme von Gewebeproben

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	• Dem Pathologen sollen folgende Angaben übermittelt werden: Patientendaten, Art der Entnahme (z. B. Stanzbiopsie, radikale Prostatektomie, transurethrale Resektion, Enukleation), Entnahmelokalisation der Gewebeproben sowie weitere relevante klinische Informationen (PSA-Werte, Ergebnisse der digitalen rektalen Untersuchung und bildgebender Verfahren (PI-RADS), vorausgegangene antiandrogene/hormonablativ Behandlung, lokale Vorbehandlung). • Das Prostatektomiepräparat soll ohne vorherige Gewebsentnahme an den Pathologen übersandt werden, um Artdiagnose des Tumors, Bestimmung der pT-Kategorie und Beurteilung des Resektionsrands nicht zu beeinträchtigen. • Für Gewebsentnahmen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen siehe Empfehlung 5.24. • Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen vierprozentiger wässriger Formaldehydlösung (gepuffert) erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3: 1).	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 5.1](#)

Voraussetzung für die optimale pathomorphologische Diagnostik ist die gute Kooperation zwischen Urologen und Pathologen. Das Operationspräparat soll im Operationssaal in die Fixierlösung verbracht werden. Das Prostatektomiepräparat soll ohne vorherige Gewebsentnahme an den Pathologen übersandt werden, sofern keine konkrete gemeinsame Absprache (z. B. intraoperativer Schnellschnitt o. ä.) vorliegt. Für die Dokumentation der entnommenen Gewebeproben hat sich eine standardisierte Form der Berichterstellung, wie sie von der International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) bereitgestellt wird, als hilfreich erwiesen [338]. Deren

Einsatz wird von Klinikern aufgrund der größeren Klarheit und Vollständigkeit der Befunde begrüßt [\[339\]](#).

5.1.2 **Histopathologische Karzinomdiagnose und Differenzialdiagnose**

5.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Zur Diagnose des azinären Adenokarzinoms der Prostata sind in der Regel folgende histomorphologische Kriterien erforderlich: 1. Architekturstörungen + 2. Kernatypie + 3. Ausschluss einer benignen Läsion. • Sind nur zwei der genannten Kriterien vorhanden, sollte die Diagnose atypischer Drüsen bzw. einer sogenannten atypischen mikroglandulären Proliferation („atypical small acinar proliferation – ASAP“) oder „atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“ gestellt werden. • Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen sollten in unklaren Fällen geeignete immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benignen oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	In den Fällen, in denen mit konventionell-morphologischen Methoden die Dignität einer Läsion nicht eindeutig festzustellen ist, soll eine immunhistochemische Abklärung mit ein oder zwei Basalzellmarkern erfolgen. Zusätzlich können Positivmarker des Prostatakarzinoms eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

5.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Das Prostatakarzinom soll gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation histologisch typisiert werden.	
	Starker Konsens	

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Vorliegen einer prostatichen intraepithelialen Neoplasie (PIN) soll im histopathologischen Befund nur die „High-Grade-PIN“ erwähnt werden, mit einem zusätzlichen Hinweis auf ein uni- oder multifokales Auftreten.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 5.2](#) bis [Empfehlung 5.6](#)

In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benignen oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden. Folgende immunhistochemische Marker stehen zur Diagnose des gewöhnlichen Karzinoms bei Zweifeln zur Verfügung:

- p63, CK5/6, CK34bE12 (immunhistochemische Färbungen mit Basalzellmarkern): Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen in unklaren Fällen und in den Fällen, in denen mit konventionell-morphologischen Methoden die Dignität einer Läsion nicht eindeutig festzustellen ist [\[340\]](#), [\[341\]](#), [\[342\]](#), [\[343\]](#). Der Einsatz der Immunhistochemie zur Bestimmung der Dignität ist an eine enge Korrelation mit der Morphologie gebunden, die Immunhistochemie allein erlaubt keine Einordnung der Dignität.
- Alpha-methylacyl-CoA Racemase (AMACR): Als "molekularer Neoplasie marker" für das Prostatakarzinom in der Diagnostik schwieriger Fälle [\[344\]](#).
- PSA, Prostein, NKX3.1, ERG, PSP, SPP, Androgenrezeptor, HOXB13 [\[345\]](#): Nachweis der Herkunft aus der Prostata [\[346\]](#), [\[347\]](#), [\[348\]](#), [\[349\]](#), [\[345\]](#).
- Colon CK20+/CK7-/CDX2+, Urothel CK7(+) und CK20(+), GATA3+, Uroplakin 2+, p63+: Marker für differentialdiagnostisch erwogene Tumoren [\[350\]](#), [\[351\]](#).
- Als gewöhnliches Prostatakarzinom wird das (epitheliale) azinäre Adenokarzinom bezeichnet, das die überwiegende Mehrzahl der Prostatakarzinome ausmacht. Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2022 führt weiterhin seltene und besonders differenzierte Prostatakarzinome, welche in Subtypen (Siegelring-ähnlich, sarkomatoid, Ppleomorph-riesenzellig und PIN-artig) und azinäre Karzinome mit ungewöhnlichen histologischen Mustern (atrophisch/aberrant p63-positiv, pseudohyperplastisch, mikrozystisch, schaumzellig und muzinös) unterschieden werden [\[352\]](#). Daneben gibt es gutartige und atypische Läsionen, die von Prostatakarzinomen abgegrenzt werden müssen (prostatistische intraepitheliale Neoplasie – „PIN“, adenomatöse, cribriforme, postatrophe Hyperplasie, sklerosierende Adenose, nephrogenes Adenom, Verumontanum-Drüsen-Hyperplasie, Samenblasenepithel, Cowper-Drüsen etc.).

Bei Patienten mit der Diagnose „ASAP“ wird die Rate an invasiven Karzinomen bei bioptischer Kontrolle mit 42-48 % angegeben [\[257\]](#), [\[258\]](#). Diese Daten aus der prä-MRT-Ära sind mittlerweile allerdings zu hinterfragen, hier scheint die Karzinomdetektionsrate etwas niedriger zu liegen [\[353\]](#). Die sogenannten PIN-Läsion (prostatistische intraepitheliale Neoplasie) wurde lange in eine „Low-Grade“- und eine „High-Grade“-PIN-Läsion unterteilt [\[354\]](#), [\[355\]](#). 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 [261], [356], [357], [358]. Ein systematischer Review zeigt jedoch keine wesentlich höhere Rate invasiver Karzinome bei Kontrollbiopsie im Vergleich zu Patienten mit Re-Biopsie nach benigner Diagnose. Im Median wurden in 24,1 % der Fälle ein invasives Karzinom diagnostiziert [260]. Die Reduktion der invasiven Karzinome bei Re-Biopsie in jüngerer Zeit wird auf die höhere Zahl entnommener Gewebeproben bei der Erstbiopsie zurückgeführt. Bei ausgedehnter High-Grade-PIN (Nachweis in mindestens vier Gewebeproben) erhöht sich jedoch das Risiko auf 39 % (Angabe aus einer retrospektiven Fallserie), sodass in diesem Fall ebenfalls eine Re-Biopsie empfohlen wird [261]. Eine cribriforme HGPIN gibt es nicht mehr, sie gilt als Manifestation einer höhergradigen intraduktalen Läsion und wird, je nach Ausprägung, als atypische intraduktale Proliferation (AIP) oder intraduktales Karzinom der Prostata (IDC-P) bezeichnet [352].

Zu ASAP und High-Grade-PIN siehe auch Kapitel 4.3 „Stanzbiopsie der Prostata“.

5.1.3 Grading

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason-Scores nach aktueller ISUP/WHO-Klassifikation erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.8	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Eine intraduktale Tumorkomponente (IDC-P nach WHO-Definition) soll in der Diagnose erwähnt werden.	
	Starker Konsens	

5.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei einem Gleason-Score von 7 (WHO/ISUP Graduierungsgruppen/Grade Groups 2-3) sollen cribriforme Tumorkomponenten im Kommentar erwähnt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.7 bis Empfehlung 5.9

Für die Graduierung des gewöhnlichen Prostatakarzinoms hat sich weltweit das Gleason-Graduierungssystem (Gleason-Score) entsprechend der Konsensuskonferenz

der ISUP von 2005 durchgesetzt, das nach den Novellierungen 2014 und 2019 inzwischen nach einer überarbeiteten Version angewandt wird [\[359\]](#).

Der Gleason-Score ist nicht anzuwenden bei: konservativ vorthera­piertem gewöhnlichem Karzinom, adenosquamösem und kleinzelligem Karzinom, Plattenepithelkarzinom, Urothelkarzinom sowie Basalzellkarzinom.

Das intraduktale Karzinom der Prostata (IDC-P), in der WHO 2016 erstmals aufgeführt, ist durch das Vorhandensein von Tumorzellen in den Drüsen- und Gangstrukturen der Prostata gekennzeichnet. Die diagnostischen Kriterien, die die WHO 2016 aufgestellt hat, wurden in der aktuellen Revision etwas aufgeweicht und es wurde zusätzlich für intraduktale Läsionen, die zwischen einer HGPI­N und einem zweifelsfreien IDC-P liegen, die Kategorie der atypischen intraduktalen Proliferation (AIP) geschaffen [\[352\]](#). Das Vorhandensein von intraduktalem Karzinom ist häufig mit höheren Gleason-Scores, fortgeschrittenem Tumorstadium und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Metastasen verbunden, es ist auch ein unabhängiger prognostischer Marker für die Erkrankungsprogression (siehe Übersicht [\[360\]](#)). Auch können Tumoren mit intraduktalen Karzinom-Komponenten eine Resistenz gegenüber Therapien bzw. einen aggressiveren molekularen Phänotyp mit Mutationen in Genen der homologen Rekombination oder des MMR-Systems aufweisen, was die Identifizierung dieses histologischen Merkmals für die Behandlungsplanung entscheidend macht [\[361\]](#), [\[362\]](#), [\[363\]](#), [\[364\]](#). Aufgrund seiner Verbindung mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf stellt es eine Kontraindikation für eine aktive Überwachung dar. Der pathologische Befund sollte daher zum Vorhandensein eines IDC-P Stellung nehmen.

Als weiteres histologisches Muster von Bedeutung sind cribriforme Tumoranteile in den letzten Jahren erkannt worden [\[365\]](#), [\[366\]](#), [\[367\]](#). Cribriforme (d. h. siebförmige) Tumorbestandteile können sowohl in invasiven also auch in intraduktalen Tumoranteilen vorkommen – dies kann ohne Immunhistochemie oft nicht zuverlässig unterschieden werden, was aber für die Diagnostik nur begrenzt relevant ist, da beide Komponenten gleichermaßen prognostisch ungünstig sind [\[368\]](#), [\[369\]](#), [\[370\]](#) und dies in die Graduierungsregeln der ISUP 2019 aufgenommen wurde [\[359\]](#). Bei der Diagnostik cribriformer Drüsen gibt es derzeit noch erhebliche Untersucher-abhängige Unterschiede, aber auch Versuche, die diagnostischen Kriterien strenger zu fassen [\[371\]](#), [\[372\]](#), [\[373\]](#).

In der aktuellen TNM-Klassifikation werden für die pT2-Kategorie keine Unterkategorien mehr definiert [\[299\]](#). Auch die prognostische Wertigkeit des Tumolvolumens in pT2 Tumoren ist noch nicht abschließend geklärt [\[374\]](#). Bis dahin ist empfohlen, ein metrisches Maß für die Tumorgroße anzugeben (z. B. Tumolvolumen, maximaler Durchmesser des Index­tumors, Ratio positiver Blöcke (bezogen auf Gesamtzahl der Blöcke der transversalen Scheiben), prozentualer Tumorbefall) [\[375\]](#), [\[376\]](#).

5.2 Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepräparate

5.2.1 Stanzbiopsie

5.10	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Jede Gewebeprobe soll eindeutig einer Lokalisation zuzuordnen sein. Vom Pathologen sollen Anzahl und Länge der Gewebeproben bestimmt werden. Die Stanzzyylinder sollen flach und in der gesamten Länge eingebettet und in Stufenschnitten aufgearbeitet werden (mindestens drei repräsentative Schnittstufen pro Paraffinblock).	
	Starker Konsens	

5.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Einsendenden übermittelt werden: - Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben; - Quantitative Abschätzung der Tumorausdehnung (in mm); - Gleason-Score gemäß aktueller ISUP/WHO-Klassifikation; - wenn beurteilbar, sollen Perineuralscheideninfiltration (Pn1), eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum und eine Samenblaseninfiltration angegeben werden; - bei gezielten Biopsien mit mehreren Stanzen aus einem bildgebenden Herd werden diese im Gleason-Score zusammengefasst; - bei systematischen Biopsien werden pro Stanze die Tumorausdehnung und der Gleason-Score bestimmt.	
	Starker Konsens	

5.12	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Unabhängig vom Karzinomnachweis sollen Angaben zur Repräsentativität der Proben sowie zu PSA-relevanten Befunden (z. B. unspezifische oder granulomatöse Prostatitis, noduläre Hyperplasie, Infarkt) gemacht werden. Falls bei fehlendem Karzinomnachweis Anhaltspunkte dafür bestehen, dass die Biopsien nicht repräsentativ sind, soll dies im Befund angegeben werden.	
	Starker Konsens	

5.13	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Nach hormonablativer/antiandrogener Therapie, Bestrahlung oder fokaler Therapie kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 5.10](#) bis [Empfehlung 5.13](#)

Die Stanzbiopsien sollen entsprechend dem [Kapitel 5.2.1](#) „Stanzbiopsie der Prostata“ entnommen werden (in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylindern, je fünf bis sechs Zylinder aus dem rechten und dem linken Prostatallappen – jeweils Apex, Mitte, Basis lateral und medial), ggf. zusätzliche Biopsien aus klinisch oder bildmorphologisch suspekten Arealen. Alle Proben sollen durch entsprechende Angaben lokalisiert werden [\[377\]](#), (siehe [Kapitel 5.2.1](#) „Stanzbiopsie der Prostata“). Für die Probenentnahme ist möglichst eine Nadelgröße von 20 Gauge zu verwenden.

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

Bei einem unklaren Biopsieergebnis: siehe [Kapitel 5.2.1](#) „Stanzbiopsie der Prostata“.

Aus Gründen der Klarheit empfiehlt es sich für pathologische Dokumentationen und Vergleiche auf einheitliche Grundlagen zu achten. Ein internationaler Standard zur Befundung von Prostatakarzinomen wird (auf Englisch) von der ICCR bereitgestellt (www.iccr-cancer.org).

Die Angaben bei positivem Karzinomnachweis umfassen die Tumorausdehnung in jeder einzelnen Stanzbiopsie, entweder prozentual oder durch Angabe der absoluten Länge (mm). Zeichen der Regression des Prostatakarzinoms nach hormonablativer/antiandrogener Therapie oder Bestrahlung umfassen Zytoplasmavakuolisierung und Kernpyknosen [\[378\]](#), [\[379\]](#), [\[380\]](#).

Zur Identifizierung regressiv veränderter Tumorzellen eignet sich die immunhistochemische PSA-Färbung. Einen Vorschlag zur Quantifizierung der Tumoregression in „gering, mäßig und stark“ haben Dhom und Degro [\[381\]](#) erarbeitet. Es existiert aber kein internationaler Standard für eine Regressionsgraduierung des behandelten Prostatakarzinoms.

5.2.2 Präparat aus radikaler Prostatektomie

5.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden: • Prostatektomiepräparate sollen in drei Dimensionen (mm) ausgemessen werden. • Zur Bestimmung des minimalen Randsaums soll das Präparat ventral und dorsal verschiedenfarbig mit Tusche markiert werden. • Vesikale (=basale) und apikale Absetzungsflächen sollen ebenfalls mit Tusche markiert werden. Beide Flächen sollen in Form 3-5 mm dicker Scheiben im rechten Winkel zur Urethra abgetrennt werden. • Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und eingebettet werden. • Die Absetzungsråder beider Samenleiter und beide Samenblasen sollen seitengetrennt eingebettet werden. • Das Prostatektomiepräparat soll in der transversalen Ebene in 3-5 mm dicke Scheiben lamelliert und repräsentativ oder komplett eingebettet werden (Großflächenschnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln).	
	Starker Konsens	

5.15	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden: • Angabe der Karzinomlokalisierung (anatomische Zonen); • Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie); • Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung der Kategorie pT3a (Kapselüberschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. 1996 [382] in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (= höheres Ausmaß der Penetration); • Angabe zum chirurgischen Resektionsrand; • Bei R1-Status (definiert als positiver Schnittrand) aufgrund eines nicht tumorfreien Randsaums sollen der Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, postero-lateral, anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral), die Ausdehnung der Beteiligung (in mm), das Gleason-Muster am positiven Schnittrandes sowie das Fehlen oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden.	
	Starker Konsens	

5.16	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Zusätzlich zur Unterklassifikation des pT2-Karzinoms (Prostatektomiepräparat) soll ein metrisches Maß für die Tumorgroße angegeben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 5.14](#) bis [Empfehlung 5.16](#)

Anatomische Grundlage für Beschreibungen und Beurteilungen der Prostata ist das anatomische Prostatamodell nach McNeal [\[383\]](#), [\[384\]](#) mit Einteilung der Prostata nach ihrer Embryogenese in drei Zonen: zentrale Zone (10 % der Prostatakarzinome), Transitionalzone (15 bis 20 % der Prostatakarzinome, meist sogenannte inzidentelle Karzinome) und periphere oder posterolaterale Zone (70 bis 75 % der Prostatakarzinome, manifeste Karzinome).

Anatomische Besonderheiten der Prostata:

- Die sogenannte „Kapsel“ ist lediglich unscharf begrenztes fibromuskuläres Stroma. Diagnose pT3a nur bei eindeutiger Kapselüberschreitung (Tumor im Fettgewebe) oder bekapselte Vorbuckelung in die Ebene des Fettgewebes;
- Im Bereich von Apex, neurovaskulärem Bündel, Blasenausgang und anterior fehlt eine „Kapsel“. Im Apexbereich und anterior Vorkommen quergestreifter Muskulatur. Die Diagnose einer extraprostatistischen Ausbreitung ist in diesen Lokalisationen erschwert bis unmöglich. Diagnose einer Blasenhalsinfiltration (pT3a) nur, wenn typische Harnblasendetrusormuskulatur (Muscularis propria) infiltriert ist;
- Wegen der prognostischen Relevanz des R-Status [\[385\]](#), [\[382\]](#) und des häufigen Vorkommens multifokaler Prostatakarzinome [\[386\]](#), [\[387\]](#), [\[388\]](#) wird die vollständige Einbettung radikaler Prostatektomiepräparate häufig empfohlen [\[389\]](#). Dies kann aber, bei einer steigenden Anzahl von großen Prostatae zu einer erheblichen Mehrbelastung der Pathologielabore führen und der diagnostische Mehrwert gegenüber einer rationalen selektiven Einbettung ist gering [\[390\]](#), [\[391\]](#), [\[392\]](#), [\[393\]](#), [\[394\]](#). Wichtig ist, dass durch gute Dokumentation im Bedarfsfalle (kein Tumor?) eine Nachbettung möglich ist. Ob der minimale Randabstand in mm anzugeben ist, wurde von der Autorengruppe kontrovers diskutiert, da dies nicht regelhaft eine therapeutische Konsequenz nach sich zieht.
- Der tumorfreie Randsaum ist nicht gleichzusetzen mit dem R-Status, da sich dieser auf das Vorhandensein eines Residualtumors jeder Lokalisation bezieht (z. B. auch Fernmetastase). Bei mikroskopischem Tumorbefall des Absetzungs-randes ist dementsprechend von einem R1-Status auszugehen, bei makroskopischem Tumorbefall von einem R2-Status.
- Die unabhängige prognostische Relevanz des Tumolvolumens ist nicht gesichert [\[395\]](#) und eine exakte Bestimmung in der Routinediagnostik nur sehr schwer zu realisieren. Die Bestimmung des Tumolvolumens wird daher nicht empfohlen;
- Evtl. intraoperativer Schnellschnitt bei geplanter nervenschonender radikaler Prostatektomie [\[396\]](#), [\[397\]](#).

5.2.3 Transurethrales Resektionsmaterial ("TUR-P") und enukleierte noduläre Hyperplasie (sogenanntes Adenektomiepräparat)

5.17	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Das Material soll gewogen werden. Es sollten mindestens zehn Kapseln eingebettet werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 5.17](#)

Im transurethralen Resektionsmaterial oder der enukleierten nodulären Hyperplasie wird ein inzidentelles Prostatakarzinom in 8,6 bis 15 % gefunden [398], [399], [400]. Dabei hängt die Häufigkeit inzidenter Karzinome von der Vollständigkeit der Aufarbeitung des Materials ab [398], [401]. Eine einheitliche Empfehlung zur Vollständigkeit der Aufarbeitung existiert aber nicht. Bei Karzinomnachweis wird eine vollständige Aufarbeitung des Restmaterials empfohlen unter Abwägung der klinischen Konsequenzen einer möglichen Tumordiagnose [399]. Für die sog. Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP), bei denen mehr Gewebe entnommen wird, wäre ein rationaler Ansatz der histologischen Gewebeaufarbeitung wünschenswert. Köllermann et al. fanden mit durchschnittlich 10 Kapsel/Fall ein Optimum zwischen diagnostischer Sicherheit und Ökonomie [402].

5.2.4 Regionale Lymphadenektomie

5.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Es sollen zur Bestimmung der Lymphknotenkategorie alle Lymphknoten makroskopisch präpariert und dann eingebettet, untersucht und gezählt werden. Die Lymphknoten sollen getrennt nach den angegebenen Regionen beurteilt werden. Nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) festgelegt werden. Die Gesamtzahl und die Zahl der befallenen Lymphknoten sowie der Durchmesser der größten Metastase sollen angegeben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 5.18](#)

Der Lymphadenektomie kommt bei der Ermittlung der Tumorausdehnung wesentliche Bedeutung zu. Dementsprechend sind alle makroskopisch präparierbaren Lymphknoten vollständig einzubetten und zu untersuchen [403], [404]. Eine vollständige Einbettung des restlichen Fettgewebes ist bei ausgewählten Fällen (high grade Tumoren) zu erwägen, ist im Regelfalle aber entbehrlich [405], [406]. 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 beim Prostatakarzinom der weiteren Klärung. So ist z. B. der prognostische Wert der kapselüberschreitenden Tumormanifestation, der insbesondere von Radiotherapeuten für wichtig erachtet wird, nicht abschließend geklärt. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass die Metastasengröße prognostisch bedeutsamer sein kann, als die bloße Anzahl der nodalen Metastasen [407], [408], [409].

5.3

Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom

5.19	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Für die prognostische Evaluation des radikalen Prostatektomiepräparates sollen folgende drei histopathologische Parameter berücksichtigt werden: • Tumor-Graduierung nach Gleason nach WHO/ISUP (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung Empfehlung 5.7); • TNM-Kategorie (entsprechend der TNM-Klassifikation der aktuellen Auflage); • chirurgische Resektionsränder des Karzinoms.	
	Starker Konsens	

5.20	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Für die Abschätzung der Prognose aufgrund der Pathologie sollen in der Routineversorgung keine über die Pathomorphologie hinausgehenden weiterführenden Untersuchungen (Molekularbiologie, Immunhistochemie, Zytometrie) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.21	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Für die Abschätzung der Prognose sollten über die Pathomorphologie hinausgehende validierte genomische/transkriptomische Tests nur dann durchgeführt werden, wenn deren Ergebnis die Therapieplanung ändern würde.	
	Starker Konsens	

5.22	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom sollen eine Sequenzierung von BRCA2 und 1 angeboten bekommen.	
	Starker Konsens	

5.23	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom kann eine immunhistochemische Untersuchung der Mismatch Repair (MMR)-Proteine im Karzinom angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 5.19](#) und [Empfehlung 5.20](#)

Für die Prognose des Prostatakarzinoms haben sich der Gleason-Score [\[410\]](#), [\[411\]](#), die TNM-Kategorie sowie der R-Status des Karzinoms als klinisch relevant erwiesen [\[385\]](#), [\[382\]](#), [\[412\]](#), [\[413\]](#), [\[414\]](#), [\[415\]](#). Das TNM-Stadium kann, ebenso wie der R-Status, nur gemeinsam vom Pathologen und vom Kliniker in Zusammenschau aller verfügbaren pathohistologischen und klinischen Informationen festgelegt werden. Der R-Status bedeutet eine Angabe über das mögliche Vorhandensein eines Residualtumors. Vom Pathologen ist in Bezug auf den R-Status zu bestimmen, ob der chirurgische Resektionsrand mikroskopisch tumorfrei ist. Ob Fernmetastasen oder klinisch erkennbare Residuen vorhanden sind, muss der Kliniker mitteilen. Derzeit sind keine prospektiv validierten, prognostisch relevanten Marker identifiziert, deren Aussagekraft einen Einsatz von immunhistochemischen oder DNA-zytometrischen Untersuchungen rechtfertigt [\[346\]](#), [\[416\]](#).

Zu [Empfehlung 5.21](#)

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu Biomarkern durchgeführt, aber keine diesbezügliche Empfehlung ausgesprochen. Stattdessen wurde eine Ergänzung des Hintergrundtextes vorgenommen.

Bei Biomarkern unterscheiden wir prognostische von prädiktiven. Prognostische Biomarker helfen bei der Stratifizierung von Patienten nach dem Risiko eines nachteiligen onkologischen Ereignisses in der Zukunft und helfen so bei der Auswahl einer Therapie. Prädiktive Biomarker helfen, das Ansprechen auf eine spezifische medikamentöse Therapie vorherzusagen.

Genexpressions-basierte molekulare Prognosetests können von der Histologie unabhängige prognostische Informationen erbringen, welche im Einzelfall eine Therapieentscheidung beeinflussen könnten [\[417\]](#), [\[418\]](#), [\[419\]](#). Die derzeit am besten validierten kommerziellen Prognosetests sind der sog. genomische Klassifikator (GC) Decipher, der Prolaris (CCP) und der Oncotype Dx Prostate (GPS).

Diese Tests können bei der Entscheidung zur einer Active Surveillance Strategie hilfreich sein [420]. Die genomische Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms könnte auch bei der prognostischen Bewertung einer Strahlentherapie hilfreich sein. Prospektiv erhobene Daten liegen allerdings bislang nicht vor [421]. Beim Prostatakarzinom ist jedoch die Tumoheterogenität bei der Bewertung des Werts der molekularen Tests im Einzelfall zu berücksichtigen. Derzeit bleibt fraglich, ob ein molekularer Test eine etwaig unzureichende Probenentnahme kompensieren kann [422], [423]. Angesichts der Kosten dieser Tests, die bei weitem die üblichen Ausgaben für die Histologie übersteigen, bleibt zu klären, ob eine zweite Biopsie mit konventioneller Histologie und/oder eine Referenzpathologie zur Überprüfung des Tumorausmaßes und der Gleason-Werte nicht eine kosteneffektive Alternative zu molekularen Tests darstellt. Auch wurden die heute verfügbaren molekularen Tests ganz überwiegend in der prä-MRT-Ära entwickelt und deren Ergebnisse bedürfen der Überprüfung unter diesen veränderten Bedingungen.

Zu [Empfehlung 5.22](#) und [Empfehlung 5.23](#)

Eine auf PARP-Inhibitoren basierende Therapie erwies sich als wirksam in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und homologer Rekombinationsdefizienz (HRD). Die Behandlung sollte jedoch individualisiert und an den genetischen Hintergrund der Patienten sowie an die Wirksamkeit und Sicherheit des jeweiligen Therapieschemas angepasst werden [424], [425], [426]. BRCA-Mutationen beim Prostatakarzinom können sowohl Keimbahn- als auch somatische Mutationen sein [427].

Keimbahnmutationen: Diese sind vererbte Mutationen, die in den Keimzellen (Spermien oder Eizellen) vorhanden sind und von einer Generation auf die nächste weitergegeben werden. Personen mit einer Keimbahn-BRCA-Mutation haben ein erhöhtes Risiko, verschiedene Karzinome einschließlich Prostatakarzinome zu entwickeln.

Somatische Mutationen: Diese sind Mutationen, die in den somatischen Zellen des Körpers, also außerhalb der Keimzellen, auftreten und nicht vererbt werden. Somatische BRCA-Mutationen können im Laufe des Lebens entstehen und sind spezifisch für die Zellen des jeweiligen Karzinoms. Im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom können somatische BRCA-Mutationen in den Prostatazellen auftreten und zur Entwicklung und Progression des Karzinoms beitragen.

Ca. 50 % der Patienten mit BRCA1/2-Mutationen im Tumor haben auch eine Keimbahnmutation, während die andere Hälfte der Patienten eine somatische Mutation ausschließlich im Tumor aufweist. Sowohl Keimbahn- als auch somatische BRCA-Mutationen sind im Kontext des Prostatakarzinoms von Interesse, da sie Auswirkungen auf Behandlungsentscheidungen haben können. Zum Beispiel kann das Vorhandensein dieser Mutationen einen Patienten für zielgerichtete Therapien mit PARP-Inhibitoren qualifizieren. Die Keimbahn-Testung, welche in der Humangenetik erfolgt, wird in der Regel durchgeführt, um das vererbte Risiko zu beurteilen, während die somatische Testung, durchgeführt in Instituten für Pathologie, nach Mutationen in den Tumorzellen sucht (aktuelle Übersicht in [428]).

Die klinische Relevanz von Mismatch Repair (MMR)-Defizienz bei soliden Tumoren liegt in ihrer Funktion als prädiktiver Marker für die Immuncheckpoint-Therapie. Tumoren mit MMR-Defizienz zeigen eine hohe Mutationslast, was zu einer Anhäufung von Neoantigenen führt [429]. Diese gesteigerte Immunogenität macht solche

Tumoren anfälliger für Immuncheckpoint-Inhibitoren, insbesondere für die Blockade von Programmed Cell Death Protein (PD-1)/Programmed Death-Ligand 1(PD-L1); dies ist als generell gültiger biologischer Mechanismus für zahlreiche solide Tumoren belegt worden [430]. Die Datenlage für das fortgeschrittene Prostatakarzinom ist allerdings noch sehr eingeschränkt [431]. Dessen ungeachtet, hat die Konsensuskonferenz der ISUP zur molekularen Testung bei urologischen Tumoren (2019) für das metastasierte Prostatakarzinom/CRPC als Minimum eine BRCA1/2-Sequenzierung und MMR-Immunhistochemie empfohlen [416]. Eine Kostenerstattung für diese Testung erfolgt allerdings zur Zeit nur für die BRCA1/2-Testung.

5.4

Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben

5.24	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	• 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.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 5.24](#)

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

6 Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms

Mit der Aktualisierung der S3-Leitlinie Prostatakarzinom auf Version 8.0 hat sich die Leitliniengruppe entschlossen, in Anlehnung an die Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU)-Leitlinie die verschiedenen Therapieoptionen in Abhängigkeit von Risikoprofil und Tumorstadium zu gliedern.

Eine Herausforderung ist hierbei, dass sich viele ältere Studien und damit die verfügbare Evidenz nach der Risikoklassifikation nach D’Amico [\[300\]](#) richten, welche wiederum vornehmlich auf der digital-rektalen Untersuchung beruht. Heute stehen bei der Risikokalkulation die Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP)-Klassifikation und bezüglich der lokalen Tumorausdehnung der Magnetresonanztomographie (MR)T-Befund mehr im Vordergrund.

Die Kapitelstruktur wurde in Anlehnung an die EAU-Leitlinie gegliedert. Dabei wird neben der D’Amico-Risikoklassifikation die klinische National Comprehensive Cancer Network-Klassifikation in der Version 01/2025 berücksichtigt (vgl. Einleitung im [Kapitel 4.3](#)).

6.1 Therapieplanung und Aufklärung

6.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 4	Aktive Überwachung (Active Surveillance) erfordert eine besonders intensive ärztliche Beratung und Begleitung.	
	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

6.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 4	Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgendeprivation sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten: • Patientenpräferenz; • eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten; • Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko.	
	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) abgewogen werden.	
Evidenzlevel 1+	[432] , [433] , [434]	
	Starker Konsens	

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Patienten, für die eine kurative Therapie in Frage kommt, sollte vor der Therapieentscheidung angeboten werden, sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten über die Vor- und Nachteile der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie aufgeklärt zu werden. <u>Anmerkung:</u> Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom.	
Evidenzlevel 4	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	Komorbiditätsklassifikationen und dazugehörige Überlebensraten können zur Entscheidungsfindung im Hinblick auf Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms berücksichtigt werden. Hierzu können Charlson-Score und ASA-Klassifikation eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 4	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 6.1](#)

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

Bei der Aufklärung erkennt der Arzt die Patientenautonomie an, dies entspricht dem Good-Clinical-Practice-Prinzip.

Zu [Statement 6.2](#)

Ein systematischer Review mit Studien, die mehrere tausend Männer nach der Diagnose Prostatakarzinom in Bezug auf Ausprägung und Umgang mit Angst umfassten, zeigte, dass Ereignisse wie eine bevorstehende ärztliche Untersuchung und die Kontrolle des Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Wertes Ängste induzierten, die nach einem normalen Testergebnis wieder abnahmen [\[435\]](#). Die mit der wiederholten PSA-Testung verbundene Angst und die wiederholte (antizipierte oder tatsächliche) Entscheidungssituation führen dazu, dass sich bis 10 % der Männer unter Aktiver Überwachung (AS) einer kurativen Behandlung unterziehen, ohne dass der Tumorverlauf diese erforderte [\[436\]](#). Ob Faktoren wie aktive Informationssuche, soziale Unterstützung und kognitive Umdeutung langfristig die Unsicherheit und Angst reduzieren und die Lebensqualität verbessern, kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht beantwortet werden.

Nach einer Prostatakarzinom-Diagnose ist zu beobachten, dass ein hoher Prozentsatz von Männern (sowohl nach radikaler Prostatektomie (RPE) als auch unter AS) zumindest kurzfristig den Lebensstil ändert. Männer vor der Entscheidung für AS und unter AS scheinen dabei eine besondere Patientenpopulation zu repräsentieren. Da ein passives Abwarten mit erhöhtem Stress verbunden ist [\[437\]](#), kann angenommen werden, dass Männer unter dieser Therapieoption eine noch höhere Bereitschaft als operierte Männer haben, ihre Lebensqualität zu erhalten und ihre Krankheitsangst zu reduzieren sowie nach ergänzenden Behandlungsoptionen zu suchen und/oder ihren Lebensstil zu ändern (Ernährung, körperliche Aktivität, komplementärmedizinische Maßnahmen) [\[438\]](#). Mehrere Studien zeigen, dass zusätzliche Strategien wie z. B. eine besondere Diät oder auch komplementäre Therapien am ehesten mit der Partnerin besprochen werden (z. B. [\[439\]](#)). Von den Männern werden die Partnerinnen als wichtigste Unterstützungsquelle genannt (vgl. auch van den Bergh et al. [\[440\]](#), [\[441\]](#)).

Aus den vorliegenden Daten kann geschlossen werden, dass das abwartende Verhalten für die Patienten häufig schwierig ist. Die Haltung „aktiv“ zu werden ist international anerkannt. Oft besteht dieser Wunsch auch bei den Familienangehörigen und dem sozialen Umfeld. Nicht zuletzt mangelt es an ärztlicher Unterstützung der Patienten unter Aktiver Überwachung [\[442\]](#). Fragebogenuntersuchungen in einer Gruppe von Patienten mit Aktiver Überwachung zeigten im Vergleich zu Gesunden nur wenig mehr Distress, Angst und Depression maximal sechs Monate nach der Diagnose. Im Zeitverlauf wurden die Werte allerdings schlechter [\[443\]](#), [\[444\]](#). Beherrschendes Thema ist vor allem die Unsicherheit und Angst vor unkontrolliertem Tumorwachstum, die zu den Kontrollterminen am größten ist. In qualitativen Interviews wurde dem betreuenden Arzt der größte Einfluss auf die Entscheidung zu Aktiver Überwachung zugeschrieben, danach wurden Angst vor Nebenwirkungen bei aktiver Therapie genannt [\[438\]](#), [\[444\]](#), [\[445\]](#). Im Zeitverlauf zeigt sich aber auch, dass ein sehr großer Einfluss des Arztes bei der Entscheidung negativ sein kann [\[444\]](#). Der behandelnde Arzt sollte ein offenes Ohr für die individuellen Informationsbedürfnisse des Patienten haben und dafür geschult sein, mit ihm Strategien zur Bewältigung der

Unsicherheit einzuüben [446]. Daten aus Querschnittsstudien/Fall-Kontroll-Studien zeigen keine schlechtere Lebensqualität von Patienten mit Aktiver Überwachung im Vergleich zu Patienten mit Strahlentherapie und/oder hormonablativer Therapie [447], [448]. Prospektiv vergleichende Daten liegen nicht vor.

Zu Empfehlung 6.3

Hier werden nicht kurativ intendierte, palliative Behandlungsstrategien betrachtet. Die Planung einer Therapiestrategie beinhaltet stets die Abwägung von Nutzen und Risiko. Die WW-Strategie und die palliativen Maßnahmen sind dem Patienten zu erläutern: z. B. Hormonkaskade, Interventionen zur Blutstillung, Bestrahlung bei Schmerzen, palliative TUR-P bei Störung der Blasenentleerung. Indikation: lokal begrenzter, wenig aggressiver Tumor, begrenzte Lebenserwartung. Im HTA-Bericht von Ip et al. [449] waren über 70 % dieser Patienten der T2-Kategorie zugeordnet, Gleason ≤ 7 , normaler Knochenscan, Alter < 75 Jahre, nur in einer Studie < 85 Jahre. Als Indikator einer Behandlung gilt der symptomatische Progress [450]. Da Gleason ≤ 7 als Indikator für WW genannt wird, kann indirekt daraus geschlossen werden, dass schlecht differenzierte Tumoren sofort systemisch behandelt werden können.

Da es sich beim Prostatakarzinom um eine im Allgemeinen langsam progrediente Erkrankung mit langen Gesamtüberlebenszeiten auch ohne therapeutische Intervention handelt, sind die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen. Zu erwähnen ist, dass im reiferen Alter ein hohes Risiko einer Dekompensation der Blasenfunktion nach lokalen Therapiemaßnahmen (Radikale Prostatektomie, Perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie) besteht. So berichteten 2 Jahre nach Studienbeginn signifikant mehr Patienten nach radikaler Prostatektomie von einer Dekompensation der Blasenfunktion als Patienten mit palliativer Therapie [451].

Auch bei einem hohen Progressionsrisiko ist ein palliatives Vorgehen möglich. Das Progressionsrisiko soll daher in jedem Falle thematisiert und diskutiert werden. Neben der Risikostratifizierung von D'Amico et al. 1998 [452] stehen validierte Nomogramme zur Verfügung, die zur Abschätzung des Progressionsrisikos herangezogen werden können (siehe Kapitel 4.3).

Die PIVOT-Studie (RCT, 2012) vergleicht radikale Prostatektomie und Watchful Waiting bei Patienten mit überwiegend durch PSA-Screening entdecktem Prostatakarzinom (mittl. Alter 67 Jahre) [453]. Die lange Rekrutierungszeit (1994-2002) wird als potentielle Schwäche der Studie gesehen, da Diagnose- und Therapieverfahren weiterentwickelt wurden. Die ursprünglich geplante Anzahl an Probanden konnte nicht erreicht werden (geplant: 2000, rekrutiert 731 Patienten, revidierte Powerberechnung 91 % Power für Entdeckung eines 25 %igen Unterschieds in der Gesamtmortalität bei mittlerer Lebenserwartung von 10 Jahren). Die Zuordnung der Todesursache „Prostatakarzinom“ kann nicht als sicher gelten [454]. Im Ergebnis wurde für Patienten mit einem PSA-Wert 10 ng/ml (Median 15) zugunsten der RPE (relative Reduktion um 13,2 %, HR 0,67, 95 % KI 0,48–0,94). Weiterhin wurden nach RPE signifikant weniger Knochenmetastasen diagnostiziert (n=17, 4,7 %) als unter Beobachtung (n=39, 10,6 %, HR 0,40; 95 % KI 0,22–0,70; p<0,001). Zu unerwünschten Wirkungen siehe Empfehlung Empfehlung 6.4.

Zu Empfehlung 6.4

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

Vergleich zu Prostatektomie gezeigt werden [455], [456]. Dieser geringen Überlegenheit steht das Risiko einer Übertherapie (siehe auch Hintergrundinformationen zu [Kapitel 6.2.1](#)) mit unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen gegenüber. Über diese Aspekte sollen die Patienten aufgeklärt werden.

Aus den bisherigen zeitlich limitierten Daten ergibt sich keine schlechtere Prognose unter Aktiver Überwachung [457]. Von 2.079 Männern der PRIAS-Studie unterzogen sich 189 einer RPE. Für 167 Patienten waren pathologische Ergebnisse verfügbar: 71 % hatten eine günstige Histologie (definiert als pT $\leq$ 2 und GS: 3+4), 81 % einen organbegrenzten Tumor und 86 % Gleason 6 oder 3+4.

Konkrete vergleichende Angaben zu unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen der einzelnen lokal kurativen Verfahren sind aufgrund der wenigen vergleichenden Studien problematisch. Die Nebenwirkungen sind zudem sehr unterschiedlich definiert [458]. Toxizitätszahlen aus Fallserien sind wegen verschiedener Patientenkollektive nicht direkt vergleichbar. Schließlich unterscheiden sich die Zahlenwerte in Abhängigkeit davon, ob befragte Patienten oder behandelnde Ärzte die Daten erhoben haben.

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

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

Zur adäquaten Beurteilung des Ausmaßes von erektiler Dysfunktion wären prätherapeutische Daten zum Vergleich von Interesse, da die Prävalenz von Erektionsstörungen naturgemäß im älteren Patientenkollektiv nicht unerheblich ist. Diese Daten fehlen zumeist. Trotzdem lässt sich aus den publizierten postinterventionellen Prävalenzen die Aussage machen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie höher ist als nach perkutaner Bestrahlung [459], [458], [460], [461]. Kurzfristige Ergebnisse zur Sexualfunktion auch unter Aktiver Überwachung von van den Bergh [462] 6 und 12-18 Monate nach Behandlung ergaben, dass 65-68 % der Männer unter Aktiver Überwachung, 35-36 % der Operierten, 36-37 % der Bestrahlten und 36 % der kombiniert Behandelten sexuell aktiv waren.

Harninkontinenz oder Harnverhalt treten häufiger nach radikaler Prostatektomie auf als nach perkutaner Strahlentherapie oder LDR-Brachytherapie. Die Datenlage für einen Vergleich von perkutaner Strahlentherapie und LDR ist spärlich. In einer Kohortenstudie [463] schneidet die LDR-Brachytherapie auch im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie günstiger ab.

Eine intestinale Symptomatik (z. B. erhöhte Stuhlfrequenz, rektale Blutung) tritt häufiger nach perkutaner Bestrahlung oder Brachytherapie als nach radikaler

Prostatektomie auf [464], [465], [460], [461], [466]. Ein Vergleich zwischen LDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie gestaltet sich aufgrund der eingeschränkten Datenlage schwierig. Es gibt jedoch Hinweise für einen Vorteil der LDR-Brachytherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie bezüglich der Enddarmfunktion [467]. Eine Beurteilung der Toxizität für die HDR-Brachytherapie ist anhand von Fallserien möglich – ein direkter Vergleich des Verfahrens mit radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie oder LDR-Brachytherapie im Rahmen von Studien existiert jedoch nicht. Es kann diesbezüglich nur auf die Absolutzahlen der Studien verwiesen werden [468], [469]. 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 [470], [471], [472] signifikant erhöht. Für die LDR-Brachytherapie ergab sich in einer Arbeit im Vergleich ein geringeres Risiko, der Unterschied zur perkutanen Strahlentherapie war jedoch nicht statistisch signifikant [473]. In einer weiteren Arbeit war die Rate an Zweitmalignomen bei der LDR-Brachytherapie insgesamt ebenfalls geringer, zu beachten ist jedoch, dass die Hazard-Ratio bei der perkutanen Strahlentherapie konstant bei 1,26/100.000 lag, die Hazard-Ratio bei LDR-Therapie sich jedoch von 0,72/100.000 nach fünf Jahren auf 1,2/100.000 nach neun Jahren erhöhte [474]. Die Häufigkeit von Zweitmalignomen liegt, wie die genannten Zahlen zeigen, dabei jedoch deutlich unter denen der anderen erwähnten unerwünschten Wirkungen. Für die HDR-Brachytherapie existieren hierfür (noch) keine Langzeitdaten.

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

Zu Empfehlung 6.5

Diese Empfehlung trägt der Tatsache Rechnung, dass aufgrund der eingeschränkten vorliegenden Evidenz ohne randomisierte kontrollierte interventionsübergreifende Vergleiche keine Priorisierung einer lokalen Therapieoption möglich ist. Diese Tatsache wird sowohl in der AUA-Leitlinie 2007, der EAU-Leitlinie als auch der niederländischen Leitlinie bestätigt [464], [475], [476]. Das einzige Verfahren, das in einem randomisierten Studiendesign gegenüber einer Watchful-Waiting-Strategie untersucht wurde, ist die radikale Prostatektomie. Die Wirksamkeitsaussagen der übrigen lokalen Verfahren stützen sich auf vergleichende Kohortenstudien (perkutaner Strahlentherapie, LDR-Brachytherapie) oder sogar Fallserienvergleiche (HDR-Brachytherapie). Bei einer Bewertung des RCT von Bill-Axelsson et al. [477] zum Stellenwert der operativen Therapie ist zu berücksichtigen, dass der karzinomspezifische Überlebensvorteil nur Patienten im Alter unter 65 Jahren betraf und die Patienten aus der Vor-PSA-Ära stammten. Angesichts dieser Situation hängt die Wahl des lokalen Therapieverfahrens entscheidend von individuellen Charakteristika und persönlichen Präferenzen des Patienten ab.

Um in diesem Prozess sowohl von ärztlicher Seite als auch aus der Warte des Patienten das am besten geeignete Verfahren auszuwählen, wird eine Aufklärung sowohl beim Urologen (neben RPE und LDR-Brachytherapie auch zu der Strategie der Aktiven Überwachung bzw. der sekundären symptomorientierten Therapie Watchful Waiting) als auch beim Strahlentherapeuten (perkutaner Strahlentherapie und HDR-Brachytherapie) empfohlen. Die Aufklärung sollte auch mögliche multimodale Therapiekonzepte umfassen. Der betroffene Patient wird so über Vor- und Nachteile

der verschiedenen Verfahren umfassend informiert. Da die Wahl der lokalen Therapie häufig auch von den Präferenzen des/der aufklärenden Arztes/Ärzte abhängt [478], [479], wird es als sinnvoll angesehen, über weitere Informationsmöglichkeiten aufzuklären. In Anerkennung der Tatsache, dass aus personellen und organisatorischen Gründen eine Doppelaufklärung nicht immer realisierbar ist, wurde ein abgeschwächter Empfehlungsgrad (B) ausgesprochen. Eine doppelte Aufklärung wird jedoch ausdrücklich als wünschenswert angesehen.

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

Bisher sind in den verfügbaren Leitlinien wenige Empfehlungen zum praktischen Umgang mit Komorbiditätsklassifikationen zu finden [480], [481], [482]. Lediglich die Leitlinie der EAU nennt als Entscheidungshilfen für eine Prostatabiopsie den Charlson-Score und ASA-Klassifikation [480]. Orientiert an dieser Empfehlung wurden beide Klassifikationen in die S3-Leitlinie aufgenommen.

Tabelle 15: Gewicht der zum Charlson-Score beitragenden Begleiterkrankungen (Charlson et al. 1987). Der Charlson-Score wird durch Addition der Punkte eines Patienten berechnet.

Krankheitsbild	Gewicht (Punkte)
Herzinfarkt	1
Kongestives Herzversagen	1
Periphere Gefäßerkrankung	1
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkus-Leiden	1
Milde Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus ohne Endorganschaden	1
Hemiplegie	2
Moderate bis schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus mit Endorganschaden	2
Tumor	2
Leukämie	2
Lymphome	2
Moderate bis schwere Lebererkrankung	3
Metastasierender solider Tumor	6
AIDS	6
Quelle: [483]	

Beide Klassifikationen liefern bei Prostatakarzinompatienten eigenständige prognostische Informationen hinsichtlich des Langzeitüberlebens über das kalendarische Alter hinaus [484], [485]. Sie sind einfach anwendbar, weitverbreitet und bewerten zumindest teilweise unterschiedliche Aspekte des Gesundheitszustandes: der Charlson-Score [483] eine Liste von Begleiterkrankungen unterschiedlichen prognostischen Gewichtes (Tabelle 15) und die ASA-Klassifikation [486] die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes mit Fokus auf das perioperative Risiko (Tabelle 16).

Tabelle 16: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) (American Society of Anesthesiologists 2013)

ASA-Klasse	Definition
1	Normaler, gesunder Patient
2	Patient mit einer leichten systematischen Erkrankung
3	Patient mit einer schweren systematischen Erkrankung
4	Patient mit einer schweren, permanent lebensbedrohlichen systemischen Erkrankung
5	Moribunder Patient, der voraussichtlich mit und ohne Operation nicht überleben wird
6	Hirntoter Organspender
Quelle: [486]	

Bei den relativ gesunden Kandidaten für eine radikale Prostatektomie liegt selbst bei Patienten von 65 Jahren oder älter die konkurrierende Sterblichkeit nach 10 Jahren in den ungünstigsten Klassen dieser Klassifikationen noch unter 50 % [487]. Das heißt, die mittlere weitere Lebenserwartung liegt auch in diesen Subgruppen über 10 Jahren, einem Limit, das häufig als Limit für eine kurative Therapie des Prostatakarzinoms genannt wird [480].

Die Assoziation einer Komorbiditätsklasse mit dem Überleben variiert stark je nachdem ob es sich um eine populationsbasierte Stichprobe (enthält alle Risiken), eine radikale-Prostatektomie-Stichprobe (enthält vorwiegend gute Risiken) oder eine Strahlentherapie-Stichprobe (kann viele ungünstige Risiken enthalten) handelt. Für die Abgrenzung dieser jeweiligen Kohorten fehlen allgemein akzeptierte Kriterien. Deutlich wird das in den sehr großen Überlebensunterschieden zwischen operierten und bestrahlten Patienten in nominell identischen Risikoklassen eines Nomogramms von Walz und Mitarbeitern [484]. Was auf die Unzulänglichkeit des Nomogramms hinweist, in dem das Alter, die Komorbiditäten und die Therapie (radikale Prostatektomie vs. externe Bestrahlung) darüber hinaus aber keine anderen Variablen berücksichtigt sind. Komorbiditätsklassifikationen und dazugehörige Überlebensraten können daher zur Therapieentscheidungsfindung beim Prostatakarzinom nur unter

Beachtung der zugrundeliegenden Patientenpopulationen herangezogen werden. Weiterhin sollten die steigende Lebenserwartung und eine mögliche Vorverlagerung der Diagnose (Lead-Time-Bias) in Betracht gezogen werden. Die weitere Lebenserwartung eines 65-jährigen Mannes erhöhte sich zwischen 1990/92 (früheres Bundesgebiet) und 2008/10 von 14,4 auf 17,3 Jahre [488]. Gleichzeitig ist durch die PSA-gestützte Früherkennung mit einer Vorverlagerung der Diagnose (Lead-Time-Bias) zu rechnen. Bei einem vierjährigen Screeningintervall ist mit einer Diagnosevorverlagerung um 11 Jahre zu rechnen [91]. Schlussfolgerungen aus älteren Patientenstichproben müssen daher mit Vorsicht auf heutige Patienten übertragen werden: die Tumoren sind zwar früher erkannt (und darum möglicherweise länger indolent), die weitere Lebenserwartung hat jedoch gleichzeitig zugenommen, wodurch bei ausbleibender kurativer Therapie die Zeit, die ein Tumor zur Progression hat, zunimmt. Dabei betrifft die Zunahme der Lebenserwartung vor allem Männer jenseits des 65. Lebensjahres [489], [490].

6.2 Lokal begrenztes Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils

6.2.1 Aktive Überwachung (Active Surveillance)

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils (ISUP Gruppe 1 und low risk nach D'Amico-Kriterien) sollen aktiv überwacht werden.	
	Starker Konsens	

6.7, 6.8, 6.9	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert	modifiziert 2025
EK	6.7 Der Tumor soll nach Beginn der Aktiven Überwachung und innerhalb der ersten 2 Jahre bei ISUP Gruppe 1 alle 6 Monate und bei ISUP Gruppe 2 alle 3 Monate durch PSA-Bestimmung kontrolliert werden.	
EK	6.8 Erste Re-Biopsie (s. Abbildung 6): Bei Patienten mit initialer MRT soll eine erneute MRT der Prostata mit gezielter und systematischer Biopsie nach 12-18 Monaten erfolgen. Bei Patienten ohne initiale MRT der Prostata soll diese innerhalb von 6 Monaten erfolgen. Im Fall einer Target Läsion PI-RADS ≥ 3 soll eine gezielte Biopsie erfolgen. Liegt keine Target Läsion vor, soll keine konfirmatorische Biopsie durchgeführt werden (s. Abbildung 6).	
EK	6.9 Die MRT der Prostata soll geltenden Qualitätsstandards entsprechen.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Weitere gezielte und systematische Biopsien sollten abhängig vom Ergebnis der ersten Re-Biopsie entsprechend der Ergebnisse der im Verlauf durchgeführten MRT-Bildgebung und den erhobenen PSA-Werten durchgeführt werden, spätestens jedoch alle 3 Jahre innerhalb der ersten 10 Jahre aktiver Überwachung.	
	Starker Konsens	

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei signifikantem PSA-Anstieg (Verdopplungszeit <3 Jahre) sollte eine erneute MRT mit gezielter und systematischer Re-Biopsie erfolgen. Eine alleinige Progression des PSA-Wertes und/oder einer MRT-Läsion sollte nicht zum Abbruch der Aktiven Überwachung führen. Die Aktive Überwachung soll beendet werden, bei: • Upgrading zu ISUP Gruppe 2 mit ungünstigem Risikoprofil* • Upgrading zu $\geq$ ISUP Gruppe 3 • Lokal fortgeschrittenem Tumorstadium ($\geq$cT3 und/oder cN+) *cribriformes oder intraduktales Wachstum, signifikante Zunahme des Anteils Gleason-Muster 4.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.6](#)

Bei Vorliegen eines lokal begrenzten Prostatakarzinom (PCa) des niedrigen Risikoprofils werden Patienten über das Konzept der Aktiven Überwachung informiert, da das Risiko einer Überbehandlung in dieser Gruppe am höchsten ist. Die Priorisierung der Aktiven Überwachung bei Erfüllung der genannten Charakteristika eines niedrigen Risikoprofils (ISUP Gruppe 1, PSA <10ng/ml, T1c/T2a) wird im Konsens der Leitliniengruppe unterstützt. Bei der Patientenaufklärung wird die natürliche Prognose eines PCa mit niedrigem Risikoprofil den Ergebnissen der aktiven Behandlungsmethoden gegenübergestellt. Dies betrifft die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (z. B. notwendige Kontrollen, mögliche Vermeidung von Übertherapien). Thematisiert werden sollen auch explizit die Rezidivraten bei kurativ intendierter Therapie sowie die bestehende Unsicherheit hinsichtlich der primären prognostischen Einschätzung der diagnostizierten Karzinome, die für jede Art der Primärtherapie/-strategie besteht. So sind die Raten einer niedrigeren oder höheren Stadieneinteilung (Under- und Overstaging) bei low- und intermediate-risk-Tumoren mit ca. 20 % bis annähernd 50 % Prozent beschrieben [\[491\]](#), [\[492\]](#), [\[493\]](#), [\[494\]](#), [\[495\]](#), [\[496\]](#). Die unerwünschten Nebenwirkungen aktiver Therapie werden im Hintergrundtext zu [Empfehlung 6.4](#) dargestellt.

Exemplarisch zeigt eine große prospektive Studie an 1.818 Patienten mit Niedrigrisiko-PCa der Grade Group 1 sowohl nach 10 als auch nach 15 Jahren Aktiver Überwachung eine kumulative PCa-spezifische Mortalität von 0,1 % [\[497\]](#). Diese Langzeitdaten implizieren, dass die Aktive Überwachung bei Patienten mit einem niedrigen Risiko angemessen und onkologisch sicher ist, da das Risiko für ein Versterben aufgrund des PCa oder die Entwicklung von Metastasen <1 % beträgt. Zu beachten ist, dass im Rahmen des in dieser Studie relativ intensiven, strukturierten Programms der Aktiven Überwachung 48 % der Männer innerhalb der ersten 10 Jahre eine aktive Therapie erhalten haben.

Patienten, deren initiale Diagnostik eine mpMRT/TRUS-fusionierte Prostatabiopsie beinhaltete, hatten ein geringeres Risiko für eine Reklassifikation während der

Aktiven Überwachung und damit für die Notwendigkeit einer aktiven Therapie. Dies scheint die Rolle der mpMRT für eine präzise Selektion geeigneter Kandidaten für eine Aktive Überwachung zu stärken.

Aufgrund der heterogenen Konzepte für eine Aktive Überwachung und fehlender prospektiv-randomisierter Studien hat die Leitliniengruppe der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) mit der sog. DETECTIVE-Studie ein strukturiertes Projekt zur Standardisierung der Aktiven Überwachung initiiert und existierende Protokolle evaluiert [498], [499]. Neben den Kriterien ISUP Grad 1, klinisches Tumorstadium cT1c oder cT2a sowie einem PSA-Wert <10 ng/mL wurde basierend auf systematischen Biopsieschemata zusätzlich die PSA-Dichte als Selektionskriterium <0,15 ng/mL/cc vorgeschlagen [500], [501]. Valide Daten zur Selektion mittels mpMRT liegen noch nicht vor, während die Beteiligten der DETECTIVE-Studie konsentierten, dass Anzeichen für ein ausgedehntes Tumorwachstum in der mpMRT möglicherweise ein Ausschlusskriterium für die Aktive Überwachung sein wird. Die Publikation dieser Daten wird erwartet.

Alle verfügbaren kurativen Therapieoptionen für das Prostatakarzinom (PCa) sind mit einem Risiko für signifikante Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität verbunden. Das Konzept der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) und die initiale Vermeidung einer aktiven ablativen Therapie kommt prinzipiell für alle Patienten in Frage, die ein geringes Risiko an einem PCa zu versterben haben, und wird daher empfohlen.

Viele Patienten, die im Laufe ihres Lebens ein PCa entwickeln, müssen nicht mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung rechnen. Dies ist ein bekanntes Phänomen – Autopsiestudien haben schon vor Jahrzehnten gezeigt, dass die Zahl der „Karzinomträger“ um ein Vielfaches höher ist als die Zahl derer, die an einem PCa erkranken oder versterben [502]. Die häufige Bestimmung des PSA-Wertes und eine undifferenzierte Interpretation des Messergebnisses führen oft zur Erkennung von Tumoren, bei denen bei Nichtbehandlung das gleiche tumorspezifische Überleben erreicht werden kann wie bei definitiver invasiver Therapie [503]. Das gilt insbesondere für ältere Patienten (>65 Jahre). Das tumorspezifische Überleben der Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils ohne definitive Intervention ist sehr hoch [504], [432].

Die PCa-Diagnostik hat sich in den letzten Jahren entscheidend verändert, sodass viele Karzinome in einem frühen Stadium erkannt werden. Seit der Einführung und zunehmenden Anwendung der PSA-Testung besteht ein erhöhtes Risiko für eine Überdiagnose und anschließende Übertherapie indolenter PCa [505]. Von Überdiagnose spricht man, wenn Karzinome entdeckt werden, die den Patienten in seiner Lebenserwartung nicht bedrohen. Sie zu behandeln bedeutet eine Übertherapie. Ein hoher Anteil von Übertherapie ergibt sich v. a. durch die definitiven Therapien in der Gruppe der Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikos.

Mittlerweile liegen Langzeitdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 25 Jahren zu Patienten mit PCa, die initial keiner lokalen Therapie unterzogen wurden, vor. Die karzinomspezifischen Überlebensraten lagen bei 82–87 % nach 10 Jahren [506], [507], [508], [509] und bei 80–95% für Tumoren im Stadium T1/T2 und ISUP Grad <2 [510], [301], [511]. Der Nutzen einer Aktiven Überwachung ist bei Männern, die eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren haben, am höchsten. Begleiterkrankungen sind dabei zu berücksichtigen, da sie das Risiko, an anderen Ursachen zu versterben, erhöhen. Männer mit neu diagnostiziertem PCa und

mehreren Komorbiditäten (Charlson Comorbidity Index (CCI)-Wert >2) zeigten unabhängig von ihrem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose nach 10 Jahren Nachbeobachtung eine sehr geringe PCa-abhängige Mortalität, sodass hier ein Watchful Waiting (siehe [Kapitel 6.8](#)) diskutiert werden muss. Die Tumoraggressivität hatte kaum Einfluss auf das Gesamtüberleben. Hingegen hatten Männer mit einem CCI-Wert <1 ein geringes Risiko, innerhalb von 10 Jahren zu versterben, sodass in dieser Gruppe eine Aktive Überwachung im niedrigen Risiko bzw. eine aktive Therapie bei höherer Aggressivität erfolgt [\[135\]](#).

Um das klinisch signifikante PCa von einem indolenten zu unterscheiden, sind mehrere Definitionen entwickelt und publiziert worden. Je nachdem, wie strikt die einzelnen Definitionen angewendet werden, finden sich eine Vielzahl verschiedener Definitionen des „insignifikanten“ Prostatakarzinoms [\[512\]](#), [\[513\]](#), [\[514\]](#), [\[515\]](#), [\[516\]](#), [\[517\]](#), [\[518\]](#), [\[519\]](#), [\[520\]](#), [\[521\]](#), [\[522\]](#), [\[523\]](#), [\[524\]](#), [\[525\]](#), [\[526\]](#), [\[527\]](#), [\[528\]](#), [\[529\]](#), [\[530\]](#), [\[531\]](#), [\[532\]](#), [\[533\]](#), [\[534\]](#), [\[535\]](#), [\[536\]](#), [\[537\]](#), [\[538\]](#), [\[539\]](#). Die meisten Definitionen basieren auf der Arbeit von Stamey et al., die das Tumolvolumen als Hauptkriterium für seine klinische Bedeutsamkeit angeben [\[536\]](#). Die Kriterien Gleason-Score und Organbegrenzung wurden später ergänzt und werden uneinheitlich verwendet (Volumen <0,5 oder ≤0,5 ml; Gleason-Score <7 oder Pattern 4/5, Bezeichnung ebenfalls uneinheitlich z. T. als „insignifikant“, z. T. als „minimal signifikant“). In der klinischen Routine spielt aktuell noch die D'Amico Klassifikation die größte Rolle. Hierin ist die Niedrigrisikogruppe als T1c/T2a, ISUP GG1, PSA <10ng/ml definiert. Modernere Klassifikationen wie die Cambridge Prognostic Groups inkludieren alle T1- und T2-Tumoren [\[301\]](#).

Eine Aktive Überwachung bei ansonsten gesunden und für eine kurativ intendierte Therapie geeignete Patienten hat das Ziel, eine rechtzeitige aktive Behandlung bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich Hinweise für eine Progression ergeben oder der Patient diese aktive Therapie wünscht [\[450\]](#), [\[540\]](#). Die im Falle einer Progression angestrebte Therapie ist weiterhin kurativ intendiert und es sollen den Patienten im Falle eines Abbruchs der Aktiven Überwachung und bei Vorliegen eines weiterhin lokal begrenzten Tumors die etablierten kurativen Therapieoptionen angeboten werden. Auch im Falle einer verzögert eingeleiteten kurativ intendierten Therapie können sehr hohe PCa-spezifische Überlebensraten erreicht werden [\[541\]](#). Bei der Aktiven Überwachung werden strukturierte Verlaufskontrollen mit festgelegten Progressionsparametern einschließlich multiparametrischer MRT-Bildgebung (mpMRT) und Kontrollbiopsien vorgenommen. Eine kurativ intendierte Therapie wird im Verlauf durch definierte Schwellenwerte initiiert, die auf eine relevante Progression hindeuten. Das Ziel der Aktiven Überwachung ist die Reduktion der Überbehandlung früher Tumorstadien mit ihren assoziierten möglichen Nebenwirkungen ohne die Heilungsraten einzuschränken.

Bisherige Studien nutzten keine einheitliche und vordefinierte Strategie für die Aktive Überwachung. Durch die Weiterentwicklung der Biopsie- und Bildgebungsoptionen und deren Integration in das Konzept der Aktiven Überwachung sind die heutigen Standards nicht mit älteren Protokollen vergleichbar. Es liegen jedoch mehrere prospektive Kohortenstudien vor, aus denen Implikationen für die aktuellen Empfehlungen einer Aktiven Überwachung abgeleitet werden können. Diese werden im Folgenden skizziert.

In die PIVOT-Studie wurden größtenteils Patienten eingeschlossen, die durch PSA-gestützte Früherkennung diagnostiziert wurden [\[433\]](#). Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Beobachtung und radikaler Prostatektomie (RPE) in

Bezug auf die prostatakarzinom-spezifische Mortalität nach 10 Jahren (31 vs. 21 Fälle). In der Subgruppenanalyse fand sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben bei Patienten mit einem PSA-Wert 10ng/ml (Median 15) zugunsten der RPE (absolute Reduktion um 13,2 %, HR 0,67; 95 % KI 0,48-0,94). Es zeigte sich eine signifikante Verminderung der Inzidenz von Knochenmetastasen zugunsten der RPE: 17 (4,7 %) vs. 39 (10,6 %) unter Beobachtung (HR 0,40; 95 % KI 0,22-70) [433]. Die Probleme der PIVOT-Studie sind unter anderem Folgende: die lange Rekrutierungszeit, die unter der Ausgangsplanung zurückgebliebene Fallzahl und die hohe konkurrierende Sterblichkeit mit über 30 % nach 10 Jahren (zum Vergleich siehe [542], [543]).

In einer großen prospektiven Kohortenstudie von Männern mit Niedrigisiko-PCa, die einer Aktiven Überwachung unterzogen wurden, zeigten sich nach 10 Jahren hohe metastasenfreie (99,4 %), karzinomspezifische (99,9 %) und Gesamtüberlebensraten (93 %) [544].

Studienergebnisse ausgewählter größerer Kohorten von Patienten (zwischen 99 und 2.664 Teilnehmer) unter Aktiver Überwachung mit langer Nachbeobachtungszeit (Median 22-77 Monate) zeigen, dass das 10-Jahres-karzinomspezifische Überleben mindestens 98,1 % und das 10-Jahres-Gesamtüberleben 81-100 % beträgt [497], [545], [546], [547], [548], [549], [550], [551], [552].

Die PROTECT-Studie randomisierte 1.643 Patienten mit einem im Rahmen der Früherkennung diagnostizierten klinisch lokal begrenzten PCa in die Gruppen „Aktives Monitoring“, RPE oder externe Radiotherapie (EBRT) [553]. Zu beachten ist, dass es sich beim „Aktiven Monitoring“ nicht um eine vordefinierte Strategie der Aktiven Überwachung handelte und somit die Ergebnisse entsprechend interpretiert werden müssen. In der Gruppe der initial nicht aktiv behandelten Patienten war die Überwachungsstrategie nicht einheitlich. Der Anteil von Patienten mit einem Niedrigisiko-PCa (90 % mit PSA-Wert <10 ng/l; 77 % ISUP-Grad 1, 20 % ISUP-Grad 2-3; 76 % Tumorstadium T1c) lag bei 56 %. Die restlichen Patienten hatten in der Mehrzahl ein PCa mit mittlerem Risiko. Das krankheitsspezifische Überleben lag nach 10 Jahren in der Gruppe mit Aktivem Monitoring bei 98,8 % versus 99,0 % nach RPE und 99,6 % nach EBRT. Das Risiko für eine Progression des PCa bzw. die Entstehung von Metastasen war jedoch signifikant höher bei Patienten, die initial einem Aktiven Monitoring zugeführt wurden. In dieser Gruppe von 545 Patienten erhielten im Laufe der Studie 291 Männer eine ablative Therapie (54,8 %). Im weiteren Verlauf der PROTECT-Studie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren starben insgesamt 356 Männer (21,7 %, Gesamtmortalität), wobei die Anzahl in allen drei Gruppen ähnlich hoch war. Die PCa-spezifische Mortalität war in allen 3 Gruppen nach 15 Jahren weiterhin niedrig (45 Patienten, 2,7 %): 17 (3,1 %) in der Gruppe mit aktivem Monitoring, 12 (2,2 %) in der Prostatektomiegruppe und 16 (2,9 %) in der Strahlentherapiegruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant. Eine aktive ablative Therapie führte zu einem geringeren Risiko einer Tumorprogression als bei Aktivem Monitoring, jedoch nicht zu einer geringeren karzinomspezifischen Mortalität. Metastasen entwickelten sich bei 51 Männern (9,4%) in der Gruppe mit Aktivem Monitoring, bei 26 (4,7 %) in der Prostatektomiegruppe und bei 27 (5,0 %) in der Strahlentherapiegruppe. Eine langfristige Androgenentzugstherapie wurde bei 69 Männern (12,7 %), 40 (7,2 %) bzw. 42 (7,7 %) begonnen. Von den Patienten in der Monitoring-Gruppe, die zum Zeitpunkt der letzten Analyse am Leben waren, erhielten ein Viertel keinerlei Therapie [541]. In einer weitergehenden Analyse der Patientenkohorte waren folgende Parameter mit einem erhöhten Risiko für eine Progression assoziiert [554]: Aktives Monitoring, das

Patientenalter (65–69 vs. 50–64 Jahre), ein höherer PSA-Wert bei der Diagnose, ein höherer ISUP-Grad bei der Diagnose, ein höheres cT-Stadium, die Anzahl der positiven Stanzzyylinder, die Länge des Tumors im Stanzzyylinder und das Vorhandensein einer Perineuralscheideninvasion (Pn1). Ein prädiktiver Wert eines einzelnen Faktors für das Auftreten von Metastasen konnte nicht abgeleitet werden.

Die Strategie des „Aktiven Monitorings“ in der PROTECT-Studie basierte fast ausschließlich auf PSA-Testungen. Aktuelle Protokolle für eine Aktive Überwachung, insbesondere mit einer Integration der mpMRT in die Patientenauswahl und in die regelmäßige Überwachung, sind damit nicht mehr vergleichbar und lassen erwarten, dass eine mögliche Tumorprogression rechtzeitig diagnostiziert werden kann. Außerdem ist zu beachten, dass in der Gruppe der Patienten mit Aktivem Monitoring ein Drittel ein PCa mit mittlerem (24,1%) oder hohem (9,6%) Risikoprofil aufwiesen. Vor diesem Hintergrund erscheint die Strategie der verzögerten Aktiven Überwachung bei Vorliegen eines Niedrigrisiko-PCa umso plausibler.

Die Identifikation geeigneter Patienten für eine Aktive Überwachung muss neben der Berücksichtigung der Lebenserwartung und vorliegender Komorbiditäten eine zeitgemäße individuelle Risikostratifizierung unter Berücksichtigung von mpMRT-Bildgebung und gezielter Biopsie auffälliger Befunde beinhalten. Somit kann eine optimale Beratung der Patienten über den Nutzen und die möglichen Risiken einer Aktiven Überwachung erfolgen. Die Aktive Überwachung im Umgang mit PCa-Patienten ist beratungs- und betreuungsintensiv, insbesondere, wenn die Problematik der Überdiagnose und Übertherapie nicht bereits im Kontext der PSA-Testung und der Prostatabiopsie besprochen wurde. Eine Entscheidung für eine Aktive Überwachung können nur Arzt und Patient gemeinsam in einem ausführlichen Gespräch und einem sog. *shared decision making* treffen. Zur Erleichterung der gemeinsamen Entscheidungsfindung stehen u. a. evidenzbasierte online-gestützte Prostatakrebs-Entscheidungshilfen zur Verfügung [555]. Auch das Einholen einer Zweitmeinung kann dem Patienten zusätzliche Sicherheit bei seiner Therapieentscheidung und im weiteren Verlauf der Aktiven Überwachung geben. Patienten, die sich trotz umfassender Aufklärung gegen eine Aktive Überwachung entscheiden, werden im Weiteren über die etablierten lokal kurativen Therapieoptionen informiert (s. [Kapitel 6.2.2](#)).

Zu [Empfehlung 6.7](#)

Der regelmäßige Patientenkontakt und eine sorgfältige Tumorkontrolle sind bei der Strategie der Aktiven Überwachung notwendig, weil eine Tumorprogression eintreten kann oder Patienten, ohne symptomatisch zu werden, eine Beratung zu einer kurativen Therapie wünschen. Im Laufe der Aktiven Überwachung müssen laut bisheriger Studienlage 30-61 % der Patienten im Verlauf damit rechnen, sich einer aktiven Therapie unterziehen zu müssen [556], [541]. Der Anteil aktiver Therapien explizit auf Wunsch der Patienten beträgt 8 bis 17 % [557], [558], [559]. Von den Männern, die in der Aktiven Monitoring-Gruppe am Ende der Nachbeobachtungszeit der letzten Auswertung der PROTECT-Studie am Leben waren, benötigten 133 Männer (24,4 %) keinerlei Therapie. Von diesen Männern hatten 17 (12,8 %) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein PCa mit intermediärem oder *high-risk*-Profil nach D’Amico-Kriterien und 14 Patienten (10,5 %) hatten einen Gleason-Score der Grade-Gruppe ≥ 2 [541].

In der PROTECT-Studie wurde der PSA-Wert lediglich im ersten Jahr nach Beginn des Aktiven Monitorings 3-monatlich, in der Folge 6-12-monatlich gemessen [553].

Strukturierte Bildgebung und Re-Biopsien waren kein Bestandteil der Studie. Die 15-Jahres PCa-spezifischen Überlebensdaten sind exzellent (s. o.; [541]). In der PRIAS-Studie, eine der größten prospektiv-randomisierten Studien zur Aktiven Überwachung, erfolgte die Nachbeobachtung in den ersten 2 Jahren mit einer PSA-Messung alle 3 Monate, einer DRU alle 6 Monate und nach dem 2. Jahr jeweils alle 6 bzw. 12 Monate [560]. Der häufigste Auslöser zum Wechsel auf eine aktive Therapie war bei 41 % ein histopathologisches up-grading oder up-staging in der Re-Biopsie, d. h. eine Reklassifikation, jedoch nicht ein alleiniger PSA-Progress.

Die Rolle der PSA-Wertbestimmung zur Identifikation von Patienten mit einer potentiellen Progression unter Aktiver Überwachung ist unklar und wird in bisherigen Studien nicht einheitlich definiert bzw. durchgeführt. In der DETECTIVE-Studie wurde ein hoher Konsens bezüglich der Häufigkeit der PSA-Wertbestimmung unter 109 Ärzten sowie 16 Patienten erzielt, der eine Messung des PSA-Wertes zumindest alle 6 Monate unabhängig von den Einschlusskriterien zur Aktiven Überwachung empfiehlt [498]. Dies spiegelt jedoch nicht notwendigerweise eine wissenschaftliche Evidenz wider.

Die wesentliche Rolle der regelmäßigen PSA-Wertmessung beruht auf der damit verbundenen validen Option, die PSA-Verdopplungszeiten (PSADT) adäquat berechnen und die PSA-Dichte (PSAD) bei ebenfalls durchgeführter mpMRT der Prostata objektiv bestimmen zu können. Beide Parameter erlauben eine Beurteilung einer eventuell vorhandenen Progression und der Notwendigkeit einer erweiterten Diagnostik (siehe Empfehlung [Empfehlung 6.11](#)).

Die Interpretation des PSA-Wertes muss bekanntermaßen differenziert erfolgen. Äußere Faktoren beeinflussen die Höhe der Serumkonzentrationen des PSA [561]. Anhand einer Kohorte von 404 Männern im Alter von 50 bis 69 Jahren unter aktivem Monitoring identisch zur PROTECT-Studie wurde der Einfluss von Sport, Alkoholkonsum und Nikotinabusus auf die PSA-Werte analysiert. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von $4,8 \pm 2,3$ Jahren wurde der mittlere PSA-Wert im Alter von 50 Jahren mit 3,95 ng/ml und der mittlere jährliche PSA-Anstieg mit 8,3 % berechnet. Der PSA-Wert im Alter von 50 Jahren war jedoch um 2,1 % niedriger pro Einheit sportlicher Aktivität und um 5,3 % niedriger pro 5 cm größerer Körperlänge bzw. er lag um 24,5 % höher bei Rauchern. Diese Daten untermauern die Anfälligkeit der PSA-Werte von exogenen Faktoren und begründen die längeren Intervalle der PSA-Messung in der ISUP Gruppe 1.

Ehdaie et al. untersuchten an 541 Patienten, die im Median 4 Jahre unter Aktiver Überwachung waren, den Stellenwert von PSA-Variationen in Bezug auf die Prädiktion einer Tumorprogression [562]. Der mittlere PSA-Wert betrug initial 4,3 ng/ml. Innerhalb der ersten 5 Jahre erhielten 14 % der Patienten eine aktive Therapie. Es konnte eine sehr hohe Variabilität in Bezug auf PSA-Schwankungen beobachtet werden, die mit zunehmender Zeit unter Aktiver Überwachung zunahm. Somit sollten isolierte PSA-Wertveränderungen keine unmittelbare diagnostische oder gar therapeutische Konsequenz haben. Soeterik et al. analysierten 1.000 Patienten unter Aktiver Überwachung und zeigten, dass eine $PSAD \geq 0,2$ ng/ml/ml der wichtigste individuelle Faktor war, der mit einem signifikant erhöhten Risiko einer Tumorprogression assoziiert war [563]. In einer Kohorte von 851 Patienten unter Aktiver Überwachung untersuchten Cooperberg et al. serielle PSA-Wertmessungen [564]. Die Autoren konnten darstellen, dass die mittlere prozentuale Abweichung der seriellen PSA-Werte vom Basiswert 4,3 % betrug. Der Veränderung eines PSA-Wertes als alleinigem Faktor kam keine Bedeutung in der Identifikation einer potentiellen

Progression zu. Der wesentliche Wert der seriellen PSA-Messungen liegt in der Möglichkeit einer korrekten Bestimmung der längerfristigen PSA-Kinetik. Tosoian et al. haben in ihrer Kohorte von 1.818 Patienten unter aktiver Überwachung außerdem zeigen können, dass der alleinigen PSA-Wertveränderung keine Rolle in der Re-Klassifikation eines PCa zukommt, sondern dass nur die PSAD ein unabhängiger Faktor mit erhöhtem Risiko für eine Reklassifikation der ISUP-Gruppierung darstellt [497].

Bei der Interpretation der PSA-Befunde ist neben der biologischen, präanalytischen und analytischen Variabilität vor allem die methodenabhängige Variabilität zu berücksichtigen. Verschiedene zertifizierte Labormethoden können sich um bis zu 30 % unterscheiden. Zusätzlich werden bei Ringversuchen Abweichungen innerhalb einer Methode von ± 25 % akzeptiert [109]. Für Verlaufsuntersuchungen ist grundsätzlich dieselbe Methode (Hersteller, Analyseplattform) zu verwenden. Nicht zertifizierte, semiquantitative und Point-of-Care-Testing-Methoden (z. B. Lateralflow-Tests) sind für Verlaufsuntersuchungen nicht geeignet

Zu Empfehlung 6.8

Veränderungen der Histologie im Verlauf können auf einem Tumorwachstum, einer Entdifferenzierung oder einer Fehleinschätzung der Erstbiopsie beruhen. Deshalb ist eine Zweitbiopsie durchzuführen, um den Erstbefund zu kontrollieren. Der empfohlene Zeitabstand zum Beginn der Aktiven Überwachung richtet sich danach, ob vor der Entscheidung bereits eine MRT mit gezielter Biopsie erfolgte (zur MRT in der Primärdiagnostik siehe u. a. Empfehlung 4.15 und Empfehlung 4.17). Für Patienten mit initialer MRT und gezielter sowie systematischer Biopsie empfiehlt die Leitliniengruppe nach 12-18 Monaten eine erneute MRT-gestützte und systematische Re-Biopsie (wiederum in Kombination mit einer MRT-Bildgebung). Die vorhandenen und mittlerweile umfangreicheren Daten zur MRT-gestützten Biopsie weisen auf eine niedrigere Rate an Fehlklassifikationen hin, sodass hier ein Intervall bis zu 18 Monaten als vertretbar angesehen wird.

Erst nach der Durchführung einer kombinierten Biopsie (mpMRT/TRUS-fusionierte Target-Biopsie und systematische Biopsie), spätestens als konfirmatorische Re-Biopsie innerhalb von 6 Monaten im Falle einer initial lediglich systematischen Biopsie ohne MRT, soll die Aktive Überwachung begonnen werden (s. Abbildung 6).

Die Notwendigkeit einer kombinierten MRT-Fusionsbiopsie durch Biopsien der Indexläsion sowie einer systematischen Biopsie wird anhand einer Meta-Analyse mehrerer Studien deutlich [565]. In der Kombination werden in der Re-Biopsie 27 % der Patienten mit einem höheren Tumorgrad detektiert, im Vergleich zu 17 % bzw. 20 % mit alleiniger Fusionsbiopsie bzw. systematischer Biopsie. Liegt eine PI-RADS 3-5 Läsion in der MRT vor, erhöht sich die Detektion eines höheren Tumorgrads bei kombiniertem Vorgehen auf 35 %, verglichen mit jeweils 24 % bei den Einzelverfahren. Den positiven Einfluss einer Kombination aus Fusionsbiopsie und systematischer Biopsie auf die Detektionsrate von höheren Tumorgraden unter der Aktiven Überwachung konnten auch Klotz et al. in einer prospektiv-randomisierten Studie zeigen [566]. Alle Patienten in dieser Studie erhielten eine konfirmatorische Re-Biopsie nach einem Jahr, die eine Gruppe mit einer systematischen Biopsie, die andere Gruppe mit einer Kombination aus Fusionsbiopsie und systematischer Biopsie. Nach 2 Jahren erhielten alle Patienten eine Kombination aus Fusionsbiopsie und systematischer Biopsie. In der Gruppe der initial nur systematisch biopsierten Männer kam es zu einem Abbruch der Aktiven Überwachung in 35 % der Fälle, verglichen mit

19 % in der kombiniert biopsierten Gruppe. Dabei wurde ein höherer Tumorgad (ISUP Grade ≥ 2) in 23 % der Fälle mit initial systematischer Biopsie detektiert, verglichen mit lediglich 10 % in der initial kombiniert biopsierten Gruppe.

Der Wert der systematischen Biopsien bleibt erhalten, was die Kombination aus Target-Biopsien und systematischer Biopsie unterstützt [565], [567]. Es wird bei Patienten, deren Diagnose durch eine alleinige Target-Biopsie gestellt wurde, empfohlen, eine systematische Biopsie baldmöglichst nachzuholen [498], [568]. Dies sieht auch die Leitliniengruppe wie bereits erwähnt als notwendig an, da nach aktueller Datenlage die Kombination aus systematischer und Target-Biopsie die höchstmögliche diagnostische Sicherheit bietet.

Aktuelle Studien hinterfragen, ob eine erneute MRT-Fusionsbiopsie erforderlich ist oder von individuellen Faktoren abhängig gemacht werden kann. Osses et al. untersuchten eine Kohorte von 111 Patienten mit einem Niedrigrisiko Prostatakarzinom unter Aktiver Überwachung, die alle nach 1 Jahr eine MRT mit bzw. ohne MRT-Fusionsbiopsie erhielten [569]. Eine kombinierte zielgerichtete und systematische Biopsie erfolgte bei allen Patienten mit einer PI-RADS Läsion ≥ 3 ; ein Verzicht auf eine Biopsie erfolgte bei Männern mit unauffälliger MRT (PI-RADS 1-2). Das Risiko einer Höherstufung (Upgrading) (Gruppe 1: ISUP ≥ 2 , Gruppe 2: ISUP ≥ 2 und cribriformes oder intraduktales Prostatakarzinom, Gruppe 3: ISUP ≥ 3) fand sich bei 48 % (30/63) bzw. 10 % (5/48) der Patienten mit positiver bzw. negativer MRT. Bei negativer MRT ist das Risiko eines Upgradings deutlich geringer als bei positiver MRT. Bei seriellen MRT-positiven Männern ist der zusätzliche Nutzen einer Re-Biopsie erheblich. Auch wenn die Rate der signifikanten Höherstufung der Gruppen 2-3 bei den Männern mit negativer MRT deutlich geringer ist als bei denjenigen mit einer positiven MRT, bleibt nach derzeitiger Datenlage die Indikation zur Re-Biopsie 12-18 Monate nach Diagnosestellung bestehen.

Luiting et al. untersuchten anhand einer Kohorte von 1.185 Patienten, die unter Aktiver Überwachung 1.488 Re-Biopsien erhielten, mögliche Prädiktoren für eine fehlende Reklassifikation [570]. Die mediane Zeit zwischen Erstbiopsie und Rebiopsie betrug 13 (IQR 10-40) Monate und 326 (22 %) bzw. 106 (7 %) Patienten zeigten eine Reklassifikation zu ISUP ≥ 2 bzw. ≥ 3 . Patienten mit einer unauffälligen mpMRT zeigten eine solche Reklassifikation in 6 % bzw. 1 % der Fälle. Patienten mit einer negativen mpMRT und einer PSAD $< 0,15$ ng/ml/ml hatten nur in 10/315 Fällen eine Höherstufung zu erwarten, während dies bei 20/142 Patienten mit einer PSAD $\geq 0,15$ der Fall war. Patienten mit einer PI-RADS 3-Läsion und einer PSAD $< 0,15$ bzw. $\geq 0,15$ wurden in 21/156 bzw. in 28/124 Fällen reklassifiziert. Diese Daten legen nahe, dass zumindest bei Patienten mit unauffälliger MRT und nicht suspekter PSAD eine Re-Biopsie kritisch diskutiert werden kann, während diese in allen anderen Situationen unabdingbar ist.

Zu Empfehlung 6.9

Die MRT muss geltenden Qualitätsstandards entsprechen. Dabei empfiehlt sich gerade in der Verlaufsbeobachtung der Patienten der *Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation* (PRECISE)-Instrument zur, der eine objektive Beurteilung einer radiologischen Progression der initialen Indexläsion bzw. neu aufgetretener Indexläsionen zulässt [571], [572], [573].

Zu Empfehlung 6.10

Wenn das Ergebnis der 1. Re-Biopsie keine Re-Klassifikation bzw. keinen Tumorprogress ergibt, kann die Aktive Überwachung fortgesetzt werden. Die Evidenzlage zum Langzeitnutzen neuer Monitoring-Strategien in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte ist begrenzt.

In einer prospektiven Studie zur Aktiven Überwachung von 369 Patienten (272 mit ISUP Grad 1 Tumoren und 97 mit ISUP Grad 2 Tumoren) wurde alle 2 Jahre eine systemische-, eine Fusions- und eine kombinierte Biopsie durchgeführt. Durch die kombinierte Biopsie kam es jeweils zu einer erhöhten Detektion von Tumorgradprogression, sodass die Autoren einen Zusatznutzen attestierten [574]. Ein systematischer Review, der 263 unterschiedliche Protokolle der Durchführung der Aktiven Überwachung verglich, zeigt, dass 57,7 % der Protokolle eine konfirmatorische Biopsie innerhalb der ersten 2 Jahre empfehlen und Folgebiopsien mindestens alle 3 Jahre bis zu 10 Jahre nach Beginn der Aktiven Überwachung [499]. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit belegt, dass eine negative Folgebiopsie für den Patienten zu einer 50 %-igen Risikoreduktion führt, in der Nachfolge eine Reklassifikation und Höherstufung des Tumors zu erleben [575].

Der Stellenwert der mpMRT wurde in den letzten Jahren gestärkt. Dem soll für die Steuerung der Aktiven Überwachung und insbesondere weiterer Re-Biopsien im Verlauf Rechnung getragen werden [576], [577], [498]. Die mpMRT nach geltenden Qualitätsstandards bietet bei der Verlaufsbeobachtung unter Aktiver Überwachung die Möglichkeit eines morphologischen Monitorings der Prostata und der Indexläsionen. Zur Objektivierung einer möglichen Tumorprogression und Standardisierung der Befundung wurde das bereits oben erwähnte PRECISE-Instrument entwickelt [571], [572], [573]. Eine Tumorprogression in der MRT nach PRECISE-Kriterien stellt einen starken Prädiktor für eine Höherstufung dar [578], [579]. Zwar könnten den Patienten durch die alleinig PRECISE-getriggerte Re-Biopsie im Verlauf der Aktiven Überwachung zwei Drittel der Re-Biopsien erspart werden, jedoch besteht möglicherweise ein Risiko, Tumorprogressionen zu verpassen. Eine weitere Arbeit zu dieser Thematik konnte zeigen, dass der negativ prädiktive Wert zum Ausschluss einer Progression in der mpMRT unter Verwendung der PRECISE-Kriterien lediglich 0,81 betrug [580]. Diese Daten stellen die Rationale für die noch beibehaltene Empfehlung einer Re-Biopsie alle 3 Jahre innerhalb der ersten 10 Jahre aktiver Überwachung dar (s. [Abbildung 6](#)). Aktuelle Studien evaluieren, wie repetitive MRT-Untersuchungen in das Konzept der Aktiven Überwachung sinnvoll integriert werden können und inwiefern sie Re-Biopsien ersetzen könnten [581]. Die Datenlage reicht für eine evidenzbasierte Empfehlung diesbezüglich noch nicht aus.

Die prospektive in Deutschland durchgeführte PROMM-AS Studie untersuchte an 101 Männern, inwiefern stabile PRECISE Werte Re-Biopsien ersetzen können [582]. Eine Re-Biopsie wurde bei Patienten mit einem stabilen Wert um 1 Jahr verschoben und bei Patienten, deren Wert sich verschlechterte, unmittelbar durchgeführt. Nach 24 Monaten Aktiver Überwachung unterzogen sich alle Männer einer MRT und einer Biopsie. Von den Patienten mit ISUP Grad 1 und einem stabilen MRT-Wert konnten 88 % eine Biopsie vermeiden. Bei Patienten mit fortschreitendem MRT-Wert wurde der Abbruch der Aktiven Überwachung in 81 % der Fälle der Gradgruppe 1 und in 92 % der Fälle der Gradgruppe 2 korrekt empfohlen.

Prognosefaktoren, die mit einer histopathologischen Reklassifikation und einer Tumorprogression im Laufe der Aktiven Überwachung assoziiert sind, werden immer als Entscheidungshilfe für die Durchführung einer Re-Biopsie herangezogen. Dazu zählen eine hohe PSAD und eine hohe PSA-Dynamik. Durch die genauere Bestimmung

der PSAD über die Volumetrie in der MRT steht ein Surrogat-Parameter für eine mögliche Tumorprogression zur Verfügung [583]. In der PRIAS-Studie stellt die Zunahme der PSAD auf >0,2 ng/ml/ml eine Biopsieindikation dar [560].

Zu Empfehlung 6.11

Bezüglich der Reklassifikationskriterien im Verlauf der Aktiven Überwachung zeigt sich eine große Heterogenität, da sich die Diagnostik im Laufe der letzten Jahre, insbesondere durch die Integration der MRT, stetig verändert hat. Re-Biopsien, die im Laufe der Aktiven Überwachung indiziert sind, sind bevorzugt als kombinierte mpMRT/TRUS-fusionierte Target-Biopsie und systematische Biopsie nach geltenden Qualitätsstandards durchzuführen. Die entsprechenden histopathologischen Befunde stellen eine valide Entscheidungsgrundlage für eine Fortführung oder den Abbruch der Aktiven Überwachung dar.

Die Verdopplungszeit des PSA-Wertes (PSADT) dient zunächst als Kriterium für die Indikationsstellung zu einer diagnostischen Re-Evaluation. Diese neue Empfehlung liegt darin begründet, dass ein PSA-Anstieg zwar Folge einer Tumorprogression sein kann, jedoch bekanntermaßen anderen möglichen Einflussfaktoren unterliegt und somit als alleiniger Therapietrigger angesichts der Möglichkeiten der MRT-Untersuchung nicht mehr adäquat erscheint [584], [585], [586], [587], [588], [589]. Klotz et al. 2010 konnten nach 7,8 Jahren eine statistisch signifikante Korrelation mit der Prognose bei einem Grenzwert einer Verdoppelungszeit von drei Jahren bestätigen [584].

Zusätzlich zur PSADT kommt der PSA-Dichte (PSAD) eine besondere Bedeutung in der Identifikation der Patienten mit einer Progression unter Aktiver Überwachung zu. Es konnte an einer Kohorte von 391 Patienten unter Aktiver Überwachung gezeigt werden, dass die PSAD eine klinisch signifikante Progression insbesondere dann detektierte, wenn unter PRECISE-Definitionen eine systematische Biopsie trotz negativem mpMRT erfolgte (HR 1,95, 95 % KI 1,17-3,25) [590].

Soeterik et al. analysierten 1.000 Patienten unter Aktiver Überwachung und zeigten, dass eine PSAD $\geq 0,2$ ng/ml/ml der wichtigste individuelle Faktor war, der mit einem signifikant erhöhten Risiko einer Tumorprogression assoziiert war [563]. An einer anderen großen Kohorte von 1818 Patienten unter Aktiver Überwachung konnte gezeigt werden, dass der alleinigen PSA-Wertveränderung keine Rolle bei der Re-Klassifikation eines PCa zukommt, sondern dass nur die PSAD ein unabhängiger Faktor mit erhöhtem Risiko einer Reklassifikation der ISUP-Gruppierung darstellt [497]. Weitere Daten sprechen für einen zukünftigen Nutzen der PSAD im Kontext der MRT-Bildgebung bei der Einschätzung der klinischen Signifikanz des PCa und einer möglichen Progression [591], [583], [592].

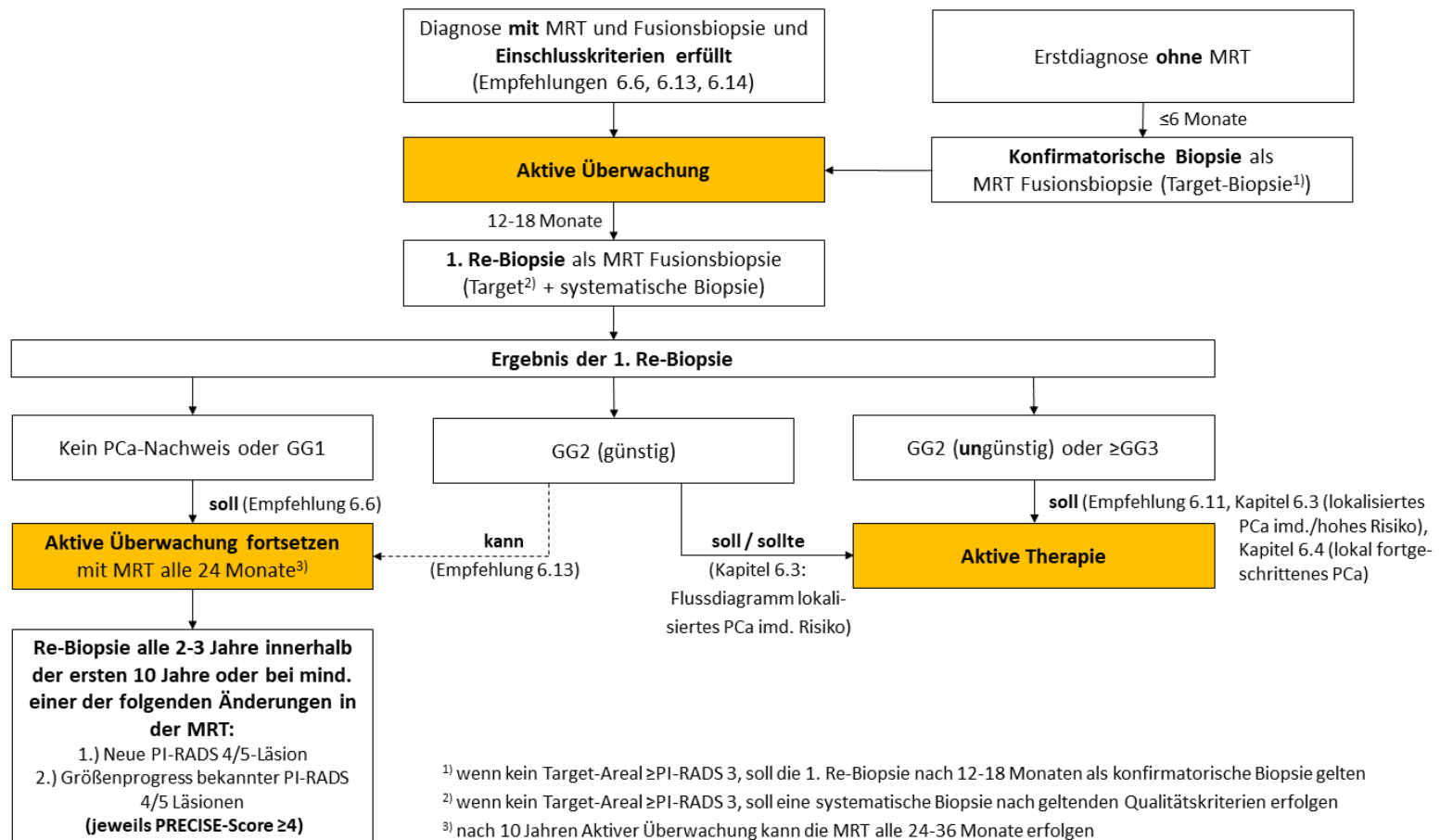
Selbstverständlich sind während der Aktiven Überwachung stets die Befindlichkeit und der mögliche Patientenwunsch nach einer aktiven Therapie zu re-evaluieren und zu berücksichtigen. Bis zu 10 % der Patienten berichten im Kontext der Aktiven Überwachung über relevante Ängste, die zu einem Abbruch und zum Umstieg auf eine aktive Therapie führten [584]. In der PRIAS-Studie lag der Anteil der Patienten, die aus Angstgründen die Therapie wechselten, nach 5 und 10 Jahren Nachbeobachtung bei jeweils 5 % [560]. Persistierende Angst als Grund zum Abbruch der Aktiven Überwachung wurde auch in der DETECTIVE-Studie als valider Grund zum Strategiewechsel aufgeführt [498].

Gleichermaßen müssen neu aufgetretene Komorbiditäten, die sich auf die Strategie der Aktiven Überwachung und den kurativen Ansatz auswirken können, berücksichtigt werden und ggf. ein Wechsel zu einem Watchful Waiting erwogen werden (siehe [Kapitel 6.8](#)). Dies gilt insbesondere dann, wenn durch PCa-unabhängige Gegebenheiten die Lebenserwartung des Patienten deutlich eingeschränkt erscheint.

Es empfiehlt sich die Aktive Überwachung beizubehalten, wenn der Patient dieser Strategie weiterhin zustimmt, keines der unter Empfehlung [Empfehlung 6.11](#) genannten Abbruchkriterien aufgetreten ist und keine neue Komorbidität, die die Lebenserwartung des Patienten einschränkt, vorliegt. Möglicherweise auftretende Vorbehalte oder Ängste seitens des Patienten müssen bereits früh im Rahmen der Aufklärung über die Aktive Überwachung unter Darstellung der Vor- und Nachteile thematisiert werden. Gespräche und erneute Aufklärung sind Hilfestellungen, um die Ängste und die Anzahl der Abbrecher einer Aktiven Überwachung trotz objektiver Eignung zu reduzieren.

Die Empfehlungen zur aktiven Überwachung aus den Kapiteln [Kapitel 6.2.1](#) (Aktive Überwachung beim lokal begrenzten Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils) und [Kapitel 6.3.1](#) (Aktive Überwachung beim intermediären Risikoprofil) sind im folgenden Flussdiagramm ([Abbildung 6](#)) veranschaulicht.

Abbildung 6: Flussdiagramm Aktive Überwachung



6.2.2 Ablehnung/Beendigung der Aktiven Überwachung

Für Patienten mit einem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils (nach D'Amico beziehungsweise „very low risk“ und „low risk“ nach NCCN-Klassifikation [289]) wird die aktive Überwachung als Standardtherapie angesehen. Die vorliegenden Daten belegen, dass durch Aktive Überwachung die behandlungsassoziierte Morbidität vermieden werden kann ohne die tumorassoziierte Mortalität bzw. Gesamt mortalität zu erhöhen. Deshalb sollten alle Patienten mit low-risk Karzinom aktiv überwacht werden.

Bei Patienten, die nach entsprechender Aufklärung eine Aktive Überwachung ihres low-risk- oder very-low-risk-Prostatakarzinoms ablehnen, diese im Verlauf abbrechen oder aus anderen Gründen wie beispielsweise einer symptomatischen subvesikalen Obstruktion eine aktive Therapie ihres low-risk- oder very-low-risk-Prostatakarzinoms wünschen, sind die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie (ohne begleitende Androgendeprivation) oder (wenn keine relevante Obstruktion oder andere Kontraindikationen vorliegen) die LDR-Brachytherapie Optionen.

6.12	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils (nach D'Amico beziehungsweise „very low risk“ und „low risk“ nach NCCN-Klassifikation) sollen keine Lymphadenektomie erhalten.	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.12](#)

Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils (nach D'Amico beziehungsweise „very low risk“ und „low risk“ nach NCCN-Klassifikation [289]), die sich gegen eine aktive Überwachung entscheiden oder für diese nicht geeignet sind und eine radikale Prostatektomie wünschen, ist keine Lymphadenektomie erforderlich. Die von aktuellen Nomogrammen vorhergesagte Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenbeteiligung bei diesen Patienten liegt, von wenigen Ausnahmefällen abgesehen, bei unter 1 % [593], [336]. Ältere Nomogramme wie das „Briganti 2012 Nomogram“ geben etwas höhere Wahrscheinlichkeiten für einen Lymphknotenbefall an. Demgegenüber steht das Risiko für Lymphadenektomie assoziierte Komplikationen, insbesondere behandlungsbedürftige Lymphozelen [594].

6.3 Lokal begrenztes Prostatakarzinom des intermediären und hohen Risikoprofils

Die in diesem Kapitel dargestellten Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils sind (inkl. ausgewählter Informationen zur Ausführung) nach Empfehlungsgrad in der folgenden Abbildung zusammengefasst. Die jeweilige Evidenzdarstellung bzw. klinische Beweggründe sind in den nachfolgenden Abschnitten aufgeführt. Auch die exakte Definition des Risikoprofils ist den jeweiligen Empfehlungen zu entnehmen. Siehe hierzu auch [Kapitel 4.3](#).

In den sich anschließenden Unterkapiteln sind die Empfehlungen nach Therapiemodalitäten sortiert. Die Reihenfolge der Unterkapitel hat keinen Bezug zur Wertigkeit der Empfehlungen.

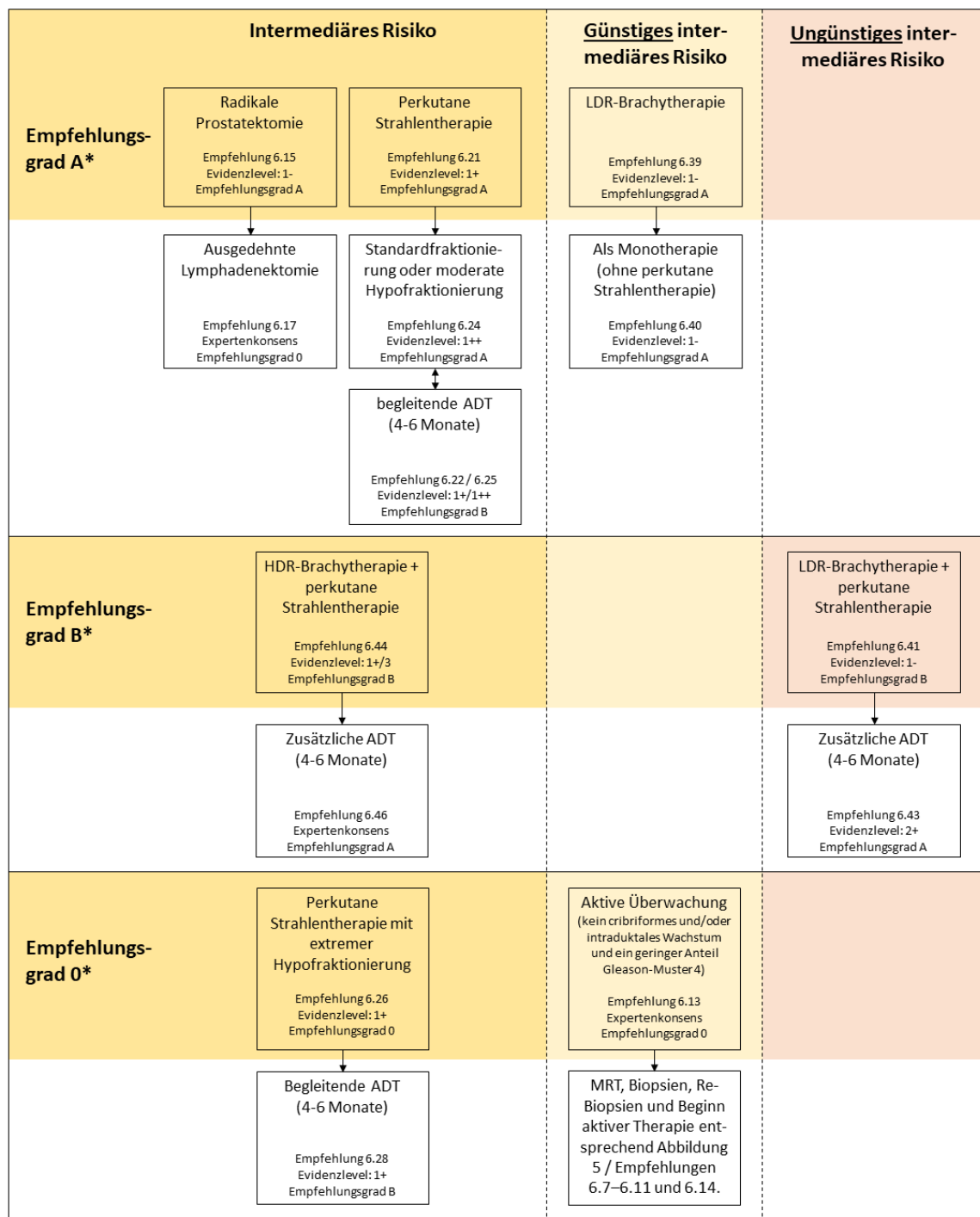


Abbildung 7: Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils inkl. ausgewählter Informationen zur Ausführung entsprechend der Empfehlungen dieses Kapitels nach Empfehlungsgrad

Die exakte Definition des Risikoprofils ist den jeweiligen Empfehlungen zu entnehmen. Siehe hierzu auch [Kapitel 4.3](#) (Staging). * **Der Empfehlungsgrad bezieht sich jeweils auf die Hauptempfehlung zu einer Modalität.**

6.3.1 Aktive Überwachung (Active Surveillance) beim intermediären Risikoprofil

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom der ISUP Gruppe 2 und günstigem Risikoprofil kann eine Aktive Überwachung angeboten werden. Das günstige Risikoprofil beinhaltet kein cribriformes und/oder intraduktales Wachstum und einen geringen Anteil Gleason-Muster 4.	
	Starker Konsens	

6.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patienten mit folgenden Parametern sollen keine Aktive Überwachung erhalten: • PSA-Werte ≥ 15 ng/ml • ISUP Gruppe 2 mit ungünstigem Risikoprofil* oder ISUP Gruppe 3 bis 5 (Gleason-Score $\geq 7b$) • Lokal fortgeschrittenes Tumorstadium ($\geq cT3$ und/oder $cN+$) *cribriformes oder intraduktales Wachstum, hoher Anteil Gleason-Muster 4.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.13](#)

Internationale Leitlinien, inklusive der Leitlinie der EAU, empfehlen die Strategie der Aktiven Überwachung auch bei Patienten mit intermediärem Risiko zu diskutieren und in ausgewählten Fällen anzuwenden [\[595\]](#), [\[596\]](#), [\[597\]](#), [\[598\]](#).

In der bereits erwähnten PROTECT-Studie wiesen 34 % der randomisierten Patienten ein PCa mit intermediärem oder hohem Risiko auf (s. o.; [\[553\]](#)). Zu den Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine Tumorprogression assoziiert waren, zählten: das Aktive Monitoring, die Höhe des PSA-Wertes bei Diagnose, ein höherer ISUP-Grad zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, ein höheres cT-Stadium, eine höhere Risikogruppierung, die Anzahl und Länge der befallenen Stanzzyylinder und das Vorhandensein einer Perineuralscheideninvasion (Pn1). Diese Faktoren konnten jedoch den Krankheitsverlauf einzelner Patienten nicht zuverlässig vorhersagen, d.h. sie eigneten sich nicht als alleiniger Prädiktor für eine spätere Progression.

Eine systematische Übersichtsarbeit zu Patienten, die mit intermediärem Risikoprofil aktiv überwacht wurden, identifizierte 17 relevante Studien mit insgesamt 6.591 Patienten [\[599\]](#). Die Definitionen für das intermediäre Risiko waren heterogen, jedoch

war eine vergleichende Analyse des Überlebensendpunktes zwischen der Gruppe mit niedrigem und intermediärem Risiko möglich. Das krebsspezifische Überleben war nach 10 Jahren (OR 0,47, 95 % KI 0,31–0,69) und nach 15 Jahren (OR 0,34, 95 % KI 0,2–0,58) in der Gruppe mit intermediärem Risiko geringer. Auch das metastasenfreie Überleben (OR 0,46, 95 % KI 0,28–0,77) und das Gesamtüberleben (OR 0,43, 95 % KI 0,35–0,53) war nach 10 Jahren signifikant kürzer in der Gruppe mit intermediärem Risiko.

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit, die Studien mit insgesamt 29.673 Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko einschloss, zeigte ebenfalls ungünstigere Ergebnisse für Patienten mit intermediärem Risikoprofil [600]. Dies betraf nach einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren das behandlungsfreie Überleben (RR 1,16; 95 % KI 0,99–1,36), das Risiko für die Entwicklung von Metastasen (RR 5,79; 95 % KI 4,61–7,29), das Risiko für eine PCa-spezifische Mortalität (RR 3,93; 95 % KI 2,93–5,27) und das generelle Mortalitätsrisiko (RR 1,44; 95 % KI 1,11–1,86). Eine Subgruppenanalyse mit vier Studien (n=1.900) ergab jedoch, dass das behandlungsfreie und metastasenfreie Überleben von Patienten mit intermediärem und niedrigem Risiko bei ISUP-Grad ≤ 2 vergleichbar war. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des behandlungsfreien Überlebens oder des Risikos für eine Metastasierung.

Ergänzt werden diese Daten durch eine weitere Meta-Analyse aus dem Jahr 2023 [601]. Die Übersichtsarbeit umfasste 25 Studien, von denen 13 Studien Daten zur behandlungsfreien, 6 Studien zur PCa-spezifischen (CSS) und 7 Arbeiten Daten zum Gesamtüberleben (OS) lieferten. Die behandlungsfreie Überlebenszeit unterschied sich in der Gruppe mit mittlerem Risiko im Vergleich zur Niedrigrisiko-Gruppe nach 5, 10 und 15 Jahren nicht signifikant. Die krebsspezifische Überlebenszeit hingegen war nach 15 Jahren signifikant niedriger (RR: 0,92; 95%-KI: 0,89–0,96) und die Gesamtüberlebenszeit nach zehn Jahren signifikant niedriger (RR: 0,87; 95%-KI: 0,82–0,93) in der Gruppe mit mittlerem Risiko im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Risiko. In einigen der Studien waren jedoch Patienten mit ISUP-Gradgruppe-3 eingeschlossen. In der Subgruppe der Patienten mit ISUP-Gruppe ≤ 2 konnte kein Unterschied bei den jeweiligen onkologischen Endpunkten zwischen low und intermediate risk beobachtet werden.

Somit scheint ein Teil der Patienten in der Gruppe mit intermediärem Risiko für eine Aktive Überwachung geeignet zu sein. Die Strategie der Aktiven Überwachung erscheint in dieser Patientengruppe anwendbar, jedoch muss innerhalb der intermediären Risikogruppe ein günstiges Risikoprofil (kein cribriformes oder intraduktales Wachstum, geringer Anteil des Gleason-Musters 4) vorliegen [498], [602], [603]. Außerdem müssen die Patienten über ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine Tumorprogression im Vergleich zu Patienten in der Niedrigrisikogruppe aufgeklärt werden. Eine mpMRT scheint auch in dieser Patientengruppe sinnvoll, um das Risiko, kurzfristig klinisch signifikante Tumoren zu übersehen, zu senken.

Für weitere Ausführungsempfehlungen zur Aktiven Überwachung siehe [Kapitel 6.2](#).

Zu [Empfehlung 6.14](#)

Weitgehender Konsens besteht dahingehend, dass Patienten mit ISUP Grad 3 oder Patienten mit intraduktalem oder cribriformer Histologie, das heißt biologisch aggressiven Tumoren, nicht für eine Aktive Überwachung in Betracht zu ziehen sind

[498]. Das Vorhandensein eines Gleason Musters 4 geht beispielsweise mit einem dreifach erhöhten Risiko für die Entwicklung von Metastasen im Vergleich zu ISUP Grad 1 einher. Jedoch konnte gezeigt werden, dass sich die rezidivfreien Überlebensraten nicht signifikant unterscheiden, wenn der quantitative Anteil des Gleason-Patterns 4 zwischen 0-30 % liegt [604]. Auch andere ungünstige histopathologische Kriterien werden zum Ausschluss einer Aktiven Überwachung herangezogen. Dazu zählen ein sarkomatoides oder kleinzelliges Wachstum und das Vorhandensein einer lymphovaskulären oder Perineuralscheideninvasion in der Stanzbiopsie [605], [606]. Ein initial höherer PSA-Wert (bis zu 20 ng/ml) scheint jedoch weniger mit einer Tumorprogression assoziiert zu sein [607], [608], [609].

Die Leitliniengruppe hat sich bezüglich der Definition eines PSA-Schwellenwertes zum Ausschluss für eine Aktive Überwachung mit ≥ 15 ng/ml auf einen Kompromiss verständigt, da keine eindeutige Evidenz für die Anwendung dieses Schwellenwertes existiert. Sowohl in die prospektive Serie von Klotz et al. als auch in die PROTECT-Studie wurden Patienten mit einem PSA-Wert bis < 20 ng/ml eingeschlossen [551], [553]. Diesen Wert sieht die Leitliniengruppe jedoch als Obergrenze. Es könnte in Ausnahmefällen, z.B. bei sehr großen Prostatadrüsen, einen Einschluss in die Aktive Überwachung erlaubt werden, wenn PSA-Werte zwischen 15 und 20 ng/ml vorliegen. Hohe PSA-Werte ≥ 10 ng/ml waren in der PROTECT-Studie jedoch lediglich bei 10 % der Patienten in der Gruppe unter Aktivem Monitoring vorhanden [610]. Der Einschluss von Patienten mit einem PSA-Wert bis zu 15 ng/ml erscheint vertretbar bei sonstiger Erfüllung der unter Empfehlung [Empfehlung 6.6](#) und [Empfehlung 6.13](#) genannten Einschlusskriterien. Im individuellen Fall und im Kontext sehr großer Prostatadrüsen mit geringer PSA-Dichte sind individuelle Grenzen sinnvoll und vertretbar.

Die Kriterien „Anzahl der befallenen Stanzzyylinder“ und „Karzinomanteil in den einzelnen Stanzzyclindern“ werden durch die zunehmende Durchführung der mpMRT/TRUS-fusionierten Prostatabiopsie in Frage gestellt, da durch die Target-Biopsie ein verzerrtes Bild entstehen kann und keine klaren Schwellen- bzw. Surrogatparameter für die Einschätzung des Tumolvolumens in den Stanzbiopsaten definiert sind. Beispielsweise ist die Detektion von geringvolumigen Arealen eines Gleason-Musters 4 durch die Anwendung der mpMRT/TRUS fusionierten Biopsie wahrscheinlicher als mit der rein systematischen Biopsie ohne vorherige MRT. Wenn eine initiale mpMRT-gestützte Biopsie durchgeführt wurde, ist die Anzahl der positiven Stanzzyylinder kein eindeutiger Indikator mehr für die Ausdehnung des pCa bzw. für das Tumolvolumen [498]. Das Volumen der dominierenden Target-Läsion in der mpMRT liefert diesbezüglich präzisere Informationen.

Gleichermaßen muss die Wertigkeit des klinischen Tumorstadiums (cT) für die Auswahl geeigneter Kandidaten für eine Aktive Überwachung hinterfragt werden. Durch die Integration der MRT in die initiale Diagnostik ist eine klinische und bildgebende Risikostratifizierung besser möglich und Patienten mit einem tatsächlich fortgeschrittenen Tumorwachstum können unmittelbar identifiziert und von einer Aktiven Überwachung ausgeschlossen werden. Eine rein klinische Differenzierung der Kategorien cT2a vs. cT2b vs. cT2c mittels digital-rektaler Untersuchung ist ohnehin mit Ungenauigkeiten behaftet und wird perspektivisch durch eine umfassendere Risikoeinteilung, wie z. B. der Cambridge Prognostic Groups ersetzt werden [611]. Letztere erweitert die D'Amico Niedrigrisikogruppe durch Integration von cT2-Tumoren. Durch den Einschluss der MRT zur klinischen Risikoklassifizierung wird in einem geringen Prozentsatz ein Stadienshift in höhere Risikogruppen hervorgerufen (cT3a). Dieses Phänomen ist aber in der Häufigkeit begrenzt und im Kontext der

Aktiven Überwachung nicht relevant, da es die onkologische Sicherheit derselben eher steigert [\[612\]](#).

Bei Patienten mit einem intermediären Risikoprofil muss die Aktive Überwachung besonders stringent, aufgrund des im Vergleich zur Niedrigrisikogruppe erhöhten Progressionsrisikos, durchgeführt werden. Die Leitliniengruppe hält es für indiziert, die Aktive Überwachung nur unter Integration der mpMRT-Bildgebung anzubieten (s. [Empfehlung 6.8](#) inklusive [Abbildung 6](#)). Sollte eine MRT kontraindiziert sein, so müssen bei rein systematischen Biopsien Surrogatparameter für die Einschätzung des Tumolvolumens herangezogen werden (z. B. die Anzahl der befallenen Stanzzyylinder und der prozentuale Befall eines Stanzzyinders).

Die Empfehlungen zur Aktiven Überwachung beim intermediären Risikoprofil sind im Flussdiagramm in [Abbildung 6](#) (siehe [Kapitel 6.2.1](#)) veranschaulicht.

6.3.2 Radikale Prostatektomie

6.15	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren soll eine radikale Prostatektomie angeboten werden.	
Evidenzlevel 1-	[613]	
	Starker Konsens	

6.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren soll eine radikale Prostatektomie, gegebenenfalls als Teil einer multimodalen Therapie, angeboten werden.	
Evidenzlevel 1-	[613]	
	Starker Konsens	

6.17	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils können eine ausgedehnte Lymphadenektomie erhalten.	
	Starker Konsens	

6.18	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit hohem oder sehr hohem Risiko (nach NCCN-Klassifikation) und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollten im Rahmen einer radikalen Prostatektomie eine ausgedehnte Lymphadenektomie erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.15](#) und [Empfehlung 6.16](#)

Für eine Empfehlung zum lokal begrenzten Prostatakarzinom des sehr hohen Risikos nach NCCN siehe [Empfehlung 6.54](#).

Die in den Empfehlungen genannte Risikoklasse „intermediäres Risikoprofil“ meint die D’Amico-Risikoklasse „intermediate risk“ und die NCCN-Risikoklassen „favorable intermediate risk“ und „unfavorable intermediate risk“ [\[289\]](#). Die Risikoklasse „hohes Risikoprofil“ meint die D’Amico-Risikoklasse „high risk“ und die NCCN-Risikoklasse „high risk“. Die Risikoklasse „sehr hohes Risiko“ meint die NCCN-Risikoklasse „very high risk“ [\[289\]](#). Die Risikoklasse „sehr hohes Risiko“ ist in den Empfehlungen zur radikalen Prostatektomie mit dem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (klinische Stadien T3 und T4) zusammengefasst, welches sie einschließt (siehe [Kapitel 6.4.1](#)).

Die Aufklärung von Patienten, die eine radikale Prostatektomie wünschen, umfasst mindestens die Risiken Harninkontinenz, erektile Dysfunktion, positive Resektionsränder, mögliche Zusatztherapien sowie allgemeine und spezielle mit der Operation zusammenhängende Komplikationsmöglichkeiten, die Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie und mögliche Therapiealternativen.

Für keinen der operativen Zugangswege (offen, konventionell laparoskopisch, roboterassistiert-laparoskopisch) bei der radikalen Prostatektomie ist eine Überlegenheit hinsichtlich der onkologischen oder funktionellen Ergebnisse bewiesen [\[614\]](#), [\[615\]](#). Neuere randomisierte Studien suggerieren bei gleichen onkologischen Ergebnissen leichte Vorteile für den roboterassistierten Zugang hinsichtlich Potenz- und Kontinenserhalt [\[616\]](#), [\[617\]](#). Da Können und Erfahrung des Operateurs und die Bevorzugung eines Zugangsweges möglicherweise einen hohen und im Vergleich zum Zugangsweg schwerer objektiv messbaren Einfluss auf die funktionellen Ergebnisse nach radikaler Prostatektomie haben, kann derzeit jedoch kein Zugang bevorzugt empfohlen werden. Minimal-invasive Zugangswege sind mit einem geringeren Blutverlust und kürzerem Klinikaufenthalt verbunden [\[616\]](#).

Zur Abschätzung des individuellen Risikos stehen der rektale Tastbefund, der ISUP-Grad, der Befund eines Magnetresonanztomogramms oder eine Kombination dieser Informationen, beispielsweise mittels eines Nomogramms zusammengeführt, zur Verfügung [\[307\]](#). Ein Erhalt des neurovaskulären Bündels ist bei Patienten mit einem hohen Risiko eines Kapseldurchbruchs auf der betreffenden Seite nicht zu empfehlen [\[307\]](#). Bei weitgehendem Fehlen aussagekräftiger randomisierter Studien zum Vergleich von Strahlentherapie und radikaler Prostatektomie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit intermediärem, hohem oder sehr hohem Risiko müssen Meta-Analysen zum Vergleich beider Optionen [\[618\]](#) wegen Verzerrungsgefahr mit Vorsicht interpretiert werden. Auch neuere randomisierte Studien [\[619\]](#), [\[541\]](#) bringen hier keine wesentlichen zusätzlichen Erkenntnisse. Die Leitlinie verzichtet darum auf eine bevorzugte Empfehlung einer der beiden Optionen für diese Indikationen. Gegenüber verzögerter oder unterlassener Operation ist die frühzeitige radikale Prostatektomie in Metaanalysen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko hinsichtlich tumorspezifischem und Gesamtüberleben überlegen [\[620\]](#), [\[621\]](#). Bei Patienten mit hohem Risiko wurde zwar in der Metaanalyse der zwei auswertbaren randomisierten Studien das Signifikanzniveau für das Gesamtüberleben knapp verfehlt (HR 1,23 (95% KI 0,95; 1.59), zu Ungunsten der konservativen oder verzögerten Therapie), der starke Trend,

die Wahrscheinlichkeit einer Selektion zugunsten „guter“ Risiken und die geringe Power dieser Subgruppenanalysen lässt einen Überlebensvorteil für die radikale Prostatektomie jedoch auch in dieser Population wahrscheinlich erscheinen. In den Metaanalysen wurde keine „very-high-risk“-Kategorie abgetrennt [622], [623].

Gegenüber konservativer Therapie ist die radikale Prostatektomie mit einer höheren Rate an Inkontinenz und Impotenz als Nebenwirkungen verbunden [624], [625]. Verglichen mit einer perkutanen Strahlentherapie sind nach einer radikalen Prostatektomie Inkontinenz und Impotenz häufiger, Darmprobleme dagegen seltener [626], [627].

Zu [Empfehlung 6.17](#) und [Empfehlung 6.18](#)

Die EAU-Leitlinie gibt keine getrennten Lymphadenektomie-Empfehlungen für das intermediäre und das hohe Risiko [307]. Patienten mit günstigem intermediärem Risikoprofil können eine Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall von einem Prozent oder weniger haben [594], [593], sodass bei diesen Patienten eine (ausgedehnte) Lymphadenektomie nicht in jedem Fall erforderlich ist. Wird eine Lymphadenektomie durchgeführt, so empfiehlt die EAU-Leitlinie 2024 diese ausgedehnt durchzuführen. Dies umfasst laut EAU-Leitlinie 2024 die Entfernung der Lymphknoten im Gebiet der A. und V. iliacae externae, der Fossa obturatoria oberhalb und unterhalb des Nervus obturatorius sowie die Lymphknoten medial und lateral der A. iliaca interna [307]. Schnellschnittuntersuchungen von Lymphknoten, um über einen möglichen Abbruch der Operation zu entscheiden, werden nicht empfohlen [307]. Bisher ist nicht gesichert, ob eine Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom das onkologische Ergebnis verbessert [307].

6.3.3 Perkutane Strahlentherapie

6.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Die perkutane Strahlentherapie soll in IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT) durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1++,2+	[628] , [629]	
	Starker Konsens	

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem Prostatakarzinom aller Risikogruppen sollen bei Verwendung einer Standardfraktionierung mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy (IMRT + IGRT) bestrahlt werden.	
Evidenzlevel 1++, 2+	[629] , [628]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.19](#)

Die intensitätsmodulierte Bestrahlung, sei es in der sogenannten VMAT-Technik (Volumetrik Arc-Therapy) oder in der sogenannten Stehfeldtechnik („Dynamic Arc“), hat in der klinischen Routine die frühere 3 dimensional-geplante Bestrahlung in den allermeisten Fällen abgelöst. Speziell für die Therapie des Prostatakarzinoms hat die Arbeitsgruppe um Viani et al [\[629\]](#) in einer prospektiven randomisierten Phase 3-Studie mit 215 Patienten zeigen können, dass mit der intensitätsmodulierten Bestrahlung im Vergleich zu primär 3D-geplanten Bestrahlung sowohl die Akut- als auch die Spätfolgen signifikant gesenkt werden können. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Reduktion der genitourinären (GU)- und gastrointestinalen (GI)-Spättoxizität. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 4 Jahre. Sowohl die Raten $\geq$ Grad 2 GU- und GI-Toxizität konnten als Bestätigung des Endpunktes signifikant verringert werden (für beides $p =$ Grad 2 akuten GI- und GU-Toxizität ($p < 0,05$)). Indirekt bestätigt wurden die Daten durch eine Metaanalyse von Yu et al [\[628\]](#). Es wurden 23 Studien mit über 9.500 Patienten, zumeist retrospektiv untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Grad 2-4 akuten und späten GI-Toxizitäten (insbesondere auch die späte rektale Blutung) signifikant im Vergleich zur 3D-geplanten Bestrahlung

verringert wurden. Darüber hinaus war die Effektivität der biochemischen Progressionsfreiheit verbessert.

In der Summe unterstützen die vorliegenden Daten durch Level 1-Evidenz den Einsatz der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT)- / VIMAT-Technik als Standardtherapie der Bestrahlung des Prostatakarzinoms sowohl primär als auch indirekt bei gleicher Technik postoperativ nach radikaler Prostatektomie.

Zu [Empfehlung 6.20](#)

Eine Dosis von 74-80 Gy soll bei Patienten mit Prostatakarzinom aller Risikogruppen bei Verwendung einer Normofraktionierung (ED 1.8 - 2 Gy, Zielvolumen gesamte Prostata) angewendet werden. Dies beruht auf den Daten von 6 randomisierten Phase-III-Studien zum Effekt einer Erhöhung der Gesamtdosis einer normofraktionierten Radiotherapie (RT) auf 74-80 Gy. Alle 6 RCTs konnten zeigen, dass ein signifikanter Vorteil der Dosisescalation hinsichtlich des biochemisch und klinisch progressionsfreien Überlebens vorliegt [\[630\]](#), [\[631\]](#), [\[632\]](#), [\[633\]](#), [\[634\]](#), [\[635\]](#). Eine Metaanalyse aus den 6 RCTs inkludierte 2420 Patienten mit primärem Prostatakarzinom aller Risikogruppen und konnte eine signifikante Reduktion des Risikos für ein biochemisches Rezidiv für alle Risikogruppen nachweisen (OR 0.60, 99% CI 0.47-0.76) [\[636\]](#). Zwei der vorher genannten RCTs, berichteten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von >8 Jahren über eine signifikante Reduktion der Rate an Fernmetastasen [\[634\]](#), [\[635\]](#). Eine single-center RCT mit 301 Patienten des mittleren und hohen Risikos verglich eine Dosierung von 70 mit 78 Gy in 2 Gy [\[634\]](#). Die Studie konnte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren einen signifikanten Vorteil im krankheitsspezifischen Überleben (6.3% vs 3.2%, p=0.045) und im Auftreten von Fernmetastasen (3.1 % vs 1.1 %, p=0.018) zeigen. Die RTOG 0126 Studie schloss 1532 Patienten des niedrigen und mittleren Risikos ein und verglich eine Dosierung von 70.2 Gy mit 79.2 Gy in 1.8 Gy Einzeldosen [\[635\]](#). Die kumulative Rate an Fernmetastasen lag bei 6% (70.2 Gy) versus 4% im dosiseskalierten Arm (79.2 Gy) (HR: 0.65; 95% CI, 0.42-1.01; p =0.05). In keiner der Studien konnte ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (HR: 1.00; 95% CI: 0.83-1.20; p = 0.98).

In einem Cochrane Review von Kim et al., wurden die Toxizitäten nach dosiseskalierter Strahlentherapie des primär-lokaliserten Prostatakarzinoms untersucht [\[636\]](#). Hierbei wurden 5437 Patienten aus 9 RCTs eingeschlossen und eine dosiseskalierte Strahlentherapie als eine normofraktionierte Bestrahlung von ≥ 74 Gy in 1.8-2 Gy Einzeldosis definiert. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine Eskalation der Gesamtdosis zu keiner gesicherten Steigerung der Rate an Grad ≥ 3 GU (RR 1.25, 95% CI 0.95 to 1.63; I² = 0%; 4962 Patienten) und GI (RR 1.72, 95% CI 1.32 to 2.25; I² = 0%; 4992 Patienten) Toxizitäten führt. Es ist wichtig zu erwähnen, dass nur zwei der neun RCTs des Cochrane Reviews eine moderne IMRT/IGRT-gestützte Strahlentherapie durchgeführt haben. Eine dosiseskalierte Strahlentherapie in 3D-konformaler Technik hat im Vergleich zu einer modernen IMRT/IGRT Technik, also der heutigen Standardtechnik eine dreifach erhöhte Rate akuter GI Toxizität vom Grad ≥ 2 (20 % vs. 61 %, p = 0.001) 5 Jahre nach Strahlentherapie [\[637\]](#). In neueren RCTs, in denen eine Strahlentherapie von 74-80 Gy unter Anwendung von modernen IMRT/IGRT Techniken eingesetzt wurde, wurden kumulative GI und GU Grad ≥ 3 Toxizitäten mit einer Rate von <3% beschrieben [\[638\]](#), [\[639\]](#), [\[640\]](#).

Derzeit ist unklar, ob eine weitere Eskalation der Bestrahlungsdosis >80 Gy auf die gesamte Prostata die Tumorkontrolle signifikant verbessert. So wurden in einer Meta-

analyse 13.384 Patienten aus 14 RCTs zur Bestrahlung des primären Prostatakarzinoms inkludiert [641]. Nach der Modellierung einer generalisierten Dosisleistungskurve für alle Patienten, schlussfolgerten die Autoren, dass Bestrahlungsdosen >80 Gy zu keiner weiteren Steigerung der biochemischen Kontrolle führen. Die modernen Dosiskonzepte zielen daher auf eine Dosiserhöhung der dominanten Läsion in der mpMRT, weil dabei eine erhebliche bessere Schonung der Risikoorgane gegenüber der RT der gesamten Prostata möglich wird.

In der Summe der Argumente ist die „soll“-Empfehlung aus dieser Evidenz heraus gerechtfertigt.

6.3.3.1 Perkutane Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms des intermediären Risikoprofils

6.21, 6.22, 6.23	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.23; Evidenzbasiert: 6.21,6.22	modifiziert 2025
A	6.21 Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils soll eine perkutane Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	1+ [541]
B	6.22 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils sollten zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) eine begleitende hormonablativ Therapie von 4 bis 6 Monaten erhalten. Diese kann vor der Strahlentherapie beginnen.	1+ [642], [643]
EK	6.23 Bei der Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Hormontherapie sollten zusätzliche Faktoren (insbesondere Gleason Score, Komorbidität) beachtet und mit dem Patienten diskutiert werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.24, 6.25	Verknüpfte Empfehlungen: Evidenzbasiert	neu 2025
A	6.24 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils soll eine Standardfraktionierung (74 Gy bis 80 Gy) oder eine moderate Hypofraktionierung (z. B. 3 Gy/60 Gy; 2,5 Gy bis 70 Gy) angeboten werden.	1++ [636], [644]
B	6.25 Zusätzlich sollte eine Androgendeprivationstherapie von 4-6 Monaten Dauer eingesetzt werden.	1+ [645]
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.26, 6.27, 6.28	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.27; Evidenzbasiert: 6.26,6.28	neu 2025
O	6.26 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils können mit einer extremen Hypofraktionierung (6,1 Gy bis 42,7 Gy oder 7,25 / 8 Gy bis 40 Gy) analog der HYPO-RT-Studie oder der PACE-B-Studie bestrahlt werden.	1+ [646], [647], [648], [649], [650], [619]
EK	6.27 Vor einer Entscheidung für eine extreme Hypofraktionierung sollen Patienten über das Risiko einer erhöhten urogenitalen Toxizität der hypofraktionierten Bestrahlung gegenüber der Standardfraktionierung aufgeklärt werden.	
B	6.28 Zusätzlich sollte eine Androgendeprivationstherapie von 4-6 Monaten Dauer eingesetzt werden.	1+ [645]
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.29	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Evidenzlevel 2+	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils besteht kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur Photonentherapie (IMRT + IGRT).	
	[651]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.21](#) bis [Empfehlung 6.23](#)

Seit der Publikation der 15-Jahres-Daten der PROTECT-Studie [\[541\]](#) ist für die normofraktionierte Bestrahlung (ED 2 Gy, GD 74 Gy) und die radikale Prostatektomie belegt, dass das karzinomspezifische Überleben und das Gesamtüberleben bei der Normofraktionierung vollständig identisch sind.

Diese Daten beziehen sich allerdings weitestgehend auf das Niedrigrisiko-Karzinom, das mit einer aktiven Überwachung standardmäßig behandelt werden soll. Trotzdem hatte ein nicht unerheblicher Teil der Patienten in der PROTECT-Studie ein PCa des intermediären Risikoprofils (n=369, 24%) [\[541\]](#), sodass die Daten auch auf das intermediäre Risikoprofil übertragen werden können. Die Bestrahlungstechniken der PROTECT-Studie waren teilweise veraltet (3-D-Technik), darüber-hinaus war die Fraktionierung eine Normofraktionierung (ED 2 Gy). Zwischenzeitlich wurden in einem (kleinen) randomisierten Vergleich auch die RP und die extrem hypofraktionierte RT (ED 7,25 Gy GD 36,25 Gy) verglichen (PACE A-Studie) [\[619\]](#).

Die Studie war ausgelegt auf 234 Patienten, um die primären Endpunkte (GU-Tox und GI-Tox nach 2 Jahren) mit einem signifikanten Unterschied nachzuweisen. Sie wurde vorzeitig nach Einschluss von 123 Patienten auf Empfehlung des unabhängigen Daten-Monitoring-Komitees abgebrochen, da die Ergebnisse früher erreicht wurden. Fünzig Patienten wurden in die Prostatektomie-Gruppe (84 % Roboter-gestützt DaVinci) und 60 Patienten in die Gruppe mit einer extremen Hypofraktionierung randomisiert.

Der primäre Endpunkt zur Kontinenz (mindestens 1 Vorlage/Tag) ergab einen signifikanten Vorteil zugunsten der stereotaktischen Bestrahlung (SBRT), insbesondere in den ersten sechs Monaten nach der RP. Ebenso erwartungsgemäß wurde der zweite primäre Endpunkt bestätigt (EPIC-Bowel-Domain-Score) und zeigte einen signifikanten Vorteil zugunsten der RP (100 versus 87,5, $p < 0,01$). Ein weiterer Vorteil zeigte sich für die SBRT bei dem nicht-primären Endpunkt des „EPIC-sexual-domain-score“. Durch beide RCT's ist daher die Gleichwertigkeit von RP und RT auf Level 1 belegt.

Es gibt mehrere Studien, die eine Verbesserung von Gesamt- und prostataspezifischen Überleben durch eine zusätzliche Kurzzeit-hormonablativ Therapie bei Patienten mit intermediärem PCa zeigen. In der RTOG 94-08-Studie wurden 1979 Patienten mit niedrigem- (35 %) und intermediärem Risiko (54 %) zwischen alleiniger Radiotherapie (46,8 Gy der LAW des Beckens + 19,8 Gy Boost auf die Prostata, insgesamt 66,6 Gy) oder mit neoadjuvanter und gleichzeitiger hormonablativ Therapie (Goserelin oder Leuprolid für 4 Monate, Beginn 2 Monate vor RT) randomisiert [\[642\]](#). In der Gruppe mit mittlerem Risiko wurde bei den Patienten mit kombinierter Behandlung ein Anstieg des 10-Jahres-Gesamtüberlebens (54 % gegenüber 61 %, HR für Tod bei alleiniger RT, 1,23; 95 % CI, 1,02 bis 1,49) und eine Verringerung der 10-Jahres-prostataspezifischen Mortalität von 10 % auf 3 % (HR, 2,49; 95 % CI, 1,50 bis 4,11) festgestellt.

Die optimale Dauer der hormonablativen Therapie wurde in der RTOG 9910-Studie untersucht, in welcher Patienten mit Prostatakarzinom des intermediären Risikos entweder mit vier oder neun Monaten hormonablativ Therapie behandelt wurden. In der RTOG 9910-Studie konnte gezeigt werden, dass es keinen zusätzlichen Nutzen

der hormonablativen Therapie über vier Monate hinaus bei einem 10-Jahres-PCa spezifischen - von 95 % bzw. 96 % und einem 10-Jahres-Gesamtüberleben von 66 % bzw. 67 % bei vier- bzw. neunmonatiger hormonablativer Therapie gibt [643].

Der Nutzen der hormonablativen Therapie wurde auch bei einer RT-Dosis-Eskalation in der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22991 Studie von Bolla et al. untersucht: 819 Patienten (75 % Patienten mit intermediärem Risiko) wurden zwischen alleiniger Radiotherapie (70-78 Gy) und Radiotherapie plus hormonablativer Therapie (6 Monate LHRH-Agonist) randomisiert [652]. Fünfundzwanzig Prozent der Patienten erhielten 70 Gy, 50 % 74 Gy und 25 % 78 Gy. Insgesamt betrug das klinische Fünf-Jahres-krankheitsfreie Überleben 89 % für den Kombinationsarm und 81 % für den Radiotherapie Arm (HR 0,63; 95 % CI, 0,48 bis 0,84; $p = 0,001$) mit einem ähnlichen Effekt über alle drei Dosisgruppen hinweg. Die Gesamtüberlebens-Daten dieser Studie wurden nicht publiziert.

In der NRG Oncology/RTOG 0815 Phase-3-Studie wurden Patienten mit intermediärem Risiko nach dem Zufallsprinzip zwischen einer dosiseskalierten Strahlentherapie (79.2Gy (89%) bzw. 45Gy + Brachytherapie Boost (11%)) alleine oder in Kombination mit einer Kurzzeit-hormonablativen Therapie randomisiert. Die Kombinationstherapie geht mit einer signifikanten Verbesserung des biochemisch rezidivfreien (HR, 0,52; $P < .001$), metastasenfrem (HR, 0,25; $P < .001$) und prostata-spezifischen Überlebens (HR, 0,10; $P = .007$) einher. Ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben (das war der primäre Endpunkt) zeigte sich bei einer Nachbeobachtungszeit von 6,3 Jahren bislang nicht (90 % bzw. 91 %; HR, 0,85; 95 % CI, 0,65 bis 1,11; $P = .22$) [653].

Hinsichtlich der optimalen Reihenfolge der ADT-Gabe wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der neoadjuvanten und der gleichzeitigen Einleitung einer 6-monatigen hormonablativen Therapie in Kombination mit einer dosiseskalierten Radiotherapie festgestellt [654]. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis, konnte in einer post hoc-Metaanalyse, die individuelle Patientendaten aus zwei randomisierten Phase-III-Studien (Ottawa 0101 und RTOG 9413) einbezog, ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben bei adjuvanter im Vergleich zur neoadjuvanten Anwendung von einer hormonablativen Therapie (15-Jahres- progressionsfreies Überleben, 29 % gegenüber 36 %) gezeigt werden [655]. Ebenso wurde in einer Metaanalyse von 12 randomisierten Studien eine signifikante Verbesserung des metastasenfrem Überlebens (10-Jahres-Nutzen 8,0 %, HR, 0,65; 95 % CI, 0,54-0,79; $p < 0,0001$), der prostata-krebs-spezifischen Mortalität (HR, 0,30; 95 % CI, 0,16-0,54; $p < 0,0001$) und des Gesamtüberlebens (HR, 0,69; 95 % CI, 0,57-0,83; $p = 0,0001$) bei gleichzeitiger/adjuvanter hormonablativer Therapie im Vergleich zur neoadjuvanten/gleichzeitigen hormonablativen Therapie festgestellt [656]. Bei einer Stratifizierung der Patienten nach intermediärem und hohem Risiko war die statistische Aussagekraft nicht ausreichend, um die Wirkung der zeitlichen Abfolge des Einsatzes der hormonablativen Therapie in jeder Risikogruppe zu ermitteln. Es bleibt also unklar, ob Patienten mit intermediärem Risiko mehr von einer neoadjuvanten im Vergleich zu einer adjuvanten hormonablativen Therapie signifikant profitieren, daher sind beides mögliche Therapieoptionen.

In drei großen Hypofraktionierungsstudien wurden Patienten mit mittlerem Risiko [640], [657], [638] in unterschiedlicher Anzahl eingeschlossen. In der CHIPP-Studie wurden 3 bis 6 Monate einer hormonablativen Therapie für alle Patienten mit PCa des mittleren Risikos appliziert [640]. Siebenundzwanzig Prozent der Patienten in der HYPRO-Phase-3-Studie hatten ein Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko, die hormonablative Therapie wurde nach Ermessen des Prüfarztes in der Regel

leitliniengerecht verabreicht [657]. Im Gegensatz zu diesen Studien wurde in der PROFIT-Studie keiner der Patienten mit hormonablativer Therapie behandelt [638]. Alle drei Studien zeigten vergleichbare (nicht statistisch signifikant verschiedene) onkologische Ergebnisse für die Hypofraktionierung im Vergleich zur Normofraktionierung.

Stratifiziert man nach günstige (1 intermediärer Risikofaktor und International Society of Urological Pathology (ISUP) Grad Gruppe 2 und < 50 % positive Biopsiestanzen) gegenüber ungünstigen intermediärem Prostatakarzinom (2 intermediäre Risikofaktoren oder ISUP-Gradgruppe 3 oder mindestens 50 % positive Biopsiestanzen) nach NCCN, so ist beim Prostatakarzinom des günstigen intermediären Stadiums nach NCCN eine Radiotherapie ohne ADT möglich, die Bestätigung durch prospektiv randomisierte Studien steht jedoch noch aus.

Denn bislang weisen die vorhandenen Subgruppenanalysen darauf hin, dass bei Patienten mit hohem Progressionsrisiko der Nutzen einer hormonablativen Therapie deutlicher ausgeprägt ist.

Zusammenfassend zeigt sich, dass für Patienten mit Prostatakarzinom mit intermediärem Risikoprofil nach D'Amico die Radiotherapie in Kombination mit einer Kurzzeit-hormonablativen Therapie (4-6 Monate) neoadjuvant oder adjuvant ein therapeutischer Standard ist. Sind bedingt durch Co-Morbiditäten Kontraindikationen zu einer hormonablativen Therapie vorhanden, kann auch eine alleinige definitive RT durchgeführt werden.

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.24](#) und [Empfehlung 6.25](#)

Unter moderat hypofraktionierter Radiotherapie versteht man eine Behandlung mit höherer täglich Einzeldosis (2.4-3.4 Gy) bei niedrigerer Gesamtdosis und damit verkürzter Behandlungsdauer (20-30 Behandlungen). Im Gegensatz dazu ist die Normofraktionierung eine 7-8 Wochen dauernde Behandlung mit Einzeldosen von 1.8-2.0 Gy [658]. Inzwischen liegt eine umfangreiche Datenbasis vor (mehrere systematische Reviews von mehr als 10 randomisierten Studien), die die Gleichwertigkeit der onkologischen Endpunkte (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben und metastasenfreies Überleben) von beiden Fraktionierungsschemata bei lokal begrenztem Prostatakarzinom sowohl des intermediären als auch des hohen Risikoprofils belegt [659], [636], [660], [661].

Sowohl hinsichtlich der Akut- und der Spättoxizität kann bei Einsatz der moderaten Hypofraktionierung ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden [636], [662], [663], [645]. Die Metaanalysen/systematischen Reviews zeigen jedoch kein einheitliches Bild:

Einerseits war die akute G2+-GI-Toxizität bis zu 6.3% höher bei der Hypofraktionierung [664]. Die späte G2+-GI-Toxizität war mit einem relativen Risiko von 1.05-1.12 (n.s.) bis 1.27 (CI 1.04-1.55) leicht erhöht [665], [636]. Andererseits war die späte G2+-GU-Toxizität mit einem relativen Risiko von 1.05-1.12 vergleichbar oder nicht signifikant erhöht [666], [636].

Vergleichbare Unterschiede zeigten beim Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils die aktuell publizierten Langzeitdaten der NRG-RT0G 0415-Studie mit einer mehr als 10-jährigen medianen Nachbeobachtung: Gleichwertige onkologische

Endpunkte bei leicht erhöhten späten Grad-2-Toxizitäten zuungunsten der Hypofraktionierung (ED 2.5 Gy, GD 70 Gy) (GI-G2+ 11.4 vs. 18.3% $p=0.005$; GU-G2+: 20.5 vs. 26.2% $p=0.009$). Bei dieser Studie wurde zumeist die ältere 3-D-geplante Bestrahlung eingesetzt, die wichtigen Toxizitäten $\geq$ Grad 3 zeigten jedoch keine signifikanten Differenzen [667].

Diese Daten können bei gleicher Technik und ähnlichem Zielvolumen als indirekte Evidenz für andere Stadien des lokal begrenzten PCa verwendet werden. Zusammengefasst haben sowohl die konventionelle Fraktionierung (Einzeldosis 1.8-2.0 Gy) als auch die moderate Hypofraktionierung ihre Berechtigung bei der Behandlung des intermediären Risikoprofils des PCa. Die moderate Hypofraktionierung weist zwar eine kürzere Behandlungszeit für die Patienten auf, dieser Nutzen wird jedoch wahrscheinlich von einer leicht erhöhten Toxizität begleitet. Es können daher beide Verfahren gleichermaßen empfohlen werden.

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.26](#) bis [Empfehlung 6.28](#)

Unter ultrahypofraktionierter Radiotherapie („extreme“ Hypofraktionierung) (UHF-RT) versteht man eine Behandlung mit deutlich höherer Einzeldosis bei Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit auf ca. 2 Wochen mit den aktuell etablierten Therapieschemata (z.B. 5x7,25 bis 7x6.1 Gy dreimal bis fünfmal/Woche bis 35-42.7 Gy) [646], [647], [648], [649], [650], [619].

Bisher wurden Langzeitdaten von zwei randomisierten Studien, HYPO-RT [646], [647] und PACE-B [648], [649], [650], [619] zur extremen Hypofraktionierung publiziert. Bei der HYPO-RT-Studie, bei der vor allem Patienten (N= 1200) mit intermediärem Risikoprofil (90%) entweder normofraktioniert (ED 2 Gy GD 78 Gy) oder extrem hypofraktioniert jeden zweiten Tag (ED 6,1 Gy, GD 42,7 Gy) behandelt wurden, kam keine stereotaktische RT zum Einsatz, sondern zumeist die ältere, 3-D-geplante RT. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 5 Jahren betrug das „failure free survival“ 84% in beiden Armen ($p>0,05$). Die extreme Hypofraktionierung war jedoch mit einer signifikant erhöhten Akuttoxizität (v.a. GI) sowie einer erhöhten 1 Jahres GU-Toxizität verbunden, möglicherweise auch beeinflusst durch die alte Bestrahlungstechnik. Die Spättoxizitäten nach 5 Jahren waren gleich. Bei der PACE-B Studie [648], [649], [650], [619] wurden 874 Männer mit zumeist intermediärem Risikoprofil (91,6%) entweder in die normofraktionierte Standard-RT (ED 2 Gy GD 78 Gy oder 62 Gy in 20 Fraktionen) oder in eine stereotaktische RT (ED 7,25 Gy, GD 36,25 Gy mit simultan integrierten Boost auf 95% des CTV von 40 Gy entweder über 1 Woche oder 2 Wochen - SBRT) randomisiert. Die Auswertung hinsichtlich der 2-Jahres-Toxizitäten [650] zeigte höhere GU-Toxizitäten nach 2 Jahren für die extreme Fraktionierung (11 vs. 18% RTOG-G2+-GU Toxizität). Die Rate akuter G2+GU-Toxizitäten konvertierte auch in eine höhere Rate G2+-GU-Spättoxizitäten. Dieser Effekt zeigte sich ebenfalls bei vorbestehenden Symptomen (baseline) [650].

Bei der Auswertung mit einer medianen Nachbeobachtung von 74 Monaten wurde diese Entwicklung bestätigt [619]. Die Effektivität zeigte eine „Gleichwertigkeit“ („non inferiority“) für die biochemische oder klinische Kontrolle (95,8% versus 94,6%) (primärer Endpunkt). Allerdings zeigte sich eine signifikant höhere kumulative Rate der GU-Toxizität RTOG Grad ≥ 2 zuungunsten der SBRT-Gruppe von 26,0% versus 18,3% in der Standardfraktionierung ($p<0,001$), jedoch nicht in der GI-Toxizität. Die 5-Jahres GU-Toxizität ergab keinen signifikanten Unterschied mehr. Dieser Effekt der

höheren GU-Spättoxizität zeigte sich auch bei den Patienten, die eine höhere Akut-GU-Toxizität hatten (wie bereits bei der 2-Jahres-Analyse) sowie bei denen mit LUTS (lower urinary tract symptoms).

In beiden Studien wurde keine zusätzliche ADT appliziert. Daher fehlt auch ein Vergleich der (möglicherweise höheren) Effektivität der Kombination, der ansonsten der Standard in dieser Risikogruppe ist. Außerhalb von Studien sollte daher eine zusätzliche ADT von 4-6 Monaten eingesetzt werden.

In der Gesamtsumme der Daten beider randomisierten Phase-3 Studien kann selektionierten Patienten die extreme Hypofraktionierung analog der Dosierungen beider Studien angeboten werden. Vorsicht geboten ist bei Patienten mit einer Obstruktion und einer LUTS, diese Patienten sollen nicht mit einer extremen Hypofraktionierung behandelt werden.

Zu [Statement 6.29](#)

Der Stellenwert einer Protonentherapie bei lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom wird schon seit längerem diskutiert. Mögliche Vorteile wären eine bessere Schonung von Risikoorganen um die Prostata (insbesondere Rektum und Harnblase), eine optimierte Plan-Homogenität im Zielvolumen sowie ein geringeres Risiko für Zweitumoren nach Strahlentherapie. Im Jahr 2008 kam ein Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auf der Grundlage einer systematischen Recherche zu dem Ergebnis, dass für die Protonentherapie noch keine ausreichenden Nutzenbelege für die Therapie beim Prostatakarzinom vorliegen [\[651\]](#).

Mit Beschluss vom September 2018 wurde die Aussetzung des Bewertungsverfahrens im Hinblick auf noch laufende Studien verlängert [\[668\]](#). Zum aktuellen Zeitpunkt (März 2025) liegen weiterhin keine ausreichenden Daten vor, die eine generelle Änderung dieser allgemeinen Feststellung rechtfertigen würden. Inzwischen wurde eine multizentrische, randomisierte Phase III Studie mit 144 eingeschlossenen Patienten veröffentlicht (NCT01230866), die nach noch kurzer Nachbeobachtungszeit (median 5 Jahre) eine sehr gute Freiheit von Therapieversagen nach zwei Jahren (100%) in beiden Behandlungsarmen (konventionelle vs. ultrahypofraktionierte Protonentherapie) bei insgesamt niedrigem Toxizitätsprofil (0-11%) zeigte [\[669\]](#). Prospektiv erhobene Observationsstudien oder Phase I/II Studien mit meist moderat hypofraktionierter Protonentherapie (2,5 – 3,0 Gy Einzeldosis) kommen zu ähnlichen Ergebnissen [\[670\]](#), [\[671\]](#), [\[672\]](#), [\[673\]](#), [\[674\]](#). In einer Propensity-Score-gematchten Kohorte mit knapp 4200 jüngeren Patienten (< 65 Jahren) und unterschiedlichsten Therapieverfahren (Protonen, IMRT, SBRT) ergab sich für die Protonen-Therapie im Vergleich zu einer IMRT-Bestrahlung ein geringeres Risiko für Nebenwirkungen im Harntrakt (33 vs. 42% nach 2 Jahren) sowie für eine erektile Dysfunktion (21 vs. 28% nach 2 Jahren), dafür aber ein höheres Risiko für Darmbeschwerden (20 vs. 15% nach 2 Jahren) [\[675\]](#). Eine retrospektive Analyse der National Cancer Data Base (NCDB) mit knapp 280.000 Patienten (> 95% T1 & T2-Tumore) identifizierte nach Propensity-Score-Matching erstmalig einen Überlebensvorteil (80,2% vs. 71,3%) zugunsten einer Protonentherapie im Vergleich zu einer perkutanen Photonenbehandlung [\[676\]](#). Dieser Vorteil konnte in einer aktuellen Metaanalyse mit 160 Studien nicht reproduziert werden. Dennoch zeigte in dieser Auswertung die Protonentherapie eine geringere, höhergradige GI-Akuttoxizität (2% vs. 7%) sowie ein verbessertes biochemisches rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren (95% vs. 91%) im Vergleich zur klassischen Photonenentherapie [\[677\]](#).

Im Hinblick auf die bestehende Evidenzlage mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen für das lokal begrenzte PCa des intermediären und des hohen Risikoprofils sind die finalen Ergebnisse prospektiver Studien, wie beispielsweise COMPPARE (NCT03561220) sowie PARTIQoL (NCT01617161), abzuwarten, ehe abschließende Empfehlungen verfasst werden können.

6.3.3.2 **Perkutane Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms des hohen Risikoprofils**

6.30, 6.31, 6.32, 6.33	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.33; Evidenzbasiert: 6.30,6.31,6.32	modifiziert 2025
A	6.30 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll eine perkutane Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	2+, 1+ [553] , [678] , [541]
A	6.31 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) eine adjuvante hormonablativ Therapie erhalten.	1+ [679]
A	6.32 Die hormonablativ Therapie soll 24 bis 36 Monate dauern. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen.	1+ [680] , [681] , [682] , [683]
EK	6.33 Die Entscheidung über die Dauer der hormonablativ Therapie soll individuell in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.34, 6.35	Verknüpfte Empfehlungen: Evidenzbasiert	neu 2025
A	6.34 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll eine Standardfraktionierung (74 Gy bis 80 Gy) oder eine moderate Hypofraktionierung (z. B. 3,0 Gy / 60,0 Gy; 2,5 Gy / 70,0 Gy) angeboten werden.	1++ [636], [644]
A	6.35 Zusätzlich soll eine Androgendeprivationstherapie von 24 bis 36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	1+ [645]
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.36, 6.37	Verknüpfte Empfehlungen: Evidenzbasiert	neu 2025
O	6.36 Patienten mit lokal begrenztem PCa des hohen Risikoprofils können mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit integrierter Dosiserhöhung der dominanten intraprostatistischen Läsion in der mpMRT (analog FLAME-Studie) bestrahlt werden.	1- [684]
A	6.37 Zusätzlich soll eine Androgendeprivationstherapie von 24 bis 36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	1+ [645]
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.38	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Evidenzlevel 2+	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils besteht kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur Photonentherapie (IMRT + IGRT).	
	[651]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.30](#) bis [Empfehlung 6.33](#)

Durch eine kombinierte Behandlung aus Radiotherapie mit hormonablativer Therapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie wird bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des Hochrisikoprofils eine signifikante Verbesserung des Gesamt- und prostata-spezifischen Überlebens erreicht: In der EORTC-Studie 22863 wurden Patienten mit T1-2 und schlecht differenziertem Prostatakarzinom oder T3-4 Prostatakarzinom jeglichen histologischen Grades zwischen alleiniger Radiotherapie (50 Gy der pelvinen LAW und Boost von 20 Gy der Prostata und Samenblasen) sowie Radiotherapie plus 3 Jahre hormonablativer Therapie randomisiert. Die Kombinationstherapie führte zu einer signifikanten Verbesserung des 10-Jahres-krankheitsfreien (48 % vs. 23 %) und auch des Gesamtüberlebens (58 % vs. 40 %) [679]. Insgesamt wurde ein Vorteil für das Gesamtüberleben bei der Langzeit- gegenüber der Kurzzeittherapie gesehen: In der RTOG 9202 Studie wurden 1554 Patienten mit T2c -T4 und PSA < 150 ng/ml zwischen neoadjuvanter und gleichzeitiger Kurzzeit-hormonablativer Therapie (4 Monate Goserelin und Flutamid) und Radiotherapie (44-46 Gy der LAW des Beckens und 65-70 Gy Boost der Prostata) oder Langzeit-hormonablativer Therapie für 28 Monate und gleicher Radiotherapie randomisiert [680]. Nach 19,6 Jahren medianer Nachbeobachtungszeit ergab sich für die Langzeit-hormonablative Therapie ein relativer Benefit von 30% des prostata-spezifischen und einen relativen Benefit von 12 % des Gesamtüberlebens [681].

In der EORTC 22961-Studie wurden 970 Patienten mit cT2c- 4 oder N1 und PSA < 150 ng/ml zwischen einer kurzzeitigen hormonablativen Therapie (6 Monate Triptorelin) plus Radiotherapie (50 Gy der LAW des Beckens sowie Boost der Prostata mit 70 Gy) und einer Langzeit-hormonablativen Therapie (36 Monate) plus Radiotherapie randomisiert. Diese Studie bestätigte eine signifikant niedrigere 5-Jahres-Gesamt-Mortalität (15,2 % gegenüber 19,0 %; HR 1,42 (obere 95,71 % Konfidenzgrenze, 1,79; P = 0,65 für Nichtunterlegenheit) sowie Prostatakarzinom-spezifische Sterblichkeit 3,2 % (95 % CI, 1,6 bis 4,8) gegenüber 4,7 % (95 % CI, 2,7 bis 6,7; HR, 1,71 [95 % CI, 1,14 bis 2,57]; p = 0,002) für die kombinierte Langzeitbehandlung [682]. Nabid et al. versuchten ein kürzeres hormonablatives Schema zu etablieren, indem sie Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko- (76 %) oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (24 %) zwischen einer mittel- (18 Monate) und langfristigen hormonablativen Therapie (36 Monate) plus Becken- (44 Gy) und Prostata-Radiotherapie (70 Gy) randomisierten [683]. Insgesamt gab es keinen signifikanten Unterschied beim 5-Jahres-Gesamtüberleben (91 % für Langzeitarm vs. 86 % für Kurzzeitarm, p = 0,07). Diese Ergebnisse werden jedoch dadurch eingeschränkt, dass die Wirkung der Langzeit hormonablativen Therapie durch die schlechte Therapieadhärenz (53 %) in der 36-monatigen Gruppe abgeschwächt wurde. Im Vergleich hierzu hatten von den 487 Patienten, die in der EORTC-22961-Studie der Langzeit hormonablativen Therapie zugewiesen waren, 349 (71,7 %) die kompletten 3-Jahre abgeschlossen [682].

Der Überlebensvorteil der Langzeit-hormonablativen Therapie bleibt auch bei einer Dosis-Eskalation erhalten: Zapatero et al. randomisierten 355 Patienten mit intermediärem (47 %) oder Hochrisiko-Prostatakarzinom (53 %) (cT1c-cT3aN0M0 und PSA < 100 ng/ml) zwischen einer neoadjuvanter und gleichzeitigen Kurzzeit hormonablativen Therapie (4 Monate) und Langzeit-hormonablativen Therapie (28 Monate) mit jeweils dosis-eskalierter Radiotherapie (76-82 Gy) [685]. Insgesamt war das 5-Jahres-Gesamtüberleben der Langzeit- hormonablativen Gruppe signifikant besser (95 % gegenüber 86 %, p<0.05)). Bei einer Stratifizierung nach Risikogruppen war der Vorteil der Langzeit hormonablativen Therapie beim Gesamtüberleben

signifikant bei den Hochrisikopatienten, nicht aber bei Patienten mit intermediärer Erkrankung vorhanden.

In Hinblick auf die moderate hypofraktionierte Radiotherapie bei Prostatakarzinom-Patienten mit hohem Risiko führten alle verfügbaren Studien eine Radiotherapie mit zusätzlicher hormonablativer Therapie mit einer unterschiedlichen medianen Dauer von 9-32 Monaten und einem unterschiedlichen Anteil der Patienten (67 % - 100 %) durch. Insgesamt wurde weder in der HYPRO-Studie noch in der Studie von Arcangeli et al. ein signifikanter Unterschied in den onkologischen Ergebnissen zwischen Hypo- und Normofraktionierung festgestellt [686], [687].

Dies wurde auch kürzlich, allerdings im Rahmen einer post-hoc-Analyse von dem MARCAP-Konsortium (Individual Patient Data Meta- Analysis of Randomised Trials in Cancer of the Prostate) in einer Meta-Analyse von Studien mit individuellen Patientendaten und dem primären Endpunkt metastasenfreien Überleben, einem validierten Surrogat für das Gesamtüberleben, bestätigt: Es wurden 12 Studien mit 10853 Patienten einbezogen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug über 11 Jahre. Der Einsatz der hormonablativen Therapie war eindeutig mit einer signifikanten Verbesserung des biochemisch rezidiv-, metastasenfreien und des Gesamtüberlebens verbunden. Der Nutzen der hormonablativen Therapie war unabhängig von der Radiotherapie-Dosis, dem Alter und den eingeschlossenen Risikogruppen (NCCN ungünstiges intermediäres Risiko, hohes Risiko und lokal fortgeschrittene Erkrankung) [645].

Es lässt sich zusammenfassen, dass eine langfristige hormonablative Therapie über 2 bis 3 Jahre sowohl bei der dosiseskalierten als auch bei der moderat hypofraktionierten Radiotherapie durchgeführt werden soll. Die Dauer der hormonablativen Therapie soll den klinischen Status, die Komorbiditäten und die Anzahl schlechter prognostischer Faktoren berücksichtigen um individuell patientenadaptiert zu behandeln.

Zu [Empfehlung 6.34](#) und [Empfehlung 6.35](#)

Unter moderat hypofraktionierter Radiotherapie versteht man eine Behandlung mit höherer täglich Einzeldosis (2.4-3.4 Gy) bei niedrigerer Gesamtdosis und damit verkürzter Behandlungsdauer (20-30 Behandlungen). Im Gegensatz dazu ist die Normofraktionierung eine 7-8 Wochen dauernde Behandlung mit Einzeldosen von 1.8-2.0 Gy [658].

Inzwischen liegt eine umfangreiche Datenbasis vor (mehrere systematische Reviews von mehr als 10 randomisierten Studien), die die Gleichwertigkeit der onkologischen Endpunkte (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben und metastasenfreies Überleben) von beiden Fraktionierungsschemata bei lokal begrenztem Prostatakarzinom sowohl des intermediären als auch des hohen Risikoprofils belegt [688], [636], [660], [689].

Sowohl hinsichtlich der Akut- und der Spättoxizität kann bei Einsatz der moderaten Hypofraktionierung ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden [636], [690], [691], [645]. Die Metaanalysen/systematischen Reviews zeigen jedoch kein einheitliches Bild:

Einerseits war die akute G2+-GI-Toxizität bis zu 6.3% höher bei der Hypofraktionierung [692]. Die späte G2+-GI-Toxizität war mit einem relativem Risiko von 1.05-1.12 (n.s.) bis 1.27 (CI 1.04-1.55) leicht erhöht [693], [636]. Andererseits

war die späte G2+-GU-Toxizität mit einem relativem Risiko von 1.05-1.12 vergleichbar oder nicht signifikant erhöht [694], [636].

Vergleichbare Unterschiede zeigten beim Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils die aktuell publizierten Langzeitdaten der NRG-RTOG 0415-Studie mit einer mehr als 10-jährigen medianen Nachbeobachtung: Gleichwertige onkologische Endpunkte bei leicht erhöhten späten Grad-2-Toxizitäten zuungunsten der Hypofraktionierung (ED 2.5 Gy, GD 70 Gy) (GI-G2+ 11.4 vs. 18.3% p=0.005; GU-G2+: 20.5 vs.26.2% p=0.009). Bei dieser Studie wurde zumeist die ältere 3-D-geplante Bestrahlung eingesetzt, die wichtigen Toxizitäten $\geq$ Grad 3 zeigten jedoch keine signifikanten Differenzen [695].

Zwei aktuell publizierte randomisierte Studien wurden von den bereits (Abschnitt intermediäres Risikoprofil) genannten Metaanalysen/systematischen Reviews (mit Patienten bei lokal begrenztem intermediären- und Hochrisiko-Profil) nicht erfasst. In beiden Studien wurden die Lymphabflusswege normofraktioniert mitbehandelt und eine Langzeit-ADT appliziert:

Glicksman et al. zeigte in einer kleinen randomisierten Phase 2-Studie (180 Patienten) mit 67 Monaten Nachbeobachtung keine signifikant unterschiedlichen onkologischen Ergebnisse aber eine etwas erhöhte G3-GI-Toxizität nach 2 und 5 Jahren (2.4% vs. 8.3% und 2.4% vs.13.5%; p=0.01) zuungunsten der moderaten Hypofraktionierung (Lymphabflusswege/Prostata-Stereotaktische intensitätsmodulierte Bestrahlung mit 48/68 Gy in 25 Fraktionen) im Vergleich zu einer Normofraktionierung [696].

Niyazi et al. zeigte in der PCS-5-Studie (randomisierte Phase 3) mit 2 Jahren Nachbeobachtung bei der Toxizitätsanalyse keine signifikanten Unterschiede bei 329 Hochrisiko-Pat. mit moderater Hypofraktionierung (Lymphabflusswege/Prostata-Stereotaktische intensitätsmodulierte Bestrahlung mit 48/68 Gy in 25 Fraktionen) vs. Standardfraktionierung (76 Gy GD, 2 Gy ED). Die Nebenwirkungsraten waren insgesamt niedrig (Akut-GI-G2-Toxizität 22 vs. 37 Ereignisse zu Ungunsten der Hypofraktionierung, p=0.031; GU-G2-Spättoxizität mit 3 vs.11 Ereignissen zu Ungunsten der Normfraktionierung; p=0.035) [697].

Auch die Effektivitätsanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (90,3% vs. 89,7%), im karzinomspezifischen Überleben (97,4% vs. 97,5%) oder dem metastasenfren Überleben 87,1% vs. 87,1% (alle p>0,05) [698].

Zusammengefasst haben sowohl mit höchster Evidenz die konventionelle Fraktionierung (Einzeldosis 1.8-2.0 Gy) als auch die moderate Hypofraktionierung ihre Berechtigung bei der Behandlung des lokal begrenzten hohen Risikoprofils. Die moderate Hypofraktionierung weist zwar eine kürzere Behandlungszeit für die Patienten auf, dieser Nutzen wird jedoch wahrscheinlich von einer leicht erhöhten Toxizität begleitet. Es können daher beide Verfahren gleichermaßen empfohlen werden.

Zu Empfehlung 6.36 und Empfehlung 6.37

Das Konzept einer fokalen Eskalation der Bestrahlungsdosis auf den in der mpMRT sichtbaren intraprostatischen Tumor wurde in der randomisiert-kontrollierten Phase III FLAME-Studie mit 571 Patienten des mittleren (16%) und hohen (84%) Risikoprofils getestet [699]. Die Patienten wurden in zwei Therapiearme randomisiert: der Standard Arm erhielt eine Gesamtdosis von 77 Gy in 35 Fraktionen von 2,2 Gy (gesamte Prostata). Der experimentelle Arm erhielt dieselbe Dosis plus eine fokal-simultane

Dosiseskalation der dominanten Tumorerkrankung in der mpMRT bis zu 95 Gy. Die applizierte Bestrahlungsdosis der Risikoorgane Harnblase und Rektum u.a. war von höchster Priorität für die Bestrahlungsplanung ("Dose constraints"), sodass die mediane applizierte Dosis auf das Tumolvolumen $91.9 \text{ Gy} \pm 3.6 \text{ Gy}$ betrug. Zusätzlich erhielten 65 % der Patienten in beiden Gruppen eine Androgendeprivationstherapie mit einer Dauer von 6-36 Monaten unter der Verantwortung des jeweiligen Studienzentrums nach gültiger EAU-Leitlinie.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts, des biochemisch progressionsfreien Überlebens (HR: 0,45; 95 % CI: 0,28–0,71; $p < 0,001$). Darüber hinaus verringerte die fokale Dosiseskalation die Rate an Lokalreziden (HR: 0,33) und erhöhte die Rate des metastasenfreien Überlebens (HR: 0,58) innerhalb von 72 Monaten nach fokaler Strahlentherapie signifikant [700]. Hinsichtlich später GU- oder GI-Toxizitäten des Grades ≥ 2 wurde kein signifikanter Unterschied berichtet (Standardarm: 23 % (GU) und 12% (GI), experimenteller Arm 28 % (GU) und 13 % (GI). Bei der GU-Toxizität Grad ≥ 3 lagen diese Werte bei 5,6 % und 3,5 % ($p > 0,05$) für den experimentellen und den Standardarm. Auf Grund der beobachteten Differenz und dem Trend zu einer erhöhten Rate an späten Grad ≥ 3 Toxizitäten, ist eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich, um eine stärkere Empfehlung für eine fokale Dosiseskalation bei Patienten des hohen Risikoprofils geben zu können. Die aktuelle Empfehlung wurde daher trotz der Daten auf "kann" limitiert [701].

In einem systematischen Review mit anschließender Metaanalyse wurden 17 Studien (1290 Patienten) zur fokalen Dosiseskalation unter Verwendung eines konventionellen Fraktionierungsschemas untersucht [702]. Alle Studien berichteten von einer guten Verträglichkeit, mit geschätzten Raten von 7,5 %/7,0 % und 0,1 %/0,2 für akute/späte kumulative gastrointestinale Nebenwirkungen vom Grad ≥ 2 und Grad ≥ 3 . Die geschätzte Rate für akute/späte urogenitale Toxizitäten vom Grad ≥ 2 und Grad ≥ 3 lagen bei 29,5 %/16,0 % und 0,4 %/1,3 %. Unter alleiniger Einbeziehung von Studien ($n=5$) mit einer Nachbeobachtungszeit von über 5 Jahren lag das biochemische progressionsfreie Überleben bei 92,4 % (95 % KI 84,5–97,7 %). Die Rolle der fokalen Dosiseskalation bei der Anwendung einer moderaten oder extremen Hypofraktionierung wird derzeit in prospektiven Phase II und Phase III Studien untersucht.

Zu [Statement 6.38](#)

Der Stellenwert einer Protonentherapie bei lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom wird schon seit längerem diskutiert. Mögliche Vorteile wären eine bessere Schonung von Risikoorganen um die Prostata (insbesondere Rektum und Harnblase), eine optimierte Plan-Homogenität im Zielvolumen sowie ein geringeres Risiko für Zweitumoren nach Strahlentherapie. Im Jahr 2008 kam ein Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) auf der Grundlage einer systematischen Recherche zu dem Ergebnis, dass für die Protonentherapie noch keine ausreichenden Nutzenbelege für die Therapie beim Prostatakarzinom vorliegen [651]. Mit Beschluss vom September 2018 wurde die Aussetzung des Bewertungsverfahrens im Hinblick auf noch laufende Studien verlängert [668]. Zum aktuellen Zeitpunkt (März 2025) liegen weiterhin keine ausreichenden Daten vor, die eine generelle Änderung dieser allgemeinen Feststellung rechtfertigen würden. Inzwischen wurde eine multizentrische, randomisierte Phase III Studie mit 144 eingeschlossenen Patienten veröffentlicht (NCT01230866), die nach noch kurzer Nachbeobachtungszeit (median 5 Jahre) eine

sehr gute Freiheit von Therapieversagen nach zwei Jahren (100%) in beiden Behandlungsarmen (konventionelle vs. ultrahypofraktionierte Protonentherapie) bei insgesamt niedrigem Toxizitätsprofil (0-11%) zeigte [669]. Prospektiv erhobene Observationsstudien oder Phase I/II Studien mit meist moderat hypofraktionierter Protonentherapie (2,5 – 3,0 Gy Einzeldosis) kommen zu ähnlichen Ergebnissen [669], [670], [671], [672], [673]. In einer Propensity-Score-gematchten Kohorte mit knapp 4200 jüngeren Patienten (< 65 Jahren) und unterschiedlichsten Therapieverfahren (Protonen, IMRT, SBRT) ergab sich für die Protonen-Therapie im Vergleich zu einer IMRT-Bestrahlung ein geringeres Risiko für Nebenwirkungen im Harntrakt (33 vs. 42% nach 2 Jahren) sowie für eine erektile Dysfunktion (21 vs. 28% nach 2 Jahren), dafür aber ein höheres Risiko für Darmbeschwerden (20 vs. 15% nach 2 Jahren) [674]. Eine retrospektive Analyse der National Cancer Data Base (NCDB) mit knapp 280.000 Patienten (> 95% T1 & T2-Tumore) identifizierte nach Propensity-Score-Matching erstmalig einen Überlebensvorteil (80,2% vs. 71,3%) zugunsten einer Protonentherapie im Vergleich zu einer perkutanen Photonenbehandlung [675].

Dieser Vorteil konnte in einer aktuellen Metaanalyse mit 160 Studien nicht reproduziert werden. Dennoch zeigte in dieser Auswertung die Protonentherapie eine geringere, höhergradige GI-Akuttoxizität (2% vs. 7%) sowie ein verbessertes biochemisches Rezidiv-freies Überleben nach 5 Jahren (95% vs. 91%) im Vergleich zur klassischen Photonentherapie [676].

Im Hinblick auf die bestehende Evidenzlage mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen für das lokal begrenzte PCa des intermediären und des hohen Risikoprofils sind die finalen Ergebnisse prospektiver Studien, wie beispielsweise COMPPARE (NCT03561220) sowie PARTIQoL (NCT01617161), abzuwarten, ehe abschließende Empfehlungen verfasst werden können.

6.3.4 Brachytherapie

LDR-Brachytherapie (Low-Dose-Rate-Brachytherapie)

Bei der LDR-Brachytherapie (auch Permanent Seed Implantation genannt) werden kleine radioaktive Seeds (Jod-125 oder Palladium-103) einmalig in die Prostata eingebracht, die über Wochen bis Monate kontinuierlich Strahlung abgeben. Die LDR-Brachytherapie kann sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie eingesetzt werden (siehe auch bei den einzelnen Risikogruppen). Die empfohlenen Dosisverteilungen, die Grenzdosen für angrenzende gesunde Organe und die Empfehlungen zur Nebenwirkungsdokumentation können publizierten Leitlinien entnommen werden (s. oben) [703], [704], [705]. Maßnahmen der Qualitätssicherung sind nach dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgeschrieben [706].

HDR-Brachytherapie (High-Dose-Rate-Brachytherapie)

Bei der HDR-Brachytherapie wird im Sinne einer Afterloading-Technik über mehrere transperineal implantierte Hohlnadeln ein umschlossener Strahlenträger vorübergehend in die Prostata eingebracht.

Die Hochdosis-Brachytherapie kann in einer oder mehreren Fraktionen durchgeführt werden und wird häufig mit einer EBRT von mindestens 45 Gy mit konventioneller Fraktionierung kombiniert [707]. Sie kann auch mit einer hypofraktionierten perkutanen Bestrahlung kombiniert werden [708]. Die HDR-Brachytherapie wird hauptsächlich als Methode zur Dosisescalation eingesetzt.

Die HDR-Monotherapie mit nur einer Fraktion von 19 Gy soll nicht eingesetzt werden, da sie im Vergleich zur fraktionierten HDR-Monotherapie schlechtere biochemische Kontrollraten aufweist [\[703\]](#), [\[709\]](#).

Tabelle 17: Allgemeine Unterschiede zwischen LDR- und HDR-Brachytherapie

Prostata-Brachytherapie-Verfahren	Technische und patientenbezogene Unterschiede
Niedrige Dosisleistung (LDR)	• permanente Implantation Seeds (Strands oder Einzelseeds) • Verwendung von Jod-125 (I-125) (am häufigsten) oder Palladium-103, 103 Pd-) in Europa nicht verfügbar • I-125 145 Gy für Monotherapie, 110 Gy für Kombinationstherapie • Strahlendosis, die über Wochen und Monate abgegeben wird • akute Nebenwirkungen klingen über Monate hinweg ab • Strahlenschutz für Patienten und Mitarbeiter erforderlich • zeitlich begrenzter Strahlenschutz für Kleinkinder und Schwangere
Hohe Dosisleistung (HDR)	• vorübergehende Implantation • Iridium-192 (Ir-192) oder Cobalt 60 (Co60), das durch implantierte Nadeln temporär eingeführt wird • abgegebene Strahlendosis in Minuten • Monotherapie 2x13,5 Gy oder 3 x11,5 Gy siehe [703], [704] • Kombinationstherapie 1x15 Gy, 2x 9 Gy [703], [704] • akute Nebenwirkungen klingen über Wochen ab

Patientenauswahl

Um urogenitale (UG)-Toxizitäten zu vermeiden, sollten die Patienten auf ihre Eignung hin untersucht werden. Entsprechend der Empfehlungen der American Brachytherapy Society (ABS) und Groupe Européen de Curietherapie und European Society for Radiotherapy (GEC-Estro) sind Patienten mit einem IPSS-Score kleiner 15 ml/s und einem Restharn <100 ml geeignet [\[704\]](#), [\[710\]](#), [\[711\]](#), [\[703\]](#). Prostatae mit größerem Volumen sind technisch schwieriger zu implantieren und bergen das Risiko einer unzureichenden Dosisabdeckung und einer erhöhten UG-Toxizität wenn präinterventionell bereits irritative oder obstruktive Beschwerden vorliegen.

Patienten, bei denen zuvor eine TURP mit geringem Defekt der zentralen Zone durchgeführt wurde, können eine Brachytherapie erhalten, ohne dass sich das Risiko einer UG-Toxizität erhöht. Ein Gewebesaum von mindestens 1 cm Prostatagewebe um den post-TURP Defekt und an den posterolateralen Seiten der Prostata wird empfohlen. Zwischen TURP und Brachytherapie sollte ein Intervall von mindestens 3 Monaten liegen [\[712\]](#), [\[713\]](#).

Durchführung der Implantation

Die Implantation der Seeds bzw. der temporären Strahlenträger erfolgt überwiegend in Regionalanästhesie (bevorzugt Spinalanästhesie) oder Vollnarkose während eines kurzen stationären Aufenthaltes oder ambulant. Die Operation wird in

Steinschnittlage durchgeführt und die Implantation der Hohlnadeln (HDR) oder Seeds erfolgt transperineal in der Regel unter Template-basierter TRUS und/oder seltener unter Bildwandlerkontrolle. Zur besseren Sicht und damit zur Schonung der Harnröhre wird zu Beginn ein Blasenkatheter eingelegt. Dieser kann am/nach Ende des Eingriffs entfernt werden.

Im Rahmen der LDR-Brachytherapie ist nach 4-6 Wochen eine CT-Untersuchung zur Qualitätskontrolle und Postimplantationsdosimetrie empfohlen. Die empfohlenen Dosisverordnungen und Einschränkungen für Risikoorgane basieren auf den Richtlinien der Arbeitsgruppen der ABS und GEC-ESTRO [703], [704].

Toxizität/Nebenwirkungen

Beide Methoden haben spezifische Toxizitätsprofile, die von individuellen Faktoren des Patienten, der Dosis und der Technik abhängen. Die Nebenwirkungen lassen sich in akute und späte Toxizität unterteilen, deren Schwere und Häufigkeit je nach Therapieform variieren.

Während die LDR-Brachytherapie in der Regel mildere und länger anhaltende akute Nebenwirkungen verursacht, treten bei der HDR-Brachytherapie intensivere akute Toxizität auf, die jedoch schneller abklingen. Spättoxizität, insbesondere der erektilen Funktion und der Harnwege, sind bei beiden Therapien möglich, wobei die Kombinationstherapien ein höheres Komplikationsrisiko aufweisen.

Drei systematische Übersichtsarbeiten zeigen, dass die urogenitale Toxizität bei der Brachytherapie erhöht sein kann, insbesondere bei der kombinierten Tele-Brachytherapie [714], [715]. Insbesondere ist das Risiko für Urethrastrikturen erhöht. In der Analyse von Awad betrug das Risiko 4,9 % für EBRT + Brachytherapie vs. 1,5 % für EBRT und 1,9 % für Brachytherapie allein [716].

In einem systematischen Review von Zhang (2020) wurde die urogenitale Inkontinenz zwischen radikaler Prostatektomie und Brachytherapie verglichen. Tendenziell zeigte sich eine geringere Belastungsinkontinenz bei verbesserter Sexualfunktion für die Brachytherapie. Eine Unterscheidung zwischen LDR- und HDR-Brachytherapie wurde in der Übersichtsarbeit nicht vorgenommen. Kritisch anzumerken ist, dass die Datenqualität der untersuchten Studien mittelmäßig war und die gastrointestinale (GI)-Toxizität nicht analysiert wurde [717].

In den randomisierten Studien finden sich hinsichtlich der therapieassoziierten Nebenwirkungen divergierende Ergebnisse im Vergleich von LDR-Brachytherapie und Prostatektomie bezüglich Harninkontinenz, erektiler Dysfunktion und irritativer Miktionsbeschwerden. Diese Ergebnisse sind jedoch schwer zu bewerten, da die genannten Studien entweder vorzeitig abgebrochen wurden oder unterschiedliche Operationsverfahren (retropubische versus roboterassistierte Prostatektomie) durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse prospektiver und retrospektiver Studien wurden in systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst und hinsichtlich urogenitaler und gastrointestinaler Nebenwirkungen sowie der Lebensqualität analysiert. Sie ergaben weniger Belastungsinkontinenz und erektile Dysfunktion nach LDR-Brachytherapie im Vergleich zur Operation und mehr irritative Miktionsprobleme, aber weniger Darmprobleme im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie [716], [718], [719], [720]. Nachteile bezüglich der Lebensqualität sind für die Brachytherapie vorübergehend und nach 5 Jahren nicht mehr nachweisbar [720]. Im Vergleich zur

intensitätsmodulierten perkutanen Strahlentherapie sind die Unterschiede der LDR-Brachytherapie bezüglich gastrointestinaler und urogenitaler Akut- und Spättoxizitäten gering [720].

Dabei ist zu beachten, dass die Häufigkeit akuter Nebenwirkungen höher ist als die der Spätfolgen, d. h. die meisten akuten Nebenwirkungen klingen ab. In der NRG-0232 Studie war die Inzidenz einer akuten Proktitis in der Brachytherapie-Gruppe im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie geringer, andere akute Toxizitäten waren jedoch gleich [721].

Daten zur urogenitalen und gastrointestinalen Spätfolgen der HDR-Brachytherapie bestätigen niedrigere Raten gastrointestinaler Toxizität im Vergleich zur alleinigen EBRT und Grad 3 Toxizität bei 10 %, aber eine höhere Inzidenz von Harnretention [708]. In einer kleinen randomisierten Phase 2 Studie [709] lag der Anteil der Patienten mit späten Grad 3+ geniturinäre (GU)-Toxizitätsraten <5 % und keinen oder sehr geringen Grad 3+ GI-Toxizitätsraten.

In der TROG 03.04 RADAR-Studie hatten Patienten, die mit EBRT + HDR-Brachytherapie Boost behandelt wurden, einen vorübergehenden, um 3 Punkte höheren IPSS-Score als Patienten, die nur mit EBRT behandelt wurden.

Die Rate an urethralen Strikuren lag bei 12 vs. 1-4 % (EBRT + HDR-Brachytherapie-Bust vs. EBRT 66-74 Gy) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren. Die rektale Toxizität war im Kombinationsarm geringer als im reinen EBRT-Arm [722].

6.3.4.1 Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms des intermediären Risikoprofils

6.39, 6.40	Verknüpfte Empfehlungen: Evidenzbasiert	neu 2025
A	6.39 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des günstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN) soll eine LDR-Brachytherapie angeboten werden.	1- [723], [724], [721]
A	6.40 Die LDR-Brachytherapie soll bei lokal begrenztem Prostatakarzinom des günstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN) als Monotherapie (ohne perkutane Strahlentherapie) durchgeführt werden.	1- [723], [724], [721]
Konsensstärke	Konsens: 6.39 Starker Konsens: 6.40	

6.41, 6.42, 6.43	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.42; Evidenzbasiert: 6.41,6.43	modifiziert 2025
B	6.41 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des ungünstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN) sollte ein LDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	1- [725] , [726]
EK	6.42 Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche signifikante Erhöhung der Spättoxizität (≥ Grad 3) aufgeklärt werden.	
A	6.43 Eine Androgendeprivationstherapie soll bei Einsatz der Brachytherapie analog zu den Empfehlungen der perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit 4-6 Monaten Dauer eingesetzt werden.	2+ [721] , [727]
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.44, 6.45, 6.46	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.45,6.46; Evidenzbasiert: 6.44	modifiziert 2025
B	6.44 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils sollte eine HDR Brachytherapie, kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT), angeboten werden.	1+, 3 [708] , [728]
EK	6.45 Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche signifikante Erhöhung der Spättoxizität (≥ Grad 3) aufgeklärt werden.	
EK	6.46 Eine Androgendeprivationstherapie (4-6-Monate) soll bei Einsatz der HDR-Brachytherapie analog zu den Empfehlungen der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen zu [Empfehlung 6.39](#) und [Empfehlung 6.40](#)**LDR-Brachytherapie bei Patienten des günstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN)**

Die Low-Dose-Brachytherapie ist eine alternative kurative Therapie zur radikalen Prostatektomie und perkutanen Strahlentherapie für Patienten mit Prostatakarzinom des günstigen intermediären Risikoprofils (NCCN).

Die Empfehlung gründet auf 3 randomisierten Studien. Neben der NRG-TOG-0232 Studie liegt eine gepoolte Auswertung aus 2 randomisierten monozentrischen Studien (44/20 und 20/0 Studie) [\[721\]](#), [\[729\]](#), [\[730\]](#).

Die randomisierte Phase 3 NRG-Oncology-TOG-Studie 0232 [\[721\]](#) verglich eine LDR-Monotherapie mit einer kombinierten LDR-Brachytherapie und zusätzlicher perkutaner Bestrahlung bei 588 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils. Dabei hatten die Patienten mit Gleason-Summe 6 einen PSA-Wert von 10-20 ng/ml (10,8 % der Patienten) und jene mit Gleason-Summe 7 einen PSA-Wert von <10 ng/ml (89,2 % der Patienten). Die Studie war als Überlegenheitsstudie für die kombinierte Therapie mit einem angenommenen Vorteil von 12 % geplant. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 12,1 Jahren wurde weder ein signifikanter Unterschied des primären Endpunktes Freiheit von Progression noch der sekundären Endpunkte biochemisches Versagen, krankheitsspezifische Mortalität, lokale Progression, Fernmetastasen, Toxizität oder Lebensqualität gefunden. Die Studie zeigte für keinen Endpunkt eine Verbesserung der Kombinationstherapie und ist somit negativ im Sinne des Studienziels. In einer post-hoc Analyse, aufgetrennt nach Patienten mit einem günstigen intermediären Profil der ISUP Gruppe 2 (n= 413) versus ISUP-Gruppe 3 (n=103) und einem PSA <10 ng/ml für beide Gruppen zeigte sich auch hier kein Unterschied in der Freiheit von einer Progression.

In den beiden monozentrischen randomisierten Studien „44/20“ und „20/0“ wurden die Kombination aus perkutaner Strahlentherapie mit 2 unterschiedlichen Dosisstufen (44 Gy und 20 Gy) mit einem LDR-Brachytherapie Boost und in der zweiten Studie (20/0) die Kombinationstherapie mit der LDR-Monotherapie untersucht. In einer gepoolten Analyse der beiden Studien (n=630) wurden die Patienten getrennt nach günstigem (n=294), ungünstigem intermediären (n=290) und hohem Risiko (n=46) ausgewertet. Patienten in der günstigen intermediären Gruppe hatten im Vergleich zu den anderen Risikogruppen ein verbessertes Outcome, unabhängig ob zusätzlich zur LDR-Brachytherapie eine perkutane Bestrahlung eingesetzt wurde oder nicht [\[729\]](#), [\[730\]](#).

Bis heute wurden vier prospektive randomisierte Studien durchgeführt, die eine radikale Prostatektomie mit einer LDR-Brachytherapie verglichen [\[731\]](#), [\[723\]](#), [\[724\]](#), [\[732\]](#). Eine weitere Studie verglich die LDR-Brachytherapie, die radikale Prostatektomie, die perkutane Bestrahlung oder eine Active-Surveillance-Strategie (PREFERE-Studie) [\[733\]](#). Drei der fünf Studien [\[731\]](#), [\[733\]](#), [\[732\]](#) konnten aufgrund mangelnder Rekrutierung nicht abgeschlossen werden und wurden vorzeitig abgebrochen. Mit zwei abgeschlossenen randomisierten Studien verfügen wir über eine Level 1 Evidenz für vergleichbare Ergebnisse der LDR-Brachytherapie mit der retropubischen [\[723\]](#) bzw. roboterassistierten [\[724\]](#) Prostatektomie hinsichtlich der PSA-Rezidiv Freiheit. Auch die Publikationen zu den vorzeitig beendeten randomisierten Untersuchungen suggerieren im Hinblick auf die onkologische

Sicherheit eine Vergleichbarkeit der LDR-Brachytherapie in Bezug auf die biochemische Rezidiv Freiheit.

In den beiden randomisierten italienischen Single-Center-Studien zeigte sich kein Unterschied im biochemischen rezidivfreien Überleben. Unterschiede zeigten sich jedoch bei den urogenitalen Symptomen. Während in der Prostatektomie-Gruppe in den ersten 6 Monaten eine höhere Inkontinenzrate auftrat, zeigten LDR-Monotherapie-Patienten im weiteren Verlauf eine erhöhte GU-Toxizität im Vergleich zur OP [724], [723]. In der PREFERE-Studie wurden die LDR-Brachytherapie, die radikale Prostatektomie, die perkutane Bestrahlung oder eine Active-Surveillance-Strategie miteinander verglichen (PREFERE-Studie). Die Studie wurde wegen fehlender Rekrutierung vorzeitig beendet [733]. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 19 Monaten wurden 93/345 randomisierten Patienten mit einer LDR-Brachytherapie behandelt, was der größten Patientengruppe mit definitiver Therapie entsprach. Schwerwiegende Toxizität wurden prozentual nicht signifikant häufiger berichtet als bei der radikalen Prostatektomie oder der perkutanen Bestrahlung.

Die mangels Rekrutierung vorzeitig geschlossene SPIRIT-Studie verglich die radikale Prostatektomie mit der LDR-Monotherapie. Die nach 5 Jahren durchgeführte Lebensqualität-Befragung der 190 eingeschlossenen Patienten zeigte eine höhere Lebensqualität bezüglich urogenitaler und sexueller Funktion und eine höhere Zufriedenheit bei den mit LDR-Monotherapie behandelten Patienten [731]. Kürzlich wurden die Langzeitdaten dieser Studie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 bzw. 15 Jahren für beide Patientenkohorten publiziert. Ein biochemisches Rezidiv lag nach 15 Jahren für die LDR-Gruppe bei 2,4 % und für die Prostatektomie Gruppe bei 15,8 % ($p < 0,001$) vor. Im Prostatakrebs spezifischen Überleben konnte kein Unterschied festgestellt werden [734].

Eine weitere monozentrische Studie von Moran et al. randomisierte jeweils 70 Patienten, die eine LDR-Brachytherapie entweder mit 125-J oder 131-Caesium erhalten hatten. Eine ergänzende ADT war nicht erlaubt. Primärer Endpunkt war die urogenitale Lebensqualität gemessen durch den EPIC-Score. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 97 Monaten zeigten sich keine langfristigen Unterschiede bezüglich der einzelnen Lebensqualitäts-Domänen oder der biochemischen Rezidiv Freiheit [735].

Vergleichbare Ergebnisse liegen in einer Reihe großer Bevölkerungskohorten mit längerer Nachbeobachtung vor [300], [736], [737], [738], [739]. Das biochemische krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) für Patienten der ISUP-Gruppe 1 liegt nach 5 bzw. 10 Jahren zwischen 71 % und 93 % bzw. 65 % und 85 % [740], [741], [742], [743], [744]. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Dosis bzw. der Einhaltung der Dosisbeschränkungen und der biochemischen Kontrolle nachgewiesen [745]. Eine D90 (Dosis, welche 90 % des Prostatavolumens abdeckt) von >140 Gy führt zu einer signifikant höheren biochemischen Kontrollrate (PSA $<1,0$ ng/ml) nach 4 Jahren (92 vs. 68 %). Langzeit PSA-Analysen legen das Erreichen eines PSA-Wertes von $<0,2$ ng/ml nach 4 Jahren für das Erreichen einer langfristigen Tumorkontrolle (freedom from prostate cancer) nahe. Die Rezidiv Freiheit nach 15 Jahren lag dann bei 96,1 % [746].

In eine monozentrische prospektive Phase 2 Studie aus dem MD Anderson Cancer Center wurden 300 Patienten mit einem intermediären Risikoprofil (65 % günstiges intermediäres Risikoprofil) eingeschlossen und mit einer LDR-Monotherapie behandelt [747]. Eine kombinierte EBRT oder eine begleitende ADT waren nicht erlaubt. Die 5-

Jahres biochemische Rezidivfreiheit lag mit 97 % sehr hoch. Die Rate an Grad 3 GU/GI Toxizität lag bei jeweils 1 %.

In der japanischen prospektiven Registerstudie (J-POPS) werden Patienten mit LDR-Brachytherapie, sowohl als Boost (23 %) als auch als Monotherapie (77 %), eingeschlossen. In einer ersten Auswertung wurden die Ansprechraten von 2.316 Patienten ausgewertet. Der primäre Endpunkt war das biochemische rezidivfreie Überleben (bRFS). 1.114 Patienten (48 %) wiesen ein intermediäres Risiko auf (28 % ISUP Gruppe 2 und 16 % Gruppe 3). In der multivariaten Regressionsanalyse war das bRFS nur für die ISUP Gruppen >3 signifikant schlechter mit einer Hazard-Ratio von 1,85 [748].

Verschiedene systematische Übersichten analysierten onkologische Ergebnisse und Nebenwirkungen [749], [750], [751], [752]. Der G-BA stellte keinen eindeutigen Unterschied hinsichtlich des PSA-basierten krankheitsfreien Überlebens nach Behandlung mit LDR-Brachytherapie im Vergleich zur Behandlung mit Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie [39] fest. Alle Publikationen zeigen hinsichtlich der biochemischen Rezidivfreiheit eine Vergleichbarkeit der LDR-Monotherapie mit der radikalen Prostatektomie. Die langfristige urogenitale Toxizität kann bei der LDR-Monotherapie erhöht sein. Eine adäquate Patientenselektion und die Erfahrung des Zentrums haben einen Einfluss auf die langfristige Lebensqualität.

Zusammenfassend ergibt sich aus Sicht der Autoren der Nachweis einer Äquivalenz der onkologischen Ergebnisse der LDR-Monotherapie im Vergleich zur externen Bestrahlung (+/- LDR-Brachytherapie) und der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des günstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN).

HDR-Brachy-Monotherapie

Für die isolierte Subgruppe der Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des günstigen intermediären Risikoprofils existieren keine Studien einer HDR-Brachy-Monotherapie. In einer randomisierten Phase 2 Studie wurden Patienten mit niedrigem und intermediärem Risikoprofil entweder mit einer fraktionierten (2x13,5 Gy) oder einer Einzeit (1x19 Gy) HDR-Brachytherapie behandelt. Der Anteil der Patienten mit einem günstigen intermediären Risiko lag bei 51 % und für das ungünstige Risikoprofil bei 30 %, 19 % der Patienten hatten ein niedriges Risikoprofil. Nach medianer Nachbeobachtung von 107 Monaten lag die 8-Jahres-PSA-Kontrollrate bei 83,2 % und 61,5 % für Patienten mit 2-Fraktionen gegenüber Patienten mit einer Fraktion (p=0,001). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich UG oder GI-Spätfolgen. Allerdings zeigte sich im Einzeit-Arm eine nach 4 und 5 Jahren persistierende Verschlechterung der urogenitalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität [753] mit späten Grad 3+ urogenitalen Toxizitäten <5 % und Grad 2+ GI-Toxizitätsraten von 1 % [753], [754].

In den Anfang der 2000er Jahre publizierten Phase-II-Studien zur HDR-Monotherapie wurden ca. 350 Patienten mit niedrigem Risikoprofil behandelt [755], [756], [757], [758], [759]. Alle Studien zeigten die technische und klinische Durchführbarkeit dieser Therapieoption sowie eine geringe akute Toxizität. In einem systematischen Review wurden 3.534 Patienten aus 14 Studien zusammengefasst. Es wurden 5-Jahres-PSA-Kontrollraten von 97,5 % bzw. 93,5 % für PCa mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko berichtet, mit späten Grad 3+ GU-Toxizitätsraten <5 % und keinen oder sehr geringen Grad 3+ GI-Toxizitätsraten [760]. Es zeigte sich, dass die Dosis

pro Fraktion und das Fraktionierungsschema einen Einfluss auf das biochemische rezidivfreie Überleben hatten.

Für eine HDR-Monotherapie mit nur einer Fraktion im Vergleich zur fraktionierten HDR-Monotherapie wird eine schlechtere biochemische Kontrollrate angegeben [\[709\]](#), [\[760\]](#), [\[753\]](#), [\[754\]](#).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine fraktionierte HDR-Monotherapie ausgewählten Patienten mit günstigem intermediärem Risikoprofil angeboten werden kann, wobei die Patienten darüber informiert werden sollten, dass nur Ergebnisse aus kleinen Serien in sehr erfahrenen Zentren vorliegen.

Effekte einer zusätzlichen Hormontherapie bei Einsatz einer Brachytherapie

In einem systematischen Review mit 52 analysierten Studien mit insgesamt 43.303 Patienten zeigte sich kein Benefit für eine zusätzliche ADT bei Patienten des niedrigen Risikoprofils sowie des günstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN). Die zusätzliche neoadjuvante oder adjuvante ADT zur LDR-Monotherapie brachte keinen Vorteil bezüglich des biochemischen progressionsfreien Überlebens [\[761\]](#). Dahingegen bringt die zusätzliche ADT für einige Patienten des intermediären und hohen Risikoprofils einen Vorteil von 12-20 %.

Die Autoren kommen zum Schluss, dass aufgrund der fehlenden Unterscheidung von günstigem und ungünstigem intermediären Risikoprofil in den meisten Untersuchungen eine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine ADT nicht möglich ist. Da ein Benefit einer Kurzzeit-ADT nicht ausgeschlossen werden kann, wird die Evaluation einer Kurzzeit-ADT empfohlen. Bezüglich der Dauer der ADT soll sich analog den Empfehlungen der perkutanen Strahlentherapie für diese Risikogruppe orientiert werden. Dabei sollten die individuellen Risikofaktoren von Patienten (Alter, kardiale Vorerkrankungen, etc.) bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Zu [Empfehlung 6.41](#) bis [Empfehlung 6.43](#)

LDR-Brachytherapie bei Patienten des ungünstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN)

Sowohl die LDR als auch die HDR-Brachytherapie sind in Kombination mit externer Strahlentherapie und einer ADT eine etablierte Behandlungsoption für Patienten mit einem ungünstigen intermediären Risikoprofil.

Beide Brachytherapieformen sollen nicht als Monotherapie für das ungünstige intermediäre Risikoprofil eingesetzt werden.

ABS und GEC-ESTRO empfehlen, dass die LDR-Brachytherapie als Boost in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie bei Patienten des ungünstigen intermediären Risikos eingesetzt werden kann [\[703\]](#), [\[752\]](#). Diese Empfehlungen werden durch die Ergebnisse der Studie ASCENDE-RT unterstützt [\[725\]](#), [\[726\]](#).

LDR- Brachytherapie

Die prospektiv randomisierte ASCENDE-RT-Studie (n=398) verglich die perkutane Strahlentherapie (Gesamtdosis 78 Gy) mit der EBRT (Gesamtdosis 46 Gy), gefolgt von einem LDR-BT-Boost (vorgeschriebene Dosis 115 Gy) bei Patienten mit intermediärem (31 %) und hohem Risiko (69 %). In beiden Therapiearmen erhielten die Patienten eine 12-monatige ADT [\[725\]](#), [\[726\]](#), [\[762\]](#). Der LDR-Boost führte zu einer signifikanten

Verbesserung des biochemischen PFS nach 5, 7 und 10 Jahren (89 %, 86 % bzw. 85 %) im Vergleich zum perkutanen Boost (84 %, 75 % bzw. 70 %). Dies führte nicht zu einer Verbesserung der Rate von Fernmetastasen, des Prostatakarzinom-spezifischen- oder des Gesamtüberlebens.

Diese Verbesserung der biochemischen Kontrolle der Kombinationstherapie war jedoch verbunden mit einer signifikant erhöhten kumulativen Inzidenz an späten Grad 3+ GU-Toxizitäten (18 % vs. 5 %) und zwei Therapie-bedingten Todesfällen [725], [726], [762]. Die kumulative Inzidenz an Grad 3+ GI Nebenwirkungen war nach 5 Jahren nicht signifikant erhöht mit 8 % vs. 3 %.

In der NRG Oncology/RTOG 0232-Studie wurden 588 Patienten mit intermediärem Risikoprofil randomisiert. Die Patienten erhielten entweder 45 Gy perkutane Therapie plus einem LDR-Brachytherapie-Boost oder einer LDR-Brachytherapie allein. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,7 Jahren zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt, dem progressionsfreien Überleben. Allerdings wies nur ein Fünftel der Patienten ein PCa des ungünstigen intermediären Risikoprofils auf. Bezüglich der Spätnebenwirkungen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die alleinige Brachytherapie. Die Grad 2 urogenitalen und gastrointestinalen Spätfolgen betrugen 42,8 % für die Kombinationstherapie, gegenüber 25,1 % für die LDR-Monotherapie. Die Grad 3+ UG Toxizitäten betrugen 9 % vs 3 % und die Grad 3+ GI Toxizitäten lagen bei 3 % vs 1 % (Kombi- vs. Monotherapie) [721].

Zu [Empfehlung 6.44](#) bis [Empfehlung 6.46](#)

HDR-Brachytherapie bei Patienten des ungünstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN)

HDR-Brachytherapie

Es liegen 2 randomisierte Studien zur kombinierten perkutanen Bestrahlung mit einem HDR-Brachytherapie-Boost im Vergleich zur alleinigen perkutanen Strahlentherapie vor [708], [728], [763].

In der Studie von Hoskin wurden 216 Patienten eingeschlossen. Davon wiesen 9 (4,2 %), 91 (42,1 %) und 116 (53,7 %) ein Prostatakarzinom des niedrigen, intermediären und hohen Risikoprofils nach NCCN auf. Knapp 40 % der Patienten mit alleiniger perkutaner Strahlentherapie hatten nach 2 Jahren ein biochemisches Rezidiv. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten ergab sich ein signifikanter Vorteil für die HDR-Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie hinsichtlich der biochemischen Progressionsfreiheit. In einem Update im Jahr 2021 mit einer Nachbeobachtung von 12 Jahren betrug das biochemische rezidiv freie Überleben 48 % für die kombinierte Tele-Brachytherapie und war damit signifikant höher im Vergleich zu 27 % für den Behandlungsarm mit alleiniger EBRT. Im Gesamtüberleben ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die GI-Toxizität war über die Zeit stabil, während die GU-Toxizität weiter anstieg. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen [708].

In der zweiten randomisierten Studie [728] erhielten 104 Patienten mit intermediärem (41 %) oder Hochrisikoprofil (59 %) entweder eine perkutane Bestrahlung mit HDR-Brachytherapie-Boost oder eine alleinige perkutane Bestrahlung. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren konnte eine signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit für die Kombinationstherapie nachgewiesen

werden ($p=0,024$). Ein Effekt auf das Gesamtüberleben zeigte sich nicht. Urogenitale oder GI-Spätfolgen waren nicht signifikant unterschiedlich [728].

In beiden Studien war die Vergleichsgruppe mit alleiniger perkutaner Strahlentherapie nach heutigen Maßstäben unterdosiert (Gesamtdosis 66 Gy/Einzeldosis 2 Gy bei Satya et al. [728] bzw. Gesamtdosis 55 Gy/Einzeldosis 2,75 Gy bei Hoskin et al. [708]).

In prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien/Fallserien erhöhte die Dosisescalation der perkutanen Bestrahlung mit einem HDR-Brachytherapie-Boost durch eine höhere biologische Wirksamkeit den Anteil des biochemisch rezidiv freien Überlebens auf Werte von über 85 % nach 5 Jahren ($p<0,001$). Dies galt insbesondere für Patienten mit Tumoren mit hohem Risikoprofil, welches bei einem Großteil der untersuchten Patienten vorlag. Darüber hinaus zeigte sich eine Reduktion der Lokalrezidivrate und eine Reduktion der Fernmetastasierungsrate bei Patienten mit Tumoren des Hochrisikoprofils (22 % vs. 9 % bei höherer Dosierung, $p=0,043$). [707], [759], [764], [765], [766], [767]. Die Studien basieren auf der Annahme, dass Prostatakrebszellen eine höhere Strahlenempfindlichkeit bei Einsatz hoher Einzeldosen aufweisen (Alpha/Beta-Wert zur Charakterisierung der tumorbiologischen Strahlenwirksamkeit). Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zur primären Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist schwierig, da die verwendeten Risikoklassifikationen in den einzelnen Studien unterschiedlich war und nicht denen von D'Amico entsprachen.

Deger et al. [768] verwendeten in ihrer Kohortenstudie zur kombinierten perkutanen Bestrahlung mit HDR-Brachytherapie-Boost die Risikoklassifikation von D'Amico. Die Studie ergab ein biochemisches rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 65 % bzw. 59 % bei Patienten mit Tumoren mit mittlerem bzw. hohem Risikoprofil. Diese Effekte entsprechen den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen einer kombinierten perkutanen Strahlentherapie und hormonablativen Therapie bei Patienten mit Tumoren dieser Risikoprofile. Brenner et al. konnten zeigen, dass zwei HDR-Implantationen mit höherer Einzeldosis zu günstigeren Ergebnissen führten ($p<0,05$) als drei HDR-Implantationen mit niedrigerer Einzeldosis [769].

6.3.4.2 Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms des hohen Risikoprofils

6.47, 6.48, 6.49	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.48; Evidenzbasiert: 6.47,6.49	modifiziert 2025 : 6.47, 6.49 neu 2025 : 6.48
B	6.47 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte eine HDR Brachytherapie, kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT), angeboten werden.	1+ [708] , [728]
EK	6.48 Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche Erhöhung der Spättoxizität ($\geq$ Grad 3) aufgeklärt werden.	
B	6.49 Eine Androgendeprivationstherapie sollte bei Einsatz der HDR-Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit 24-36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	2+ [708] , [728] , [761] , [645]
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.50, 6.51, 6.52	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.51; Evidenzbasiert: 6.50,6.52	modifiziert 2025
O	6.50 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils kann ein LDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	1- [725] , [726]
EK	6.51 Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche Erhöhung der Spättoxizität ($\geq$ Grad 3) aufgeklärt werden.	
B	6.52 Eine Androgendeprivationstherapie sollte bei Einsatz der LDR-Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit 24-36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	2+ [721] , [727] , [722] , [725] , [726]
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.53	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen keine LDR oder HDR-Brachytherapie als Monotherapie erhalten.	
Evidenzlevel 2+	[300] , [678] , [736] , [737] , [738] , [739] , [770]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.47](#) bis [Empfehlung 6.49](#), [Empfehlung 6.50](#) bis [Empfehlung 6.52](#) und [Empfehlung 6.53](#)

LDR- bzw. HDR-Brachytherapie bei Patienten des hohen Risikoprofils (nach NCCN)

Alle randomisierten Studien und die Mehrzahl der Kohortenstudien, die die onkologische Wirksamkeit sowie die akuten und späten Nebenwirkungen der kombinierten Tele- Brachytherapie bei Patienten mit Hochrisikoprofil untersuchten, wurden als Kombinationstherapien durchgeführt. Im aktuellen systematischen Review von Slevin et al. (2024) wurden die meisten Studiendaten zum HDR- und LDR- Brachytherapie-Boost im Vergleich zur alleinigen EBRT zusammengefasst. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein Brachytherapie-Boost zu verbesserten biochemischen rezidiv freien Kontrollraten führt, aber mit einer höheren urogenitalen Toxizität assoziiert ist [\[771\]](#).

LDR-Brachytherapie

In die prospektive Studie ASCENDE-RT wurden Patienten mit intermediärem (31 %) und hohem (69 %) Risikoprofil eingeschlossen. Nach 8 Monaten neoadjuvanter ADT (Gesamtdauer 12 Monate) erhielten alle Patienten eine perkutane Bestrahlung der Prostata und der loko regionären Lymphabflusswege mit einer Einzeldosis von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 46 Gy. Anschließend wurden die Patienten 1: 1 randomisiert für eine Fortsetzung der perkutanen Therapie bis zu einer Gesamtdosis von 78 Gy oder für eine LDR-Brachytherapie mit einer minimalen peripheren Dosis von 115 Gy, beginnend 2-3 Wochen nach der Beckenbestrahlung [\[725\]](#), [\[726\]](#), [\[762\]](#). Der LDR-Boost führte zu einer Verbesserung des biochemischen PFS nach 5, 7 und 10 Jahren (89 %, 86 % bzw. 85 %) im Vergleich zum perkutanen Boost (84 %, 75 % bzw. 70 %) (p<0,001). Dies führte jedoch nicht zu einer Verbesserung der Fernmetastasierung, des Prostatakarzinom-spezifischen- oder des Gesamtüberlebens.

Diese Verbesserung der biochemischen Kontrolle der Kombinationstherapie war jedoch verbunden mit einer signifikant erhöhten kumulativen Inzidenz an späten Grad 3+ GU-Toxizität (18 % vs. 5 %) und zwei therapiebedingten Todesfällen [\[725\]](#), [\[726\]](#), [\[762\]](#). Die kumulative Inzidenz an Grad 3+ GI-Nebenwirkungen war nach 5 Jahren nicht signifikant erhöht mit 8 % vs. 3 % [\[725\]](#), [\[726\]](#), [\[762\]](#).

In mehreren retrospektiven Fallserien des LDR-Brachytherapie-Boosts in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie und ADT bei Patienten mit hohem Risikoprofil zeigten sich nach einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 8,5 Jahren biochemisch rezidiv freie Überlebensraten von 30-88 % [772], [773], [774], [775], [776], [777], [778], [779].

Eine Monotherapie mit LDR oder HDR bei Patienten mit hohem Risikoprofil soll nicht durchgeführt werden. Die empfehlungsstützenden Quellen zu [Empfehlung 6.53](#) werden im Evidenztabellendokument der Version 5.0 ausführlich dargelegt [79].

HDR-Brachytherapie

Es liegen 2 randomisierte Studien zur kombinierten perkutanen Bestrahlung mit einem HDR-Brachytherapie-Boost im Vergleich zur alleinigen perkutanen Strahlentherapie vor [708], [728], [763]. In der Studie von Hoskin wurden 216 Patienten eingeschlossen. Davon wiesen 9 (4,2 %), 91 (42,1 %) und 116 (53,7 %) ein Prostatakarzinom des niedrigen, intermediären und hohen Risikoprofils nach NCCN auf. Knapp 40 % der Patienten mit alleiniger perkutaner Strahlentherapie hatten nach 2 Jahren ein biochemisches Rezidiv. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten ergab sich ein signifikanter Vorteil für die HDR-Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie hinsichtlich der biochemischen Progressionsfreiheit. In einem Update im Jahr 2021 mit einer Nachbeobachtung von 12 Jahren betrug das biochemische rezidiv freie Überleben 48 % für die kombinierte Tele-Brachytherapie und war damit signifikant höher im Vergleich zu 27 % für den Behandlungsarm mit alleiniger EBRT. Im Gesamtüberleben ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die GI-Toxizität war über die Zeit stabil, während die GU-Toxizität weiter anstieg. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen [708].

In der zweiten randomisierten Studie [728] erhielten 104 Patienten mit intermediärem (41%) oder Hochrisikoprofil (59%) entweder eine perkutane Bestrahlung mit HDR-Brachytherapie Boost oder eine alleinige perkutane Bestrahlung. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren konnte eine signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit für die Kombinationstherapie nachgewiesen werden ($p=0,024$). Ein Effekt auf das Gesamtüberleben zeigte sich nicht. Urogenitale oder GI-Spätfolgen waren nicht signifikant unterschiedlich [728].

In beiden Studien war die Vergleichsgruppe mit alleiniger perkutaner Strahlentherapie nach heutigen Maßstäben unterdosiert (Gesamtdosis 66 Gy/Einzeldosis 2 Gy bei Satya et al. [728] bzw. Gesamtdosis 55 Gy/Einzeldosis 2,75 Gy bei Hoskin et al. [708]).

In prospektiven Kohortenstudien/Fallserien [707], [759], [765], [766], [767] erhöhte eine Dosisescalation mittels HDR-Brachytherapie durch eine höhere biologische Gesamtdosis den Anteil des biochemisch rezidiv freien Überlebens auf Werte von über 85 % nach 5 Jahren ($p<0,001$). Dies galt insbesondere für Patienten mit hohem Risikoprofil. Weiterhin zeigte sich eine Reduktion der Lokalrezidivrate und eine Reduktion der Fernmetastasierungsrate bei Patienten mit Tumoren mit hohem Risikoprofil (22 % vs. 9 % bei höherer Dosis, $p=0,043$).

Deger et al. (2005) [768] verwendeten in einer weiteren Serie zur HDR-Brachytherapie die Risikoklassifikation von D'Amico. Die Daten zeigen ein biochemisch rezidiv freies 5-Jahres-Überleben von 65 % bzw. 59 % bei Patienten mit mittlerem bzw. hohem Risikoprofil. Diese Effekte entsprechen den in der Literatur beschriebenen

Ergebnissen einer kombinierten perkutanen Strahlentherapie und hormonablativen Therapie bei Patienten mit Tumoren dieser Risikoprofile.

Eine retrospektive Analyse von 1.641 Patienten mit mittlerem und hohem Risiko zeigte ein besseres fernmetastasenfreies Überleben, wenn ein HDR-Brachytherapie-Boost mit einer EBRT von 50-54 Gy kombiniert wurde. Der Unterschied vergrößerte sich nach 10 Jahren auf 12 % [780]. Weitere nicht-randomisierten Studien und Daten aus Bevölkerungsstudien weisen darauf hin, dass die Ergebnisse von EBRT plus HDR-Brachytherapie der EBRT allein überlegen sind [781], [782].

Brenner et al. zeigten, dass zwei HDR-Implantationen mit höherer Einzeldosis zu günstigeren Ergebnissen führten ($p < 0,05$) als drei HDR-Implantationen mit niedrigerer Einzeldosis [769].

Weitere nicht-randomisierte Studiendaten und Kohortenstudien weisen ebenfalls auf eine Überlegenheit der EBRT plus HDR-Brachytherapie gegenüber der EBRT allein hin [761], [782].

Androgendeprivationstherapie (ADT)

Eine unterstützende Evidenz für den Nutzen des HDR-Brachytherapie-Boosts liefert die prospektive randomisierte RADAR-Studie TROG 03.04. Insgesamt 1.051 Patienten mit vorwiegend ungünstig intermediärem Risikoprofil (33,7 %) oder hohem Risikoprofil (64,6 %), aber auch lokal fortgeschrittene Tumoren (36,2 % T3/4 Tumoren) erhielten entweder eine 6-monatige oder einer 18-monatige ADT zusätzlich zu einer definitiven Bestrahlung. Die teilnehmenden Zentren konnten wählen zwischen einer perkutanen Strahlentherapie mit 66 Gy, 70 Gy oder 74 Gy EBRT oder einer kombinierten perkutanen Therapie 46 Gy EBRT mit einem HDR-Brachytherapie-Boost [722]. 11,9 %, 40,6 %, 24,9 % und 22,6 % der Patienten erhielten die genannten Therapien. Der primäre Endpunkt war die Progression außerhalb der Prostata. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,5 Jahren reduzierte die 18-monatige ADT signifikant die Progression außerhalb der Prostata ($p = 0,002$), die ossäre Metastasierung ($p = 0,0001$), die Lokalrezidivrate ($p = 0,03$) und das Prostatakarzinom-spezifische Überleben ($p = 0,009$). Im Vergleich zur alleinigen EBRT mit 66 und 70 Gy zeigte die kombinierte perkutane Bestrahlung plus HDR-Boost einen signifikanten Vorteil bezüglich der Knochenmetastasierung und des Gesamtüberlebens. Gegenüber der Gruppe mit 74 Gy ergab sich nur ein signifikanter Vorteil bezüglich der lokalen Progression und des Gesamtüberlebens.

Für die Patienten der Kombinationstherapie brachte die 18-monatige ADT ebenfalls eine Verbesserung über alle Endpunkte.

Die HDR-Boost-Gruppe zeigte einen Anstieg des IPSS um 3 Punkte 18 Monate nach der Behandlung, der sich bis zu 3 Jahre später wieder auflöste und eine Reduktion der rektalen Symptome im Vergleich zur EBRT [722]. Betrachtet man den Effekt der ADT, dann erscheinen die Daten der aktuellen TRIP-Studie hierzu etwas widersprüchlich. In dieser Studie wurde randomisiert verglichen, ob eine ergänzende adjuvante ADT über 24 Monate im Vergleich zu einer 6-monatigen neoadjuvanten und simultanen ADT zur kombinierte EBRT + LDR-Brachytherapie-Boost eine verbesserte biochemische Progression aufweisen kann. Die angenommene Überlegenheit der Langzeit-ADT über insgesamt 30 Monate versus 6 Monate ADT konnte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren nicht nachgewiesen werden [727].

Obwohl die Eskalation der Strahlendosis durch den Brachytherapie-Boost zu deutlich höheren biologischen Dosen führt, zeigen die TROG 03.04 RADAR RCT und die systematischen Übersichtsarbeiten, dass die ADT unabhängig von der Intensivierung der Strahlendosis zu besseren Ergebnissen führt [\[722\]](#), [\[761\]](#), [\[783\]](#).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass nach Bewertung der derzeitigen Datenlage bei Einsatz eines LDR- oder HDR-Boostes zur perkutanen Bestrahlung bei Patienten des hohen Risikoprofils der Verzicht auf eine ADT zu einem schlechteren OS führen kann. Die Dauer der ADT zusätzlich zu einem Brachytherapie-Boost sollte daher analog der Dauer bei der alleinigen EBRT erfolgen (24-36 Monate).

6.4 Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

6.4.1 Radikale Prostatektomie

6.54	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren und einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom oder einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des sehr hohen Risikoprofils nach NCCN soll eine radikale Prostatektomie als Teil einer multimodalen Therapie angeboten werden.	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.54](#)

Die in den Empfehlungen genannte Risikoklasse „sehr hohes Risikoprofil“ meint die NCCN-Risikoklasse „very high risk“ [\[289\]](#). Die Risikoklasse „sehr hohes Risikoprofil“ ist in den Empfehlungen zur radikalen Prostatektomie mit dem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (klinische Stadien T3 und T4) zusammengefasst, welches sie einschließt.

Für keinen der operativen Zugangswege (offen, konventionell laparoskopisch, roboterassistiert-laparoskopisch) bei der radikalen Prostatektomie ist eine Überlegenheit hinsichtlich der onkologischen oder funktionellen Ergebnisse bewiesen [\[784\]](#), [\[785\]](#). Für Ausführungen u.a. zu den unterschiedlichen Operationsverfahren siehe Hintergrundinformationen zu [Empfehlung 6.15](#) und [Empfehlung 6.16](#).

Für das Hochrisiko- und lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom (zwecks Adaptation an die NCCN-Risikoklassifikation wurde die Empfehlung auch auf die NCCN-Kategorie „very high risk“ ausgedehnt) sind sowohl radikale Prostatektomie als Teil einer multimodalen Strategie als auch perkutane Strahlentherapie plus Langzeithormontherapie Optionen [\[307\]](#). Unklar ist im Falle der radikalen Prostatektomie die Rolle der neuen antiandrogenen Substanzen im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte, die bei Ultrahochrisikokonstellationen in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie einer konventionellen Hormontherapie plus Strahlentherapie überlegen sind [\[786\]](#).

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollten im Rahmen einer radikalen Prostatektomie eine ausgedehnte Lymphadenektomie erhalten (siehe Empfehlung [Empfehlung 6.18](#), [Kapitel 6.3.2](#)).

6.4.2 Perkutane Strahlentherapie

Allgemeine Aspekte zur Durchführung der perkutanen Strahlentherapie siehe [Kapitel 6.3.3](#).

6.55, 6.56, 6.57, 6.58	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.58; Evidenzbasiert: 6.55,6.56,6.57	modifiziert 2025 : 6.55, 6.56, 6.57, neu 2025 : 6.58
A	6.55 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom soll eine perkutane Strahlentherapie (IMRT+IGRT) angeboten werden.	1+ [787]
A	6.56 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) eine hormonablativ Therapie erhalten.	1- [788] , [789] , [790] , [791]
A	6.57 Die hormonablativ Therapie soll mindestens 24 bis 36 Monate dauern. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen.	1+ [683]
EK	6.58 Die Entscheidung über die Dauer der hormonablativ Therapie soll individuell in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.59	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Wenn Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom des Stadiums Nx/N0 M0 mit 2 oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) eine Bestrahlung der Prostata und des pelvinen Lymphabflusses (IMRT + IGRT) erhalten, soll zusätzlich eine hormonablativ Therapie mit GnRH-Analogen (3 Jahre) und Abirateron/Prednison (2 Jahre) angeboten werden.	
Evidenzlevel 1+	[786]	
	Starker Konsens	

6.60	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (cN0 M0 – PSMA-PET-CT) (Risikofaktoren analog POP-RT-Studie) kann zusätzlich zu einer Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete kombiniert mit einer Androgendeprivationstherapie (24 Monate) angeboten werden.	
Evidenzlevel 1+, 1-	[792] , [793]	
	Konsens	

6.61	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom soll eine Protonentherapie nur innerhalb klinischer Studien angeboten werden.	
Evidenzlevel 2+	[651]	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.55](#) bis [Empfehlung 6.58](#)

Kombinierte Hormon- und Strahlentherapie bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom ist keine einheitliche Entität. Hierunter werden Patienten mit T3/T4 Tumoren und solche mit Lymphknotenbefall (N1) subsummiert. Die beiden Gruppen N1 und N0 werden getrennt betrachtet, obwohl bekannt ist, dass ein erheblicher Anteil der Patienten mit cT3/4 Tumor bereits eine okkulte Lymphknotenmetastasierung aufweist, insbesondere bei hohen Risikofaktoren, also PSA > 20 ng/ml und die ISUP Gruppen 4 und 5. Aktuell sind für die Patientengruppe der lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinome nur randomisierte Studien mit der Strahlentherapie als definitiver Behandlungsmethode verfügbar. Die derzeit größte Studie, in welcher die radikale Prostatektomie +/- postoperative Radiatio mit einer definitiven Radiohormon-therapie untersucht wird, ist die SPCG-15 Studie, in der bereits mehr als die Hälfte der geplanten 1200 Patienten randomisiert wurden [\[794\]](#). Die Randomisation wird voraussichtlich 2026 abgeschlossen, erste Ergebnisse sind nicht vor 2029 zu erwarten.

Mehrere methodisch belastbare Studien (Evidenzlevel 1+ oder 1++) mit überwiegend lokal fortgeschrittenem Patientenkollektiv bestätigen die Wirksamkeit einer begleitenden hormonablativen Therapie zur perkutanen RT [\[795\]](#), [\[796\]](#), [\[797\]](#), [\[798\]](#),

[799], [800], [801], [802], [796], [679], [300], [803] (siehe Übersicht in den Evidenztabelle zur Leitlinie). In mehreren Metaanalysen wurden signifikante Vorteile bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens und der Gesamtsterblichkeit ermittelt [788], [789], [790], [791]. Auch im Vergleich zu einer alleinigen hormonablativen Therapie zeigt die Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie eine größere Wirksamkeit. In der randomisierten Studie (SPCG-7/SFUO-3) zeigte sich nach zehn Jahren eine absolute Reduktion der Prostatakarzinomspezifischen Mortalität um 12 % [787]. Obwohl die Vergleichstherapie (alleinige Flutamidthherapie) aus heutiger Sicht eine Untertherapie darstellt, kann angesichts der signifikanten Effekte davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis dieser Studie auch bei heutiger Standardtherapie gültig ist.

Die Dauer der hormonablativen Therapie betrug in der EORTC-22863 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 (EORTC-22961) für die langfristige hormonablative Therapie von insgesamt drei Jahren + RT eine signifikant niedrigere Prostatakrebs-spezifische Mortalität. In dieser Studie erhielten die Patienten eine neoadjuvante und konkomitante maximale Androgen-blockade von sechs Monaten oder eine Langzeittherapie zusätzlich über 2,5 Jahre mit einem LHRH-Analogon [682]. Granfors et al. [801] untersuchten in einer Phase -3 Studie den Effekt der Orchiektomie, d. h. des dauerhaften Hormonentzugs zusätzlich zur Strahlentherapie im Vergleich zu einer alleinigen RT. 14-19 Jahre nach Studienbeginn zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Langzeit-Hormontherapie bezüglich der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität.

Eine Metaanalyse von 12 randomisierten Studien mit 10853 individuellen Patientendaten untersuchte die Rolle der prolongierten Hormontherapie. Eingeschlossen wurden vorwiegend Patienten mit nach NCCN intermediärem und hohem Risikoprofil. Die zusätzliche ADT mit einer definitiven Bestrahlung ergab für die verlängerte adjuvante ADT-Gabe einen hochsignifikanten (alle mit $p < 0,0001$) Vorteil im metastasenfreien und Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Kurzzeit ADT. Eine verlängerte neoadjuvante ADT war ohne Vorteil [645].

Eine kanadische randomisierte Studie zur Dauer der Hormontherapie verglich 18 Monate mit 36 Monaten ADT zusätzlich zu einer definitiven Strahlentherapie [683]. Nach median 9,3 Jahren ergaben sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des Prostatakarzinom-spezifischen Überlebens und des metastasenfreien Überlebens keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. Das biochemische Versagen war im 36-Monats-Arm signifikant niedriger als im 18 Monats-Arm ($p = 0.02$). Die globale Lebensqualität war nicht unterschiedlich ($p = 0.3$). Mehrere Items der EORTC QLQ30 - und PR25-Lebensqualitätsfragen waren signifikant besser im Kurzzeit-Arm, jedoch nur die beiden Items Hitzewallungen und „enjoyable sex“ erreichten klinische Signifikanz. Die Studie hat mehrere Schwächen. Die Gruppe der lokal fortgeschrittenen Karzinome ist mit einem geringen Anteil von nur 25% repräsentiert. Somit sind die Ergebnisse nur eingeschränkt auf diese Patientengruppe anwendbar. Darüber hinaus erhielten nur 53% der Patienten im 36 Monats-Arm die volle Dauer der medikamentösen Therapie. Bezüglich der „harten“ klinischen Endpunkte (Gesamtüberleben (OS), krankheitsspezifisches Überleben (DSS) und Metastasenfreies Überleben (MFS)) muss dies als kritischer Bias bewertet werden. Aus diesem Grund ist nicht auszuschließen, dass eine höhere Compliance mit der Therapie und eine längere Nachbeobachtung, die Ergebnisse zugunsten der Langzeittherapie hätten verändern können.

Die Autoren der Leitlinie kommen zu dem Schluss, dass für die Gruppe der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine Dauer der ADT von 24-36 Monaten mit der Stärke „soll“ empfohlen wird, da sich aus den unterschiedlichen Ergebnissen keine eindeutigere Zeitabgrenzung ergibt. Es besteht aber die Möglichkeit der Verringerung der Gesamtdauer der ADT auf 18 Monate bei Berücksichtigung von Lebenserwartung und Komorbidität.

Zu [Empfehlung 6.59](#)

Hintergrundinformationen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen PCa mit Hochrisikofaktoren cN0 werden gemeinsam mit dem cN1 M0 Prostatakarzinom in [Kapitel 6.5](#) (Hintergrundtext zu [Empfehlung 6.70](#)) diskutiert.

Zu [Empfehlung 6.60](#)

Behandlung des lokal fortgeschrittenen PCa (cN0 M0) und elektive Beckenbestrahlung

Es ist aus mehreren randomisierten Studien bekannt, dass Patienten in der cN0-Situation im konventionellen Staging (CT/MRT Becken und Ganzkörperskelettszintigraphie) nicht von einer zusätzlichen Beckenbestrahlung profitieren [\[804\]](#) und GETUG-01 Studie [\[792\]](#). Dieses Ergebnis wurde auch in einer Subgruppenanalyse der französischen Phase 3 GETUG-12 Studie bestätigt [\[793\]](#). In der vierarmigen RTOG-Studie wurde eine neoadjuvante oder adjuvante hormonablativ Therapie jeweils mit einer RT der pelvinen Lymphabflusswege plus Prostatabestrahlung oder einer alleinigen Prostatabestrahlung bei Patienten mit hohem Risiko für einen Lymphknotenbefall aber cN0 (>15 %, keine histologische Sicherung angegeben) verglichen. Die Studie zeigte nach einer medianen Nachbeobachtung von 8,8 Jahren inkonsistente Ergebnisse, die auf unerwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der hormonablativen Therapie und der Art der Bestrahlung zurückgeführt wurden. Die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege war nur in Kombination mit einer neoadjuvanten Hormonentzugstherapie effektiv, in dieser Sequenz konnte in einer vom Design der Studie jedoch nicht prospektiv geplanten Analyse ein Vorteil im progressionsfreien Überleben gegenüber den anderen Armen der Studie gezeigt werden [\[804\]](#). In der GETUG-01-Studie wurden 446 Patienten der Tumorkategorien cT1b bis cT3 cN0 randomisiert. 51 % der Patienten hatten ein niedriges und 49 % ein mittleres oder hohes Risiko für einen okkulten Lymphknotenbefall. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 42 Monaten zeigte sich für keine der Risikogruppen ein Vorteil durch die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege [\[792\]](#).

In der GETUG-12 Studie wurde die neoadjuvante Therapie mit Docetaxel plus Estramustin zusätzlich zu 3 Jahren einer ADT verglichen mit einer ADT für 3 Jahre. Eingeschlossen wurden Patienten der hohen Risikogruppe und Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa. Eine Lokaltherapie wurde nach 3 Monaten angeschlossen. 358 von 413 randomisierten Patienten erhielten eine definitive Radiatio, davon 208 Patienten mit Einschluss der pelvinen Lymphabflusswege und 150 Patienten mit einer perkutanen Prostatabestrahlung [\[793\]](#). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 8,8 Jahren ergab sich kein Vorteil für die elektive Beckenbestrahlung hinsichtlich des biochemisch progressionsfreien Überlebens. Alle Patienten der drei oben genannten Studien erhielten lediglich ein konventionelles Staging, d. h. eine Bildgebung des Beckens mit CT oder MRT sowie eine Skelettszintigraphie. Dies könnte ein Hauptgrund für den fehlenden Vorteil der Bestrahlung der Lymphabflusswege sein.

Bei Einsatz moderner Bildgebung (PSMA-PET-CT) zeigt sich bei Nachweis einer cNO Situation ein signifikanter Vorteil einer Radiohormontherapie unter Einschluss der pelvinen Lymphabflusswege im Vergleich zur Radiohormontherapie mit alleiniger Bestrahlung der Prostata.

In die randomisierte Phase 3 Studie POP-RT [805] wurden 224 Patienten mit einem errechneten LK- Befallsrisiko von >20% nach der Roach-Formel eingeschlossen; 54% der Patienten hatten ein Risiko von 20-40%, 46% der Patienten ein Risiko von >40%. Fünfzig Prozent der Patienten hatten einen Gleason Score von 8-10 (ISUP 4-5), 78% hatten ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom. Alle Patienten wurden mit einer modernen IMRT und IGRT bestrahlt. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 68 Monaten konnte in der Studie ein hochsignifikanter Vorteil zugunsten der Beckenbestrahlung hinsichtlich des Biochemical-Failure-Free-Survival (primärer Endpunkt) und des Disease-Free-Survival gezeigt werden, jedoch bisher ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (sekundäre Endpunkte). Das metastasenfreie Überleben war durch die zusätzliche Becken RT signifikant verbessert (95.9% v 89.2%; HR, 0.35; 95% CI, 0.15 - 0.82; P = .01). Dieser Vorteil wurde auf Kosten einer erhöhten GU-Toxizität erreicht (≥ Grad II späte GU Toxizität 20.0% v 8.9%, p = 0.02).

Zusammenfassend wird aufgrund der positiven aber relativ kleinen Phase-3-Studie mit nur 224 Patienten die elektive RT der LAW des kleinen Beckens trotz der erhöhten GU-Spät Toxizität aber mit modernster Bildgebung und Strahlen/Hormontherapie mit einem „kann“-Empfehlung versehen.

Zu [Empfehlung 6.61](#)

Nur sehr wenige Studien mit meist geringer Evidenz beschäftigen sich mit der Protonentherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Zudem bilden vielfach die lokal fortgeschrittenen Tumoren nur eine kleine Subgruppe im untersuchten Kollektiv [806], [807]. Eine kleine, prospektive Studie (NCT02874014) mit moderater Hypofraktionierung (67,5 bzw. 45,0 Gy in 25 Fraktionen) zeigte auch unter Einschluss der pelvinen Lymphabflusswege in das Zielvolumen eine geringe Rate später, höhergradiger gastrointestinaler sowie urogenitaler Nebenwirkungen (7.4% bzw. 29.2% nach 3 Jahren) [808]. Valide Daten aus prospektiven, randomisierten Studien mit Aussagen zur Effektivität sowie zum Toxizitätsprofil liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor.

6.4.3 Brachytherapie

Allgemeine Aspekte zur Durchführung der Brachytherapie siehe [Kapitel 6.3.4](#).

6.62, 6.63, 6.64	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.63,6.64; Evidenzbasiert: 6.62	modifiziert 2025 : 6.62, 6.63 neu 2025 : 6.64
0	6.62 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3a kann eine HDR-Brachytherapie kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	1+ [728] , [708]
EK	6.63 Eine Androgendeprivationstherapie sollte bei Einsatz der HDR-Brachytherapie analog zu den Empfehlungen der perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit 24 bis 36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	
EK	6.64 Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche signifikante Erhöhung der Spättoxizität (≥ Grad 3) aufgeklärt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

6.65, 6.66, 6.67	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.66,6.67; Evidenzbasiert: 6.65	neu 2025
0	6.65 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3a kann ein LDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	1- [725]
EK	6.66 Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche signifikante Erhöhung der Spättoxizität (≥ Grad 3) aufgeklärt werden.	
EK	6.67 Eine Androgendeprivationstherapie sollte bei Einsatz der LDR-Brachytherapie analog zu den Empfehlungen der perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit 24 bis 36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.62 bis Empfehlung 6.64 und Empfehlung 6.65 bis Empfehlung 6.67

LDR- bzw. HDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom

Die empfehlungsstützenden Quellen werden in der Version 5.1 dieser Leitlinie sowie im dazugehörigen Evidenztabellendokument ausführlich besprochen [78], [79]. Im Folgenden werden weitere aktuelle Studienergebnisse präsentiert.

In den drei aktuellen randomisierten Studien zur Kombinationstherapie beim intermediären und hohen Risikoprofil waren lokal fortgeschrittene Tumoren der klinischen Stadien cT3b oder cT4 nicht eingeschlossen. Daher kann hier keine Empfehlung für den Einsatz einer kombinierten Brachytherapie abgegeben werden [721], [725], [727]. In den aktuellen Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften (GEC-ESTRO und ABS) wird derzeit der Einsatz einer Brachytherapie bei einem cT4 Stadium generell nicht empfohlen.

Auch in den bereits älteren randomisierten Studien zur EBRT + HDR-Brachytherapie-Boost von Hoskin et al. und Sathya et al. wurden die Patienten im Stadium cT3 nicht weiter differenziert. Patienten im Stadium cT4 waren nicht eingeschlossen [728], [809].

Eine Publikation aus dem Jahr 2016 fasste die Ergebnisse aus zwei prospektiven Phase 2 Studien beim hohen und sehr hohen Risikoprofil nach NCCN zusammen [810]. Es wurde eine perkutane Bestrahlung mit 54 Gy auf die Prostata inklusive der pelvinen Lymphabflusswege mit einer HDR-Brachytherapie kombiniert. Eine begleitende ADT wurde über 2 Jahre appliziert. In die erste Studie wurden 183 Patienten und in die zweite Studie 56 Patienten eingeschlossen. Beide Studien unterschieden sich hinsichtlich der Fraktionierung bei der HDR-Brachytherapie (Studie 1: 4x 4,75 Gy innerhalb 48 h; Studie 2: 2x 9,5 Gy in 24 h). Der Anteil der Patienten mit einem cT3b/cT4 Tumor lag bei 10 bzw. 20 %. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 8 und 5 Jahren. Grad 3+ UG Toxizität traten bei 8 und 9 % der Patienten auf, gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 3+ traten bei 2 % und 4 % der Patienten auf. In der ASCENDE-RT Studie waren 2 Todesfälle aufgrund fataler rektaler Blutungen 3 und 4 Jahre nach Therapie aufgetreten. Ein direkter Zusammenhang mit der Strahlenbehandlung konnte nicht sicher ausgeschlossen werden.

Eine retrospektive Auswertung der US National Cancer Database aus dem Jahr 2020 untersuchte Patienten des hohen Risikos mit einer cN1 M0 Situation [811]. Es wurden 1.650 Patienten identifiziert. Eine EBRT+ADT erhielten 1.547 (93,8 %) Patienten und 103 (6,2 %) eine Kombinationstherapie aus einer perkutanen Bestrahlung mit einer ADT und einer Brachytherapie (LDR- oder HDR-Boost). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren lag das mittlere OS bei 99 vs. 109 Monaten zugunsten der Tripel-Kombinationstherapie. Nach adjustieren der Daten und einem Propensity-Score-Matching bzgl. prognostischer Faktoren war der Unterschied im OS nicht mehr signifikant. Die Auswertung zeigt aber dennoch, dass eine Dosis-eskalierte Kombinationstherapie durchaus eine sinnvolle Therapieoption bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Stadium sein kann.

Salvage-Brachytherapie nach vorangegangener Strahlentherapie

Patienten in gutem Allgemeinzustand mit primär lokalisiertem Prostatakarzinom und histologisch nachgewiesenem Lokalrezidiv nach vorheriger Strahlentherapie können

eine Salvage-Brachytherapie entweder mit HDR oder LDR erhalten. In einem internationalen Delphi-Konsens von 2023 wurden die Daten zur Salvage-Brachytherapie zusammengefasst. Die Mehrheit der Experten sprach sich für die HDR-Brachytherapie aus. Meist wird eine Behandlung der gesamten Drüse angestrebt [812].

In weiteren systematischen Übersichten wurden insgesamt 16 Arbeiten (vier prospektiv) zur HDR-Brachytherapie und 32 Studien (zwei prospektiv) zur LDR-Brachytherapie analysiert. Die Mehrzahl der Patienten (>85 %) erhielt eine Nachbestrahlung der gesamten Drüse [813]. Die adjustierte gepoolte Analyse für das 2-Jahres biochemisch rezidivfreie Überleben betrug für HDR 77 % (95% KI 70-83 %) und für LDR 81 % (95% KI 74-86 %). Das biochemisch rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug für HDR 60 % (95 % KI: 52-67 %) und für LDR 56 % (95 % KI 48-63 %). Die Brachytherapie war mit einer geringen Rate an schweren UG-Toxizitäten verbunden. 8 % für HDR (95 % KI 5,1-11 %) und 8,1 % für LDR (95 % KI 4,3-13 %). Die Rate der schweren GI-Toxizitäten beträgt 0 % für HDR (95 % KI 0-0,2 %) und 1,5 % für LDR (95 % KI 0,2-3,4 %). HDR- und LDR-Brachytherapie sind wirksame Behandlungsoptionen mit einem akzeptablen Toxizitätsprofil. In einer systematischen Analyse der lokalen Salvage-Optionen wurde die HDR-Brachytherapie aufgrund der besseren GU- und GI-Toxizität favorisiert [813].

Ein aktuelles systematisches Review einschließlich einer Metaanalyse zur Wirksamkeit und Toxizität ausschließlich der HDR-Salvage-Brachytherapie konnte 26 Studien mit 1.447 Patienten identifizieren [814].

Es zeigte sich ein medianes 5-Jahres rückfallfreies Überleben nach Salvage-Brachytherapie von 61,2 Monaten (57,6 bis 72 Monate). Es wurde ein hochsignifikanter Vorteil für Patienten gefunden, die eine Behandlung der gesamten Prostata in mehr als 2 Fraktionen erhalten hatten, gegenüber denen mit einer fokalen Behandlung in nur einer Fraktion ($p > 0,0001$). Überraschenderweise war ein jüngeres Alter (60–70 Jahre gegenüber 71–75 Jahre) ($p < 0,0001$) und ein kurzer Zeitraum seit der Primärtherapie (56–67,2 Monate gegenüber 70–120 Monate) ($p < 0,0001$) hochsignifikante Faktoren für ein besseres rezidiv freies Überleben. Grad 3+ UG und GI Spätnebenwirkungen waren mit 5 % und 0,3 % sehr gering.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die publizierten Daten vorwiegend aus kleinen Therapieserien stammen und Ergebnisse randomisierter Studien fehlen. Daher kann keine klare Empfehlung der Art der Salvage-Brachytherapie nach Prostatabestrahlung gegeben werden. Die vorhandenen Daten der Effektivität und Toxizität sind positiv. In jedem Fall sollte diese Behandlung nur in erfahrenen Zentren angeboten werden.

6.5 Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

6.68	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 1-, 3	Lokale Behandlungsoptionen für Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen sind die operative Therapie oder die Strahlentherapie. Als systemische Behandlung steht die sofortige oder die verzögerte hormonablativ Therapie zur Verfügung. Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapieverfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich.	
	[815]	
	Starker Konsens	

6.69	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Evidenzlevel 3, 2-	Der therapeutische Stellenwert der Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht in prospektiven Studien geklärt. Der therapeutische Stellenwert der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege nach radikaler Prostatektomie mit Lymphknotendisektion beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht in prospektiven Studien geklärt.	
	[816] , [817] , [818] , [819] , [820] , [821] 3: Lymphadenektomie 2-: adjuvante RT	
	Konsens	

6.70	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Wenn Patienten mit lymphknotenpositivem hormonsensitivem Prostatakarzinom (N1 M0) eine Bestrahlung der Prostata und des pelvinen Lymphabflusses (IMRT + IGRT) erhalten, soll zusätzlich eine hormonablativ Therapie mit GnRH-Analogon (3-Jahre) und Abirateron/Prednison (2 Jahre) angeboten werden.	
Evidenzlevel 1+	[786]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 6.68](#)

Zur Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms wurde zuletzt mit der Aktualisierung 2018 eine systematische Literaturrecherche und Evidenzbewertung vorgenommen. Aufgrund einer aktuellen Studie wurde mit Version 8 dieser Leitlinie eine Empfehlung zur erweiterten hormonablativen Therapie mit Abirateron im Fall einer lokalen Strahlenbehandlung von Prostata und Lymphabflusswegen ergänzt (siehe [Empfehlung 6.70](#)).

Zusammenfassung der Evidenzlage - Stand 2018

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

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

Ab 2000 wurden folgende RCTs zum Thema identifiziert:

- Schröder F. H. et al. 2008 [\[822\]](#): sofortige versus verzögerte alleinige endokrine Behandlung des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms. Die RCT war laut Studienprotokoll zum Nachweis einer Nichtinferiorität der verzögerten endokrinen Behandlung angelegt. Die Studie hat eine zu geringe Fallzahl bezüglich dieses Nachweises, da die Patienten nicht alle randomisiert wurden. Sie ist auch bezüglich des Nachweises eines Vorteils einer sofortigen endokrinen Behandlung zu klein. Hierfür war sie auch nicht ausgelegt.
- Lawton et al. 2001/2005 [\[823\]](#), [\[824\]](#): retrospektive Subgruppenanalyse des RTOG-85-31 RT zum Vergleich sofortiger endokriner Therapie nach Bestrahlung mit endokriner Therapie erst bei Auftreten eines Rezidivs bei (histologisch gesicherten) lymphknotenpositiven Patienten.
- Kleeberg et al. 2000 [\[825\]](#): RCT zum Vergleich sofortiger versus verzögerter endokriner Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten. Die RCT hat eine geringe Fallzahl und damit Teststärke (Power).
- Iversen et al. 2004 [\[826\]](#): retrospektive explorative gepoolte Subgruppenanalyse für 150 lymphknotenpositive Patienten aus drei Studien mit insgesamt >8.000 Patienten (57 % histologisch gesichert, 43 % Diagnose aufgrund bildgebender Verfahren): Bicalutamid versus Placebo. Nur vorläufige Ergebnisse, keine Messung von Überlebensdaten.
- Messing et al. 2006 [\[827\]](#): RCT zum Vergleich sofortiger versus verzögerter hormonablativer Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten (n=98) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,9 Jahren. Die RCT zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf progressionsfreies und krankheitsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben.

Die vorliegenden Auswertungen aus RCTs zeigen demzufolge methodische Schwächen.

Zur Wertigkeit prognostischer Faktoren bei lymphknotenpositivem Karzinom wurde eine populationsbezogene Studie identifiziert [\[828\]](#). 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:

- operative Therapie allein;
- operative Therapie und Androgenablation;
- operative Therapie und Radiotherapie;
- Androgenablation allein;
- Radiotherapie allein;
- Radiotherapie und Androgenablation;
- Radiotherapie, Androgenablation und Abirateron (vgl. Empfehlung [Empfehlung 6.70](#));
- Additive Chemotherapie;
- Kombinierte Therapieformen.

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

Für die Option einer additiven Chemotherapie liegen lediglich eine Phase-II-Studie und zwei Phase-III-RCTs mit kleinen Fallzahlen und marginalen Effekten vor, sodass diese Therapieoption als experimentell bezeichnet werden muss [\[829\]](#), [\[830\]](#).

Es scheint bei der Wahl des primären Vorgehens regionale oder nationale Unterschiede zu geben. So führt Aus [\[828\]](#) 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 Literaturübersicht (siehe Literaturzitate Swanson et al. 2006 [\[831\]](#)) zeigt eine Überlegenheit der Kombinationstherapie (lokal + hormonell) im Vergleich zu einer Monotherapie. Die eingeschränkte methodische Wertigkeit der Studien muss dabei berücksichtigt werden.

Zur Fragestellung einer sofortigen versus einer verzögerten endokrinen Therapie bei lymphknotenpositiven Patienten liegen RCTs [\[822\]](#), [\[823\]](#), [\[824\]](#), [\[825\]](#), [\[827\]](#) oder (retrospektive) Subgruppenanalysen aus RCTs vor, die einen Vorteil einer sofortigen endokrinen Therapie zeigen (als alleinige Therapie oder als additive Therapie), der jedoch nicht durchgehend statistisch signifikant ist. Darüber hinaus haben die Studien für die Fragestellung oft eine zu geringe Fallzahl. Aufgrund der Studienlage sind Therapieempfehlungen deshalb mit Unsicherheiten behaftet.

Aus den wenigen Studien, die nach Anzahl befallener Lymphknoten oder in Bezug auf Mikro- oder Makrometastasen differenzieren, kann eine negative Korrelation von Anzahl befallener Lymphknoten und Prognose im Hinblick auf krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben abgeleitet werden [\[829\]](#), [\[830\]](#), [\[832\]](#), [\[833\]](#), [\[834\]](#).

Briganti et al. 2009 [\[833\]](#) konnten in einer konsekutiven Serie (n=703) mit einer medianen Überlebenszeit von 9,5 Jahren nachweisen, dass das tumorspezifische Überleben bei mehr als zwei befallenen Lymphknoten signifikant schlechter war als bei weniger als zwei befallenen Lymphknoten (62 % versus 84 %, nach Adjustierung

absoluter Unterschied 4,9 %, beides $p < 0,001$). Dieser cut-off hatte sich bereits in einer Serie von 2007 ($n=507$) [834] als prognostischer Faktor für das tumorspezifische Zehn-Jahres-Überleben als signifikant gezeigt. In der Serie von Boorjian et al. waren in der multivariaten Analyse weiterhin ein Gleason-Score von 8-10, positive Schnittränder und die Ploidie des Tumors (diploid versus nichtdiploid) signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

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

Zu [Statement 6.69](#)

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

Effekt der Lymphadenektomie

Der therapeutische Effekt der Lymphadenektomie bei Lymphknotenmetastasierung wurde bisher weit überwiegend in nicht-randomisierten, retrospektiven Studien untersucht [835]. Die Ergebnisse sind laut Übersichtsarbeit nicht ausreichend, um eine allgemeine Therapieempfehlung zu geben. Daher ist keine allgemein gültige Indikationsstellung für dieses Verfahren auf dem Boden der existierenden Evidenz möglich.

Effekt der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege

Zur Begründung siehe Hintergrundtext zu Empfehlung [Empfehlung 6.76](#).

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.70](#) (und [Empfehlung 6.59](#))

Behandlung des lokal fortgeschrittenen PCa mit Hochrisikofaktoren cN0 (siehe Empfehlung [Empfehlung 6.59](#)) und des cN1 M0 Prostatakarzinoms

Das lymphknotenmetastasierte Prostatakarzinom (cN1) stellt eine Entität dar, die neben einer lokalen Therapie eine intensive Systemtherapie erfordert. Bei Einsatz einer konventionellen Ausbreitungsdiagnostik (CT/MRT und Skelettszintigraphie) weisen ca. 5-10% der untersuchten Patienten eine Lymphknoten- aber noch keine ossäre oder Organmetastasierung auf (Stadium cN1 M0). In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz der PSMA-PET-Bildgebung eine Tumorausdehnung in der N1-Region des Beckens in dieser Patientengruppe bei ca. 32 % der untersuchten Patienten vorlag, die in konventioneller Diagnostik negativ waren [836]. In einer zur gleichen Zeit veröffentlichten randomisierten Studie konnte die Ergebnisse dieser Metaanalyse bestätigen [304].

Die radioonkologische Behandlung des lokal fortgeschrittenen cN0 PCa sowie des cN1M0 PCa basiert traditionell auf einer langfristigen ADT in Kombination mit einer lokalen RT. In einer aktuellen Metanalyse von 2 randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit einer definitiven perkutanen Strahlentherapie (RT + 3 Jahre ADT) im Vergleich mit einer intensivierten kombinierten Hormontherapie (Studie 1: RT + ADT für 3 Jahre plus Abirateron/Prednison für 2 Jahre oder Studie 2: RT + ADT für 3 Jahre plus Abirateron/Prednison plus Enzalutamid für 2 Jahre) untersucht. Neununddreißig Prozent der Patienten (n = 774) wiesen in der konventionellen Bildgebung ein N1-Stadium auf. 80% bzw. 90 % der Patienten erhielten eine Strahlentherapie als Standard-of-Care. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 72/60 Monaten konnten Attard und Kollegen der STAMPEDE Gruppe [\[786\]](#) bei Patienten mit Prostatakarzinom der (sehr) hohen Risikogruppe (entweder N1 oder mindestens 2 der folgenden Faktoren: ISUP-Gruppe 4 oder 5, PSA > 40 ng/ml, cT3/cT43) zeigen, dass mit der Kombinationstherapie mit Abirateron neben dem progressionsfreien Überleben auch bezüglich der Endpunkte MFS, OS und Prostate-Cancer-Specific-Survival ein hochsignifikanter Vorteil erreicht wird.

Zusammenfassend sehen die Autoren der S3-Leitlinie im Fall einer Prostata- und Beckenbestrahlung (IMRT + IGRT) die Kombination mit einer intensivierten Hormontherapie (ADT für 3 Jahre und zusätzlich Abirateron für 2 Jahre) bei cN1-Patienten oder solchen mit den genannten Risikofaktoren als Standardbehandlung an. Trotz dieses Evidenzlevels (LoE 1) ist Abirateron aktuell in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen.

6.6 Neoadjuvante Therapie / Adjuvante Therapie bei radikaler Prostatektomie

6.71	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikoprofile sollte vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante antihormonelle Therapie erfolgen.	
Evidenzlevel 1++	[307]	
	Starker Konsens	

6.72	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Als adjuvante perkutane Strahlentherapie (IMRT+IGRT) wird die Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet. (Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 7.2) (Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 7.1)	
	Starker Konsens	

6.73, 6.74, 6.75	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 6.75; Evidenzbasiert: 6.73,6.74	modifiziert 2025 : 6.73 geprüft 2025 : 6.74, 6.75
B	Die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie (IMRT+IGRT) beschränkt sich auf folgende Risikogruppen: 6.73 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pN0) mit hohem Risiko und den nachfolgenden Faktoren sollte eine adjuvante Strahlentherapie (IMRT+IGRT) unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: pT3/pT4 (unabhängig vom R-Status) + Gleason Score 8-10 (ISUP 4-5).	1- [837], [838], [839], [840], [841], [842], [843]
O	6.74 Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom (pN0) und den nachfolgenden Faktoren kann eine adjuvante Strahlentherapie (IMRT+IGRT) unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: R1 (multifokal-positiver Schnitttrand) + Gleason Score 8-10 + pT2.	1- [837], [841], [843]
EK	6.75 Bei jeder der genannten Gruppen soll bei der Aufklärung über die adjuvante Strahlentherapie die alternative Option der perkutanen Strahlentherapie (IMRT+IGRT) bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich genannt werden (siehe Kapitel 7.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs).	
Konsensstärke	Konsens: 6.73 Starker Konsens: 6.74, 6.75	

6.76	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten mit histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante Hormontherapie oder eine adjuvante Hormontherapie plus adjuvante Strahlentherapie (IMRT + IGRT von Prostataloge und Lymphabflussgebiet) angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.71](#)

Die Leitlinie der EAU 2024 empfiehlt beim lokal begrenzten Prostatakarzinom keine neoadjuvante Hormontherapie („Do not offer neoadjuvant androgen deprivation therapy before surgery.“ [\[307\]](#)). Die EAU-Leitlinie nimmt aber nicht explizit zur Rolle der neoadjuvanten Hormontherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom Stellung. Die Empfehlung lautet in diesem Kontext lediglich „Offer RP to patients with cN0 disease as part of multi-modal therapy.“ [\[307\]](#), wobei unterstrichen wird, dass „cN0“ sich auf die Resultate konventioneller Bildgebung bezieht. Im Rahmen multimodaler Konzepte bei fortgeschrittenen Tumoren ist eine neoadjuvante Hormontherapie vor radikaler Prostatektomie eine Option, die nicht komplett auszuschließen ist. Dies gilt auch für einzelne Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit sehr hohem Risiko nach NCCN-Klassifikation (beispielsweise Patienten mit sehr hohem PSA-Wert und vielen befallenen Zylindern mit ISUP-Grad 4 oder 5), deren Wahrscheinlichkeit eines tatsächlich organbegrenzten Tumors gering ist und die darum ebenfalls Kandidaten für eine multimodale Therapie sein können.

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 6.72](#) bis [Empfehlung 6.75](#)

Zusammenfassung der Evidenzlage der adjuvanten perkutanen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie (pN0)

Die recherchierte Literatur zur adjuvanten perkutanen Strahlentherapie (ART) im Stadium pN0 nach RP erbrachte für die adjuvante Strahlentherapie im Vergleich zur „wait and see-Strategie“ drei RCT zur Fragestellung des Nutzens der ART [\[837\]](#), [\[841\]](#), [\[843\]](#). Zur Frage des Vergleiches der adjuvanten Strahlentherapie mit der frühen Salvage-Strahlentherapie (SRT) liegen Ergebnisse von drei randomisierten Studien sowie eine Metaanalyse vor [\[844\]](#), [\[840\]](#), [\[842\]](#).

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

Die Voraussetzung für die Diskussion der randomisierten Studien ist die Festlegung eines definierten „Nullbereichs“ des PSA nach radikaler Prostatektomie. Dieser sogenannte „PSA-Nullbereich“ wird in der Literatur in der großen Mehrzahl der Fälle als ein PSA-Wert $<0,1$ ng/ml angesehen, in einigen Leitlinien jedoch auch als $<0,2$ ng/ml [\[845\]](#). Von diesem Erreichen des „PSA-Nullbereichs“ zu unterscheiden sind Patienten, die nach der radikalen Prostatektomie diesen Nullbereich nicht erreichen. Es handelt sich dann um einen „persistierenden“ PSA-Wert. Diese Patienten werden definitionsgemäß nicht adjuvant bestrahlt, sondern einer Salvage-Strahlentherapie zugeführt. Zu dem Zeitpunkt der Konzeption der RCT der adjuvanten Strahlentherapie im Vergleich zu einer „wait and see-Strategie“ waren diese Kriterien noch nicht hinlänglich definiert. Bei diesen drei RCT war nur in der deutschen Studie das Erreichen des Nullbereiches gefordert ($<0,1$ ng/ml) [\[843\]](#). In den beiden anderen RCT

wurde ein Cutoff $<0,2$ ng/ml angesetzt [837], [841]. In der EORTC-Studie [837] erreichten 87 % der Interventionsgruppe diesen Wert, bei der SWOG-Studie [841] lag dieser Anteil nur bei 65 %, wobei PSA-Werte in dieser Studie nur für 85 % der Patienten verfügbar waren.

In den neueren RCT, in denen die adjuvante Strahlentherapie mit der frühen SRT verglichen wurde, war als Eingangsvoraussetzung für den PSA-Nullbereich ein PSA-Wert $<0,1$ ng/ml [840], [842] oder ein Wert von $<0,2$ ng/ml [846] gefordert.

Die perkutane Strahlentherapie wurde in den frühen drei RCT mit älteren Bestrahlungstechniken durchgeführt, nur in der deutschen Studie wurde eine relativ moderne 3D-Bestrahlungstechnik eingesetzt [843]. Dementsprechend finden sich relativ hohe Raten an Spätfolgen der Therapie in der EORTC- und der SWOG-Studie [837], [841]. Die Gesamtdosis der Bestrahlung in allen 3 Studien betrug 60 Gy bei einer Einzeldosis von 2 Gy. In den neueren drei RCT war sowohl die 3D-geplante RT Standard als auch mit zunehmender Frequenz die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), da diese Studien in den Jahren 2005 und aufwärts konzipiert wurden. Hier betrug die Einzeldosis aufgrund einer frühen Absprache dieser 3 Studiengruppen (ART versus SRT) 2 Gy pro Fraktion, die Gesamtdosis 64–66 Gy jeweils in beiden Therapiearmen.

Während in den frühen RCT eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt wurde, erhielten in den neueren RCT die Patienten der GETUG AFU-17-Studie in beiden Armen (ART und SRT) eine 6-monatige ADT [842]. In der britischen Studie (RADICALS-RT) war im Rahmen einer sekundären Randomisation auch die Teilnahme der Patienten in einem randomisierten Vergleich von zusätzlich einer Kurzzeit-ADT (6 Monate) versus 24 Monate ADT möglich (RADICALS-HD) [838].

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

Den Empfehlungen liegen die drei frühen RCT zugrunde [837], [841], [843] sowie die drei neueren RCT und die Metaanalyse dieser RCT [847], [840], [842], [839] (s. o.). Bei den frühen RCT lag die mediane Nachbeobachtung bei ca. 10 Jahren, bei den neueren RCT und der Metaanalyse bei ca. 5 Jahren, abgesehen von RADICALS RT, von der nun bei einer medianen Nachbeobachtung von 7,8 Jahren 10-Jahresdaten vorliegen [848].

In den drei frühen RCT im Vergleich adjuvante RT vs. „wait and see“ konnte grundsätzlich die Wirksamkeit der perkutanen adjuvanten Strahlentherapie nachgewiesen werden. Der primäre Endpunkt zweier dieser Studien [837], [843] war die Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit, in der SWOG-Studie war der primäre Endpunkt das metastasenfreie Überleben. In allen drei Studien konnte mit einer medianen Nachbeobachtung von 10 Jahren eine signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit in der Interventionsgruppe gezeigt werden (SWOG: 53 % vs. 30 %) (EORTC 60,6 % vs. 41 %) (ARO 56 vs. 35 %). Eine vierte, finnische Studie ist nicht gut mit den anderen Studien zu vergleichen, da hier eine Vielzahl der Patienten den PSA-Nullbereich nicht erreicht hat und es zu einer Durchmischung einer adjuvanten RT mit einer SRT kam [849]. In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich lediglich in der SWOG-Studie nach 10 Jahren ein signifikanter Überlebensvorteil (74 % vs. 66 %) [841]. In Bezug auf die Nebenwirkungsrate war von den drei Studien lediglich die deutsche Studie mit heutigen Therapien vergleichbar, weil alle Patienten 3D-geplant bestrahlt wurden. Dementsprechend war bei einer Gesamtdosis von 60 Gy die Rate schwerer

Nebenwirkungen (RTOG Grad >3) bei 1-2 %, sie lag in den zwei anderen Studien signifikant höher.

Zusammenfassend haben diese drei randomisierten Studien den Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie gegenüber einer „wait and see“-Strategie bewiesen. Allerdings konnte ein Überlebensvorteil nicht eindeutig nachgewiesen werden, da die Studien hierfür entweder nicht gepowert waren oder einen anderen primären Endpunkt aufwiesen. Bereits aus diesen drei Studien wurde evident, dass die Patienten mit dem höchsten Progressionsrisiko (pT3/4+SR+Gleason 8-10) nach radikaler Prostatektomie (RP) die geeignetsten Kandidaten für eine adjuvante Therapie sein würden, da viele Patienten (nach 5 Jahren noch 50 %) aus diesen drei Studien biochemisch noch nicht progredient waren, möglicherweise also übertherapiert wurden. Die wichtige neue Fragestellung zu diesem Zeitpunkt war, ob dieser Vorteil auch bei einem direkten Vergleich der adjuvanten Strahlentherapie mit der frühen Salvage-Therapie, also bei beginnender Progression, bestehen bleiben würde. Diese Fragestellung konnte mit den drei älteren Studien nicht beantwortet werden, da bei Progression keine konkrete SRT in dem Design dieser drei Studien gefordert war. Konsequenterweise waren die neueren drei randomisierten Studien unter Einschluss der Meta-Analyse dieser Fragestellung gewidmet [850], [839], [840], [842].

In die sog. „Raves“-Studie sollten 470 Patienten randomisiert werden, die entweder einen positiven Schnittrand oder ein pT3-Stadium sowie Kombinationen davon aufwiesen [840]. Die Rekrutierung wurde jedoch 2015 nach 333 Patienten vorzeitig abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt war klar, dass der primäre Endpunkt (Äquivalenz beider Studienarme) wegen einer zu geringen Zahl von progredienten Patienten nach Radikaler Prostatektomie nicht erreicht werden würde.

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

In die zweite randomisierte Studie („GETUG-AFU-17“) [842] sollten 718 Patienten randomisiert werden, die entweder adjuvant oder verzögert Salvage-strahlentherapiert werden sollten. Auch hier konnten insgesamt weniger Patienten als

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

In die dritte randomisierte Studie („RADICALS-RT) [851] wurden zwischen 2007 und 2016 1.396 Patienten randomisiert. Die Patienten hatten zumindest einen Risikofaktor (pT3/4, Gleason Score 7-10, SR+ oder einen prä-RP-PSA >10 ng/ml). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 7,8 Jahre. Der primäre Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben. Bisher haben lediglich 39 % der Patienten (270/699), im Beobachtungsarm die SRT gestartet, 82/699 (12%) weitere Patienten haben eine nachgewiesene Progression, die SRT wurde aber noch nicht gestartet. Nach 10 Jahren betrug die FFDM („Freedom From Distant Metastasis“ – primärer Endpunkt 93% (ART) versus 90% (SRT) (HR=0.68; 95% KI 0.43-1.07, P=0.095). Auch das Gesamtüberleben zeigte keinen signifikanten Unterschied (p=0.917). Nur 17 Patienten waren an dem PCa verstorben. Zusätzlich zeigten die Patienten nach ART-Randomisation nach einem Jahr eine signifikant schlechtere Kontinenz und eine leichte Stuhlinkontinenz (p<0.001), die leichte Stuhlinkontinenz verblieb auch nach 10 Jahren noch signifikant (p=0,017) [852].

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Nebenwirkungsrate an GU-Spätfolgen durch die adjuvante Strahlentherapie erhöht wird und kein Vorteil in Bezug auf klinisch relevante Vorteile zu sehen ist. Daher sei die SRT der zukünftige Standard, eine ART sollte nicht mehr durchgeführt werden.

Eine Meta-Analyse der 3 genannten Studien [839] umfasst insgesamt 2.153 Männer davon 1.075 mit ART und 1.078 mit SRT. Von diesen hatten bisher erst 39,1 % eine SRT benötigt bzw. erhalten (421/1.078). Die mediane Nachbeobachtungszeit in den Studien reichte von 60–78 Monate. Diese erste Analyse beruhte auf lediglich 270 PSA-Progressionsereignissen. Es zeigte sich kein Hinweis auf einen Vorteil von ART gegenüber SRT; das „event-free survival“ betrug nach 5 Jahren 89 % (ART) vs. 88 % (SRT) (p>0,05). Die Schlussfolgerung der Autoren dieser Meta-Analyse, die allerdings teilweise identisch mit denen der randomisierten Studien sind, ist, dass grundsätzlich nur noch eine frühe SRT eingesetzt werden sollte.

In der Gesamtbeurteilung aller drei RCTs und der Meta-Analyse zeigen sich verschiedene Aspekte, die einer kritischen Diskussion bedürfen. Eine Zusammenfassung dieser Kritikpunkte findet sich in dem Kommentar von Frau Tilki und Herrn D’Amico [853] sowie Herrn Ghadjar et al. [854].

Kritisch anzumerken ist, dass für viele der Patienten in allen drei Studien, die in den (ca. 2005 konzipierten) Studien einer ART zugeführt wurden, heute die ART als nicht mehr indiziert angesehen wird, da keine ausreichenden adäquaten Risikofaktoren vorhanden waren und damit die Progressionsraten erheblich zu niedrig waren. Zum

Beispiel konnten Patienten in die RADICALS-RT-Studie eingebracht werden, die ein pT2-Karzinom hatten, wenn der PSA-Wert präoperativ >10 ng/ml war, unabhängig vom Schnittrand. Dementsprechend zeigt sich in der Meta-Analyse, dass mehr als 20 % der Patienten ein pT2-Karzinom hatten, jedoch nur 16 % die echten Risikofaktoren für einen Progress (Gleason Score 8-10; pT3b-Stadium – 20 %). Zusätzlich ist zu kritisieren, dass die in der adjuvanten Situation eingesetzten Strahlentherapie-Gesamtdosen von 64-66 Gy denen entsprachen, die bei der SRT eingesetzt wurden und damit höher waren als der Standard zu dieser Zeit (60 Gy). Die erhöhte Rate an > Grad 2- und 3 - Nebenwirkungen (hauptsächlich GU-Toxizität) erklärt sich auch dadurch, dass viele Patienten behandelt wurden, die nach heutigen Kriterien nicht mehr behandelt worden wären. Die Nebenwirkungsraten der SRT wurden daher hochgerechnet auf die Gesamtzahl der randomisierten Patienten, auch wenn diese gar nicht bestrahlt wurden. Vergleicht man die GU-Spättoxizität Grad 3 zwischen den nur bestrahlten ART-Patienten aus RADICALS-RT (N=697) mit den nur mit einer SRT behandelten Patienten in RADICALS HD (N=737), dann zeigen bei den mit ART bestrahlten Patienten 11% und bei denen mit einer SRT bestrahlten Patienten 16% diese Nebenwirkungen. Von einem signifikanten Unterschied der Spätfolgen zum Nachteil der mit ART bestrahlten Patienten kann also keine Rede sein. Hinzu kommt der Einsatz der ADT (bei allen Patienten in der GETUG-Studie, zusätzlich bei ca. 20 % der RADICALS-RT-Patienten, die in einer sekundären Randomisation auch zwischen einer antihormonellen Therapie von 6 oder 24 Monaten im Rahmen der RADICALS-HD Studie wählen konnten) [855]. Durch eine solche antihormonelle Therapie kann es zu einer erheblichen Verlängerung der Zeit bis zu einer biochemischen oder klinischen Progression kommen. Die Metaanalyse wurde durchgeführt, obwohl zwei der drei randomisierten Studien frühzeitig wegen mangelnder Patientenrekrutierung abgebrochen wurden und für RADICALS-RT zum Zeitpunkt der Metaanalyse nicht der primäre Endpunkt (FFDM) berichtet wurde. Diese Punkte können zu erheblichen methodischen Einschränkungen führen.

In diesem Kontext ist die Abstufung der evidenzbasierten [Empfehlung 6.73](#) bis [Empfehlung 6.75](#) dahingehend zu verstehen, dass Patienten mit hohem Risiko und speziellen Faktoren (pT3/pT4 + Gleason Score 8-10) unabhängig von der Schnittrandsituation (R0 und R1) eine adjuvante Therapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden sollte ([Empfehlung 6.61](#)), da hier die Zahl der Patienten in den drei randomisierten Studien bei deutlich unter 20 % lag. Deshalb werden auch bei einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren selbst in der Metaanalyse kaum statistisch belastbare Daten generiert werden können. Dieses Vorgehen entspricht auch den aktuellen Leitlinien der EAU [855].

Zusätzlich kann Patienten, die bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (pT2) die Risikofaktoren multifokal positiver Schnittrand + Gleason Score 8-10 + pT2 aufweisen, eine adjuvante RT unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden ([Empfehlung 6.74](#)), da die genannten Faktoren mit einem signifikant erhöhten lokalen Rezidivrisiko verbunden sind [855].

Da grundsätzlich der Wert der Salvage-Therapie belegt ist und sichere Aussagen nicht gemacht werden können, sollen deshalb nach der [Empfehlung 6.75](#) diese Patienten eine Aufklärung über die alternative Option der perkutanen Salvage-Therapie bei Progress aus dem Nullbereich erhalten.

Diese Empfehlungen tragen der Problematik Rechnung, dass bei den drei neueren randomisierten Studien und der Metaanalyse erst Nachbeobachtungszeiten von 10 und mehr Jahren mit Darstellung des metastasenfreien Überlebens und des

karzinomspezifischen Überlebens herangezogen werden müssen, was aktuell nur für die RADICALS-RT-Studie gilt. Erst dann könnten endgültige Aussagen über die adjuvante Strahlentherapie im Vergleich zur frühen SRT getroffen werden.

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.76](#)

Die EAU-Leitlinie 2024 rät von einer adjuvanten Hormontherapie nach radikaler Prostatektomie bei Patienten ohne Lymphknoten ab („Do not prescribe adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) to pN0 patients.“ [\[307\]](#)). Daneben nennt die EAU-Leitlinie bei Patienten mit maximal 2 histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen bei ausgedehnter Lymphadenektomie und einem PSA-Wert unter der Nachweisgrenze die Beobachtung ohne adjuvante Therapie als Option [\[307\]](#). Als Referenzen für die adjuvante Strahlentherapie nennt die EAU-Leitlinie verschiedene retrospektive Studien, eine randomisierte Studie wird für die adjuvante Hormontherapie bei positiven Lymphknoten bei radikaler Prostatektomie zitiert [\[827\]](#). Dabei wird aber darauf verwiesen, dass die Ergebnisse dieser Studie [\[827\]](#) nicht notwendigerweise auf Patienten mit geringerer Tumorlast anwendbar sind [\[307\]](#). Unklar ist die Bedeutung des Zeitpunktes des Therapiebeginns (frühzeitige Salvagetherapie gegenüber adjuvanter Therapie) und die Rolle neuartiger Hormontherapiesubstanzen wie Abiraterone oder Enzalutamid bei Patienten mit histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen. Die EAU-Leitlinie 2024 gibt dazu keine Empfehlungen [\[307\]](#).

6.7 Fokale Therapie

6.7.1 Einleitung

6.77	Konsensbasiertes Statement	neu 2021
EK	Bei der fokalen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms wird nur ein Teil der Prostata behandelt.	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 6.77](#)

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

Wie die Standardtherapien verfolgen auch die fokalen Therapien das Ziel einer kurativen Behandlung. Dem Konzept der Teildrüsentherapie steht die häufige Multifokalität und Heterogenität des Prostatakarzinoms entgegen. Die sachgerechte

Anwendung der fokalen Therapie setzt deshalb eine genaue Diagnostik der Karzinomherde innerhalb der Prostata voraus und die Beschränkung der Anwendung auf Fälle, in denen eine lokale Begrenzung des Karzinoms tatsächlich gegeben ist.

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

Die Datenlage zu den Ergebnissen der fokalen Therapien ist, verglichen mit der zu den Standardtherapien (perkutane Strahlentherapie, radikale Prostatektomie, LDR-Brachytherapie) vergleichsweise schlecht. Mit wenigen Ausnahme existieren keine prospektiven, randomisierten Studien, sondern überwiegend retrospektive Kohortenstudien und Fallserien mit oft kleinen Patientenzahlen. Lediglich für die vaskulär-gezielte photodynamische Therapie existieren Daten aus einer randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie (siehe [Kapitel 6.7.4](#)).

Deshalb kann die langfristige onkologische Effektivität der verschiedenen fokalen Therapien noch nicht abschließend beurteilt werden. Diese Umstände sind Bestandteil der Patientenaufklärung (siehe Empfehlung [Empfehlung 6.81](#)) und die Indikation zur Anwendung fokaler Therapien beschränkt sich auf lokalisierte Prostatakarzinome mit niedrigem Risiko, die nach geltenden Qualitätsstandards diagnostiziert wurden (siehe Empfehlung [Empfehlung 6.80](#)).

6.7.2 Statement

6.78	Konsensbasiertes Statement	neu 2021
EK	Ziel der fokalen Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ist die Eradikation aller signifikanten Tumoren.	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 6.78](#)

Bei der Anwendung einer fokalen Therapieform wird eine kurative Behandlung angestrebt. Dies bedeutet, dass die Anwendung alle signifikanten Karzinomherde erfassen und effektiv behandeln soll. Dazu muss der Karzinomanteil in der Prostata lokal begrenzt sein, um einer fokalen Therapie mit kurativer Intention überhaupt zugänglich zu sein. Dies setzt eine umfassende Diagnostik voraus sowie die Einhaltung klarer Indikationskriterien (siehe [Empfehlung 6.79](#)).

6.7.3 Einsatz Fokaler Therapien

6.79	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	Patienten mit einem unilateralen, lokal begrenzten Prostatakarzinom niedrigen Risikos kann eine fokale Therapie angeboten werden, wenn diese sowohl Standardtherapien als auch eine Active Surveillance (AS) ablehnen sowie die folgenden Voraussetzungen erfüllen: • Gleason Score 6 • PSA < 10 ng/ml • unauffälliger Tastbefund • maximal 50 % positive Stanzen nur auf einer Seite in der systematischen Biopsie • Diagnose durch mpMRT, Fusionsbiopsie und systematische Biopsie.	
	Konsens	

6.80	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	a. Patienten, die eine fokale Therapie erwägen, sollen eine mpMRT, eine mpMRT-Fusionsbiopsie und eine systematische Biopsie erhalten. b. Wenn eine MRT-Fusionsbiopsie nicht möglich ist, kann alternativ eine templatebasierte Biopsie erfolgen.	
	Konsens	

6.81	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	a. Die Aufklärung über eine fokale Therapie soll beinhalten, dass der Nachweis einer Gleichwertigkeit der Therapie mit den Standardtherapien nicht vorliegt. b. Die Aufklärung über eine fokale Therapie soll für den Falle, dass eine Salvagetherapie erforderlich wird, zusätzlich zu den unter Empfehlung a. beschriebenen, den Hinweis auf möglicherweise schlechtere funktionelle und onkologische Ergebnisse einer Salvagetherapie beinhalten.	
	Starker Konsens	

6.82	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2021
EK	In Anlehnung an die Active Surveillance Strategie soll 6 bis 12 Monate nach einer fokalen Therapie eine gezielte und eine systematische Biopsie erfolgen (behandeltes Areal gezielt und die restliche Drüse zusätzlich systematisch).	
	Konsens	

6.83	Konsensbasiertes Statement	neu 2021
EK	Es liegen keine vergleichenden Daten zwischen den verschiedenen Technologien zur fokalen Therapie vor, die eine Beurteilung der Effektivität, der Nebenwirkungen und der Sicherheitsparameter zulassen würde.	
	Starker Konsens	

6.84	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollen keine fokale Therapie – egal mit welcher Technologie – erhalten.	
Evidenzlevel 3	[856], [857]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 6.79](#) und [Empfehlung 6.80](#)

Aufgrund der fehlenden Datenlage zur Anwendung fokaler Therapien beim lokal fortgeschrittenen wie auch beim lokalisierten Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko beschränkt sich die Anwendung fokaler Therapien ausschließlich auf die in Empfehlung [Empfehlung 6.79](#) benannten Patientengruppen. Das befallene Areal soll relativ klein sein (maximal die Hälfte der Stenzen einer Prostataseite befallen). Die Diagnostik des Prostatakarzinoms hat dem modernen Standard zu entsprechen (mpMRT-Fusionsbiopsie plus systematische Biopsie), um sicherzustellen, dass tatsächlich nur ein fokales, begrenztes Prostatakarzinom vorliegt (siehe auch [Kapitel 4.2](#) und [Kapitel 4.3](#)).

Zu [Empfehlung 6.81](#)

Bei der Anwendung fokaler Therapien zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms kommt der Patientenaufklärung besondere Bedeutung zu, da die Datenlage zur Wirksamkeit der fokalen Therapien im Vergleich zu den

Standardtherapien unzureichend ist. Die Patienten sind deshalb darüber aufzuklären, dass eine onkologische Gleichwertigkeit der fokalen Therapien im Vergleich zu den Standardtherapien nicht bewiesen ist. Zweitens müssen die Patienten auch darüber aufgeklärt werden, dass gegebenenfalls erforderliche Salvagetherapien nach primärer fokaler Therapie schlechtere funktionelle und onkologische Ergebnisse haben können.

Zu [Empfehlung 6.82](#)

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

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

Zu [Statement 6.83](#)

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

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

Zu [Empfehlung 6.84](#)

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

So gilt für den Hochintensiven Fokussierter Ultraschall (HIFU), dass der Großteil der Evidenz auf Fallserien von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom basiert. Auch die vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten [\[858\]](#), [\[859\]](#) differenzieren in ihren Auswertungen nicht nach T-Kategorie; der Anteil von Patienten mit $\geq T3$ -Stadium in den zugrunde liegenden Primärstudien war jeweils gering. In den ergänzenden großen Fallserien wurden ebenfalls keine oder nur wenige Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen (3,6 % von 918 [\[860\]](#); 18,7 % von 359 [\[861\]](#)).

Nur in einer älteren Fallserie werden spezifische Ergebnisse für T3-Patienten dargestellt. In der Studie von Uchida et al. 2009 betrug die Rate von cT3-Patienten (n = 32) mit biochemisch definiertem rezidivfreien Überleben (PSA-Nadir plus 2 ng/ml) nach fünf Jahren 33 % [\[862\]](#). Insgesamt kann auf der Grundlage der identifizierten Studien zum Nutzen und den Nebenwirkungen von HIFU beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom keine belastbare Aussage getroffen werden [\[863\]](#).

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

6.7.4 Einzelne Verfahren der fokalen Therapie

6.85	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Evidenzlevel 1 -	Die fokale, vaskuläre gezielte photodynamische Therapie (VTP) unter Verwendung von Padeliporfin ist die einzige fokale Technologie, für die Ergebnisse aus einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich der fokalen Therapie beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom mit der Active Surveillance vorliegen.	
	[864]	
	Starker Konsens	

6.86	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Evidenzlevel 4	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen, hochintensiven, fokussierten Ultraschallablation (HIFU) vor.	
	Expertenmeinung	
	Konsens	

6.87	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Evidenzlevel 4	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen Kryotherapie vor.	
	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

6.88	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Evidenzlevel 4	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit der fokalen irreversiblen Elektroporation (IRE) vor, insbesondere zu den Langzeitergebnissen.	
	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

6.89	Konsensbasiertes Statement	neu 2021
EK	Es liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung der onkologischen Effektivität und Sicherheit für die fokale Laserablation, die fokale Brachytherapie, die fokale Radiofrequenzablation (RFA), die fokale stereotaktische Bestrahlung (SBRT) die fokale Mikrowellentherapie sowie die fokale transurethrale Ultraschallablation vor.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 6.85](#)

Die vaskulär-gezielte photodynamische Therapie (VTP) mit Padeliporfin (TOOKAD®) ist durch die EMA zugelassen für die Behandlung des unbehandelten, lokalisierten Niedrig-Risiko Prostatakarzinoms (T1c oder T2a, Gleason Score 6, PSA 50 % Befall oder einer PSA-Dichte $\geq 0,15$ ng/ml/mm³).

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

Grundlage der Zulassung war das Vorliegen einer randomisierten, kontrollierten Phase III Studie. Diese in Europa durchgeführte prospektive, randomisierte open-label Multicenterstudie (PCM301) verglich VTP mit der Aktiver Überwachung an insgesamt 413 Patienten mit unilateralem Niedrig-Risiko Prostatakarzinom [\[864\]](#). Der primäre Endpunkt ‚negative Biopsie nach 12 Monaten‘ lag im VTP-Arm bei 47,6 % und im AS- (Kontroll)-Arm bei 19,8 %, die Odds Ratio bei 3,67 zugunsten der VTP Therapie ($p < 0,001$) [\[864\]](#).

Die Vier-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden für 266/413 Patienten mit dem Endpunkt ‚Konversion auf Radikale Therapie‘ berichtet [\[865\]](#). Diese Konversionsrate betrug in der VTP-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit Aktiver Überwachung nach 2 Jahren 7 % versus 32 %, nach 3 Jahren 15 % versus 44 % und nach 4 Jahren 24 % versus 53 % (jeweils $p < 0,001$) [\[865\]](#).

In einer einarmigen, open-label Multizenterstudie aus Mittelamerika wurden 81 Patienten mit einem lokalisierten, kleinen Prostatakarzinom, einem PSA-Wert bis 20 ng/ml und einem Gleason Score bis 7a mit VTP behandelt [\[866\]](#). Die Rate an negativer Kontrollbiopsie nach 12 Monaten wurde mit 74 % (intention to treat) und 79 % (per protocol) angegeben [\[866\]](#).

Die berichteten Nebenwirkungen der VTP-Therapie in der kontrollierten Phase III Studie waren im Vergleich zum Aktiven Überwachungsarm-Arm: Dysurie (26 % versus 2 %), Hämaturie (28 % versus 3 %), Drangsymptomatik (11 % versus <1 %), Harnverhaltung (17 % versus <1 %), Inkontinenz (10 % versus 4 %), Harnwegsinfekte (10,7 % versus 4,3 %) erektile Dysfunktion (38 % versus 11 %) sowie Prostata- oder Perinealschmerzen (18 % versus <1 %) [\[864\]](#). Diese Nebenwirkungen waren passagerer Natur.

Zu [Statement 6.86](#)

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

Hitzebildung. Die Energiequelle ist ein piezoelektrischer Transducer, der spannungsabhängig Ultraschallwellen verschiedener Frequenz erzeugt. Bei der HIFU-Therapie werden Frequenzen von 3-4 MHz benutzt, die Energie am Fokuspunkt liegt zwischen 1300 und 2200 W/cm³. Die Absorption der Ultraschallenergie führt nach 1 Sekunde Anwendung zu einer Erhitzung auf 75-90°C mit Entstehung elliptisch-konfigurierter koagulativer Nekrosezonen von 50-300 mm² Ausdehnung. Größere Behandlungszonen werden durch die Kombination von Einzelanwendungen erzeugt.

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

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

In etlichen Studien wurde abhängig von der eingesetzten Technik vor der HIFU-Behandlung eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt [867]. Die Rationale dafür war, die Rate an Blasenausgangsstensen und postoperativen Harnretentionen zu senken [868]. Dies ist in den meisten Fällen jedoch nicht notwendig. Je nach Lage und Ausdehnung des zu behandelnden Areals und vorbestehender Obstruktion ist in Einzelfällen eine transurethrale Resektion (TUR-P) im Vorfeld notwendig.

Nutzen und Schaden der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit HIFU wurde bisher nicht ausreichend in kontrollierten Studien im Vergleich zu anderen etablierten Therapieoptionen untersucht. Zu diesem Verfahren konnten Fallserien bzw. systematische Übersichtsarbeiten von Fallserien und eine Studie zum Vergleich mit Kryotherapie identifiziert werden. Übersichtsarbeiten mit metaanalysierten Endpunkten [719], [869] sind aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume und Endpunkt-Definitionen und meist kleiner Datenbasis (Studien-Anzahl) wenig aussagekräftig.

Eine systematische Übersichtsarbeit ohne Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien und ohne Metaanalyse analysierte 13 Studien mit insgesamt 543 Patienten (8 mit Hemiablation, 3 mit Indexläsionstherapie, und zwei vergleichende Studien zwischen Ganzdrüsenablation vs. Urethra-Schonung bzw. Ganzdrüsen- vs. Teildrüsenablation) [870]. Einige Studien hatten auch Salvage Patienten inkludiert. Bei den in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlichen Ergebnisdefinitionen variierte das mediane Follow-up zwischen 6 und 125 Monaten, die eingeschlossenen Patientenzahlen zwischen 4 und 111 [870]. Das in nur zwei Studien angegeben biochemische Rezidiv-freie Überleben wurde mit 87,7 % [871] und 83,3 % nach zwei Jahren für Niedrig Risiko Karzinome und mit 53,6 % [872] für Karzinome mit intermediärem Risiko angegeben [870]. Die in dieser Übersichtsarbeit berichteten Nebenwirkungen variierten stark, am häufigsten berichtet wurden

Harnröhrenstrikturen mit 0-8 %, erektile Dysfunktion mit 0-48 % und Harninkontinenz mit 0-50 % [870].

In einer weiteren Übersichtsarbeit wurden 16 Serien mit mindestens 100 Patienten bewertet, mit einer Gesamtzahl von 5.094 Patienten [873]. 0-66 % der Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormonablation, 0-100 % vor der HIFU-Therapie eine TURP [873]. Das Follow-up variierte von 11-76 Monaten [873]. Das Krankheits-freie Überleben wurde in 11 Studien berichtet, überwiegend anhand des PSA-Wertes nach den PHOENIX Kriterien der ASTRO. Dies variierte zwischen 53 % nach 3 Jahren und 97 % nach 10 Jahren [873]. Nicht alle Nebenwirkungen wurden in allen Studien bewertet. Erektile Dysfunktion nach der Therapie wurde mit 13-90 % berichtet (11 Studien), Harninkontinenz verschiedener Ausprägung mit 4-34 % (alle Studien), Harnwegsinfektionen mit 0,8-26 %, akute Harnverhaltung mit 3,9-28 %, die Entstehung rekto-urethraler Fisteln mit 0-1,6 %, die einer Harnröhrenstriktur mit 0-30 % [873].

Die ergänzend identifizierten Primärstudien [856], [874], [875], [876], [857], [877] berichten für teils große Kohorten und verhältnismäßig lange Nachbeobachtungszeiträume (bis 10 Jahre) onkologische Endpunkte. Für den jeweils längsten Beobachtungszeitraum sind die gesamt- und Krebs-spezifischen Überlebensraten sowie die Raten an nachfolgenden Salvage-Therapien in der [Tabelle 18](#) zusammengefasst.

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

Ein systematischer Review zum Vergleich von HIFU und Standardtherapien (radikaler Prostatektomie (RP) und Strahlentherapie (RT)) mit der Evaluierung der Daten von über 4.000 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom in 21 Studien ergab für HIFU ein signifikant schlechteres 1-Jahres Krankheits-freies Überleben. Dieser Unterschied war nach 3 Jahren nicht mehr signifikant [719].

Zu [Statement 6.87](#)

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

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

Der intraprostatice Eisball ist im Ultraschall gut sichtbar und erlaubt die Kontrolle des Ausmaßes der induzierten Nekrose. Durchgeführt werden zwei Gefrier-/ Auftauzyklen. Der Eingriff wird unter Narkose durchgeführt [878]. Der PSA Nadir nach Kryotherapie wird meistens nach 3 Monaten erreicht [878].

In einer randomisierten, kontrollierten Studie zu Kryotherapie vs. Radiotherapie mit insgesamt 244 Patienten und einem medianen Follow-up von 100 Monaten betrug die biochemische Progressionsrate nach 36 Monaten nach Kryotherapie 23,9 % (PSA Nadir plus 2 ng/ml, 17,1 %) und nach perkutaner Strahlentherapie 23,7 % (PSA Nadir plus 2 ng/ml, 13,2 %) [879]. Es bestanden keine Unterschiede im Gesamt- oder Krankheitsspezifischen Überleben. Die Rate an positiven Biopsien nach 36 Monaten lag bei 28,9 % in der Radiotherapiegruppe und bei 7,7 % in der Gruppe nach Kryoablation [879].

Ein Cochrane Review zur Kryotherapie als Primärtherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms inkludierte nur Studien mit mindestens 50 Patienten und einem Follow-up von mindestens einem Jahr [880]. Die 8 ermittelten Kohortenstudien umfassten eine Gesamtzahl von 1.483 Patienten [880]. Vier der acht Studien zeigten eine positive Biopsie in 17–28 % der Patienten nach Kryotherapie bei einem mittleren PSA-Nadir von 0,55–1,75 ng/ml (Median 0,4–1,85 ng/ml) [880]. Die anderen vier Studien berichteten von einem Progressions-freien Überleben von 71–89 % und positiven Biopsien bei 1,4–13 % der Patienten [880]. Nach 5 Jahren lag das Gesamtüberleben bei 89–92 % (zwei Studien), und das krankheits-spezifische Überleben in einer Studie bei 94 % [880].

In einem Update des Cochrane Reviews von 2018 wurde nur ein Vergleich der Ganzdrüsen-Kryotherapie mit der perkutanen Strahlentherapie basierend auf zwei randomisierten Studien [881], [879] vorgenommen, mit einer Gesamtzahl von 307 randomisierten Patienten. Das mediane Follow-up lag bei 100–105 Monaten [881], [882], [879]. Diese Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass klare Aussagen zu Unterschieden in onkologischer Effektivität, Lebensqualität und dem Einfluss auf das Überleben aufgrund dieser Studien nicht möglich waren. Ein Bias der beiden evaluierten Studien war, dass die applizierte Strahlendosis nicht unbedingt den heute empfohlenen Standards entsprach.

In einer anderen Metaanalyse von kontrollierten Studien, die Kryotherapie mit Radiotherapie und Kryotherapie mit radikaler Prostatektomie verglichen sowie einarmigen Studien, die Kryotherapie-Ergebnisse berichteten, wurden 10 Publikationen aus sieben Studien mit einer Gesamtzahl von 1.252 Patienten identifiziert [883]. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kryotherapie einerseits und Strahlentherapie sowie radikaler Prostatektomie andererseits bezüglich des Gesamtüberlebens und des tumor-spezifischen Überlebens, aber ein signifikant niedrigeres biochemisch-rezidiv-freies Überleben nach Kryotherapie [883].

Zu Statement 6.88

Bei der irreversiblen Elektroporation handelt es sich um eine relativ neue ablative Technologie. Elektroporation bedeutet hierbei, dass Gewebenekrosen durch den zwischen zwei in die Prostata eingestochene Elektroden fließenden Strom hervorgerufen werden. Diese Nekrose erfolgt nicht durch Hitzeentwicklung, sondern durch Disruption von Zellmembranen. Es wird postuliert, dass eine bessere Schonung von sensiblen Strukturen (Urethra, neurovaskuläre Bündel) im Vergleich zu anderen ablativen Methoden, die auf Temperaturveränderung basieren, erreicht werden kann [884].

Der Eingriff erfolgt in Narkose mit Muskelrelaxation, die Elektroden werden template-basiert transperineal eingeführt. Typischerweise werden 2-6 Elektroden platziert, und ca. 90 Pulse von 70-100 μ sek Pulslänge und einer Energie von 1.500 V/cm appliziert.

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

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 30 Patienten mit low risk oder intermediate-risk Prostatakarzinom (PSA $\leq$ 15 ng/ml, Gleason Score $\leq$ 3 + 4, $\leq$ T2c, Tumorherd im mpMRT $\leq$ 20 mm) behandelt [885]. Das PSA sank vom medianen Ausgangswert von 8,6 ng/ml auf im Median 2,3 ng/ml nach 12 Monaten. 6 Monate post-interventionell wurden 28/30 Patienten rebiopsiert. Ein persistierender Karzinomnachweis im Behandlungsfeld war bei 5/28 Männern (17,9 %) gegeben [885]. 23 von 25 prä-interventionell potenten Männer waren nach der IRE potent. Die Kontinenzrate lag nach 12 Monaten bei 90 % [885].

In einer prospektiven Registerstudie wurden 12-Monatsdaten (medianer Follow-up 36 Monate) für 123 Patienten mit IRE gesammelt (91 % intermediate risk, 9 % low risk) [886]. Tumorpersistenz im Behandlungsareal lag nach 12 Monaten bei 2,7-9,8 % [886]. 18 Patienten bekamen eine Salvagetherapie [886]. 80/123 Patienten beantworteten Nachsorgefragebögen [886]. Dabei gaben 99 % komplette Kontinenz und 76 % keine Veränderung der erektilen Funktion an [886].

In einer systematischen Übersichtsarbeit zur publizierten Evidenz zur IRE beim lokalisierten Prostatakarzinom wurden 10 Publikationen mit insgesamt 433 Patienten identifiziert [887]. 265/433 Patienten hatten ein Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko, die Nachbeobachtung lag bei 6-36 Monaten [887]. Alle Patienten wurden im Verlauf nachbiopsiert: Die Rate an Karzinompersistenz im behandelten Areal lag dabei bei 0 %-39 % und die Rate an neu diagnostiziertem Karzinom außerhalb des Behandlungsareals bei 6,4 %-24 % [887].

Zu [Statement 6.89](#)

Neben den oben genannten Verfahren (VTP, Radiofrequenzablation (RFA), HIFU und Kryotherapie) sind weitere Verfahren fokal-ablativer Technologien beschrieben. Neben den Methodenbeschreibungen liegen für diese Verfahren keine Wirksamkeitsnachweise und keine Sicherheitsdaten vor. Daher wird keines dieser Verfahren (fokale Brachytherapie, fokale Radiofrequenzablation, fokale stereotaktische Bestrahlung, fokale Mikrowellentherapie) zur allgemeinen Patientenbehandlung empfohlen. Eine Anwendung bleibt daher nur prospektiven, kontrollierten Studien vorbehalten.

Tabelle 18: Onkologische Endpunkte der großen Kohortenstudien (n>300) zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Studie / Kohorte	n Pat.	Weitere PCa-Therapie über Follow-up Zeitraum
Crouzet et al. 2014 [856]	1.002	8 Jahre: 32 % (low risk), 47 % (intermediate risk), 62 % (high risk)
Uchida et al. 2015 [874]	918	6,5 Jahre: 27,7 %
Thüroff et al. 2013 [875]	704	10 Jahre: 2 % (low risk), 28 % (intermediate risk) 32 % (high risk)
Dickinson et al. 2016 [876]	569	
Ganzer et al. 2013 [857]	538	8 Jahre: 18 % (Subgruppen: low risk 10,9 %, intermediate risk 19,4 %, high risk 34 %)
Berge et al. 2014 [877]	359	weitere PCa-Therapie: 26,4 % (einmalige HIFU) bzw. 44,8 % (weitere HIFU-Behandlung)

6.8 Watchful Waiting

6.90	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Watchful Waiting ist eine Strategie zur Vermeidung einer Therapie bei nicht symptomatischen Patienten mit Prostatakarzinom und mutmaßlich limitierter Lebenserwartung (z. B. aufgrund hohen Lebensalters und/oder größerer Komorbidität).	
	Starker Konsens	

6.91	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Während einer Watchful Waiting-Strategie sollen keine anlassfreien krebsspezifischen Kontrolluntersuchungen wie z. B. Prostata-spezifische Antigen-Wert-Bestimmungen oder eine Bildgebung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

6.92	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Watchful Waiting sollte gewählt werden, wenn die Lebenserwartung des Betroffenen bei unter 10 Jahren liegt. Zur Abschätzung der Lebenserwartung sollte das Lebensalter, die Komorbidität, die Gebrechlichkeit und der mentale Status herangezogen werden.	
	Starker Konsens	

6.93	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Kommt es während des Watchful Waiting zu einer symptomatischen Progression, soll eine palliative Therapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 6.90](#) bis [Empfehlung 6.93](#)

Wird die Diagnose Prostatakrebs im hohen Lebensalter als Zufallsbefund oder auf Wunsch des Patienten gestellt und es zeigt sich weder eine Symptomatik, die für ein fortgeschrittenes Tumorstadium spricht, noch bestehen Anzeichen einer ausgedehnten Metastasierung, handelt es sich in den allermeisten Fällen um eine nicht lebensbedrohliche, sogenannte indolente Erkrankung [\[888\]](#), [\[889\]](#).

In einem solchen Fall soll dem Betroffenen die Belastung einer unnötigen Krebstherapie erspart werden.

Regelmäßige Verlaufsuntersuchungen wie PSA-Bestimmungen, eine anlassfreie Bildgebung oder Ähnliches sind nicht indiziert. Sie können dazu führen, die Angst des Betroffenen als Trigger einer unnötigen onkologischen Therapie zu steigern.

Eine psychoonkologische Evaluation, z. B. mit dem NCCN-Distress-Score [\[890\]](#) und ggf. eine psychoonkologische Betreuung sind in solchen Fällen wichtig.

Eine verkürzte Lebenserwartung wird in der Regel angenommen, wenn ein hohes Lebensalter besteht. Naturgemäß gibt es keine absoluten Altersgrenzen. In anderen Leitlinien wird eine Lebenserwartung von deutlich unter 10 Jahren als „kurz“ angesehen [\[891\]](#).

Eine Abschätzung ermöglichen in Deutschland die Sterbetafeln des Statistischen Bundesamtes [\[892\]](#).

Die Komorbidität ist zu berücksichtigen. Der Charlson Comorbidity Index gibt ein gutes Bild zur Abschätzung der Begleiterkrankungsschwere [\[483\]](#).

Weiterhin spielt Abschätzung der Gebrechlichkeit sowohl mittels der CISR-G-Skala als auch mittels der Clinical Frailty Scale eine Rolle [\[893\]](#).

Der mentale Status ist bei der Entscheidung für oder gegen eine aktive Therapie ebenfalls zu berücksichtigen. Eine unnötige Androgendeprivation kann beispielsweise eine bestehende Demenz erheblich verschlechtern. Zur schnellen Abschätzung, ob Anzeichen für eine Demenz vorliegen, ist der Mini-COG-Test sehr gut geeignet [\[894\]](#).

Im Laufe einer Aktiven Überwachung ist der Wechsel zu einer Watchful Waiting- (WW-) Strategie zu erwägen, wenn die o. g. Kriterien (Alter, Komorbidität usw.) eingetreten sind.

Kommt es im Verlauf einer WW-Strategie zu einer symptomatischen Progression der Erkrankung, ist eine Androgendeprivation sinnvoll. Ob es sich dabei um eine chirurgische Kastration, eine Therapie mit einem LHRH-Analogon, einem LHRH-Antagonisten oder um eine Kombination mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) handelt, ist auf Basis der Schwere der Symptome zu entscheiden. Im Übrigen sind die Therapiegrundsätze wie im [Kapitel 7.9](#) (Versorgung in der nicht-kurativen Therapiesituation) beschrieben, einzuhalten.

7 Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

7.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

7.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 4	[895] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

7.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 4	Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf >0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv.	
	[895], [896], [897], [898] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

7.3	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 4	Nach alleiniger Strahlentherapie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg von >2 ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir ein biochemisches Rezidiv.	
	[464], [899] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

7.4	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 4	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPE ist nicht erforderlich.	
	[900], [901], [902] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden.	
Evidenzlevel 4	[900], [903], [904], [905]	
	Starker Konsens	

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Für Patienten mit biochemischem Rezidiv (nach RP ab PSA $\geq$ 0,2 ng/ml oder nach RT Nadir +2 ng/ml) nach primär kurativer Therapie, (s. Empfehlung Statement 7.2 und Statement 7.3) soll primär eine PSMA-PET Hybrid-Bildgebung zur Beurteilung der Tumorausbreitung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt.	
Evidenzlevel 2+, 3	[906], [907], [908], [909], [910], [911], [912], [913]	
	Starker Konsens	

7.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach primärer kurativ intendierter Therapie und lokaler Rezidivtherapieoption soll eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv angestrebt werden. Zu diesem Zweck sollen • die PSA-Verdopplungszeit; • die Latenzzeit zur primären kurativ intendierten Therapie und • der Gleason-Score herangezogen werden.	
Evidenzlevel 4	[914] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv sollte bei einem PSA-Wert <10 ng/ml keine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 4	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.1](#)

Die Diagnose eines Rezidivs erfolgt primär durch den Nachweis eines PSA-Anstiegs, d. h. biochemisch. Ein PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie oder kurativ intendierter Radiotherapie kann entweder durch ein Lokalrezidiv oder durch Metastasen bedingt sein. Die Lokalisation des Rezidivs ist nur dann von entscheidender Bedeutung, wenn eine lokale Rezidivtherapie für den Patienten in Frage kommt. Scheidet diese wegen eines hohen Komplikationsrisikos, gravierender Begleiterkrankungen oder der Ablehnung des Patienten zu dieser Maßnahme aus, ist wegen der fehlenden Konsequenz keine Diagnostik notwendig. Im weiteren Krankheitsverlauf sollten Untersuchungen symptomorientiert erfolgen.

Zu [Statement 7.2](#)

Mehrere Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ab welchem PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie eindeutig ein Rezidiv vorliegt. Untersucht wurde, ab welchem PSA-Wert ein weiteres Ansteigen im Verlauf, das Auftreten eines Lokalrezidivs oder von 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-Rezidivs ein in mindestens zwei Messungen bestätigter ansteigender PSA-Wert von $>0,2$ ng/ml, gemessen im Abstand von mindestens zwei Wochen, herausgearbeitet. Diese Empfehlung ist identisch zur aktuellen Version der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie. Allerdings können auch zwei ansteigende Werte $<0,2$ ng/ml ein biochemisches Rezidiv bedeuten [\[896\]](#), [\[915\]](#), [\[916\]](#).

Bei der Interpretation der PSA-Befunde ist neben der biologischen, präanalytischen und analytischen Variabilität vor allem die methodenabhängige Variabilität zu berücksichtigen. Verschiedene zertifizierte Labormethoden können sich um bis zu 30 % unterscheiden. Zusätzlich werden bei Ringversuchen Abweichungen innerhalb einer Methode von ± 25 % akzeptiert [\[109\]](#). Für Verlaufsuntersuchungen ist grundsätzlich dieselbe Methode (Hersteller, Analyseplattform) zu verwenden. Nicht zertifizierte, semiquantitative und Point-of-Care-Testing-Methoden (z. B. Lateralflow-Tests) sind für Verlaufsuntersuchungen nicht geeignet.

Zu [Statement 7.3](#)

Die frühere ASTRO-Definition eines PSA-Rezidivs nach Radiotherapie - drei konsekutive Anstiege - wurde vielfach kritisiert: Weder war sie von ausreichender Prädiktion hinsichtlich weiterer klinischer Progression oder für das Gesamtüberleben, noch war sie bei Patienten unter/nach hormonablativer Therapie von verlässlicher Aussagekraft. Überdies bestand die Möglichkeit einer Verfälschung von nach Kaplan-Meier berechneten krankheitsfreien Überlebensraten durch die Rückdatierung des Zeitpunktes einer PSA-Progression [\[917\]](#). 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-Rezidivs nach primärer Radiotherapie [\[918\]](#). Die Datierung des Rezidivs wird dabei „at call“, d. h. zum dokumentierten Zeitpunkt des Überschreitens des Grenzwertes festgelegt. (Die zweite Messung ist im Abstand von ca. drei Monaten vorzunehmen). Diese Definition ist nach Tele- und Brachytherapie anwendbar und erwies sich auch als valide im Falle einer zusätzlichen (neo-)adjuvanten kurzfristigen hormonablativen Therapie und/oder kürzerer Nachbeobachtungszeiten [\[919\]](#), [\[920\]](#). Gegenüber der vorherigen Definition ist die „Phönix-Definition“ deutlich weniger empfindlich bezüglich falsch positiver Befunde, die beispielsweise durch den sogenannten „PSA-Bounce“ (= reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) hervorgerufen werden können [\[921\]](#).

Zu [Statement 7.4](#)

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Biopsie der vesico-urethralen Anastomose eine ungenaue Methode zum Nachweis eines Lokalrezidivs darstellt [\[922\]](#), [\[923\]](#). Da dies insbesondere für den niedrigen PSA-Bereich (Therapie des PSA-Rezidivs).

Zu [Empfehlung 7.5](#)

Vor lokaler Therapie sollte die Diagnose eines Lokalrezidivs mittels transrektaler oder transperinealer Stanzbiopsie gesichert werden. Das histologische Präparat sollte von einem Pathologen befundet werden, der mit den pathomorphologischen Veränderungen nach Strahlentherapie vertraut ist, um falsch positive Befunde zu vermeiden [924]. Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce-Phänomens (= reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) [925], [926], d. h. nur bei Vorliegen eines gesicherten PSA-Rezidivs (siehe Kapitel 7.1) erfolgen.

Zu Empfehlung 7.6

Die PSMA-PET Bildgebung ist aufgrund ihrer Sensitivität der Standard für die Rezidivdiagnostik [927] und die Nachbeobachtungszeit [928], [912], [913], [929], [930]. Positive PSMA-PET-Ergebnisse korrelieren mit dem PSA-Wert [931].

Gemäß der EAU-Leitlinie können Patienten mit einem biochemischen Rezidiv nach kurativ intendierter Primärtherapie in die Risikogruppen *low* vs. *high risk* unterteilt werden. Im Niedrigrisiko-Setting ist keine sofortige Therapie notwendig (siehe Salvagetherapie, insb. Strahlentherapie, Kapitel 7.2) [932], sodass auch mangels klinischer Konsequenz auf eine PET-Bildgebung verzichtet werden kann. Im Hochrisiko-Setting nach radikaler Prostatektomie wiederum ist es nicht sinnvoll, mit einer Salvagebestrahlung zu warten, bis ein PSA-Cut-off erreicht wird, ab dem die PSMA-PET/CT-Rezidive mit höherer Wahrscheinlichkeit detektieren kann. Gemäß Empfehlung 7.8 ist die Salvage-Radiotherapie möglichst frühzeitig zu beginnen. Deshalb sprechen sich die Autoren dafür aus, bei negativer PSMA-PET und gleichzeitiger Indikation zur kurativ intendierten Salvagetherapie diese unverzüglich durchzuführen und nicht abzuwarten, bis eine wiederholte PET-Bildgebung positiv wird.

Die PET-Bildgebung beeinflusst die nachfolgende Salvagetherapie. Eine der Primärstudien [908] berichtet, dass bei 63 % der Patienten der Therapieplan nach der PET-Diagnostik geändert wurde, bei 54 % ausschließlich aufgrund der PSMA-Ergebnisse. Es wurde in dieser Studie nicht analysiert, ob aus dem geänderten therapeutischen Vorgehen auch ein nachweisbarer überlebensrelevanter Nutzen für die betroffenen Patienten folgte. Zwischenzeitlich gesammelte Endpunktdaten zeigen jedoch einen positiven Trend, der die Hypothese, dass eine genauere Bildgebung prognostische Vorteile bietet, unterstützt [912], [913].

Tabelle 19: Korrelation PSA-Werte und 68Ga-PSMA PET Positivität (nach EAU 2024, eigene Übersetzung)

PSA (ng/ml)	⁶⁸ Ga-PSMA PET-Positivität
< 0,2	33 % (KI 16-51)
0,2-0,49	45 % (KI 39-52)
0,5-0,99	59 % (KI 50-68)
1,0-1,99	75 % (KI 66-84)
2,0 +	95 % (KI 92-97)

PSA (ng/ml)	⁶⁸ Ga-PSMA PET-Positivität
PSA = Prostata-Spezifisches Antigen, ⁶⁸ Ga-PSMA PET= Gallium-68 Prostataspezifisches Membran Antigen Positronen Emissions-Tomographie, KI = Konfidenzintervall Quelle: [932]	

Tabelle 20: Risikoeinteilung eines biochemischen Rezidivs (nach EAU 2024, eigene Übersetzung)

	EAU niedriges Risiko Biochemisches Rezidiv	EAU hohes Risiko Biochemisches Rezidiv
Nach radikaler Prostatektomie	PSA-Verdopplungszeit >1 Jahr UND pathologischer ISUP-Grad < 4	PSA-Verdopplungszeit ≤1 Jahr ODER pathologischer ISUP-Grad 4-5
Nach Strahlentherapie	Zeit bis zum biochemischen Rezidiv >18 Monate UND Biopsie ISUP-Grad <4	Zeit bis zum biochemischen Rezidiv ≤18 Monate ODER Biopsie ISUP-Grad 4-5

Quelle: [\[932\]](#)**Zu [Empfehlung 7.7](#)**

Wenn mittels PSMA-PET/CT kein Rezidiv lokalisiert werden kann, sind die wichtigsten Faktoren zur Differenzierung eines Lokalrezidivs von einem systemischen Rezidiv die PSA-Verdopplungszeit, der Gleason-Grad des Prostatektomiepräparates und das Zeitintervall zwischen Operation und Rezidivnachweis. Auf eine systemische Progression weist eine kurze PSA-Verdopplungszeit (z. B. 7 macht im Rezidivfall eine systemische Progression wahrscheinlich. Je kürzer das Zeitintervall zwischen PSA-Rezidiv und nachweisbarem PSA-Wert, desto wahrscheinlicher liegt eine systemische Progression vor [\[933\]](#), [\[934\]](#).

Zu [Empfehlung 7.8](#)

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

Bei Zustand nach radikaler Prostatektomie und intendierter Salvageradiotherapie wird diese ohnehin bei niedrigen PSA-Werten indiziert werden. Die vorliegenden Daten zeigen, dass eine ossäre Metastasierung bei PSA <7 ng/ml praktisch nicht vorkommt, bei PSA <10 ng/ml sehr selten ist und erst bei einem PSA-Wert von 20 ng/ml oder mehr die nuklearmedizinische Untersuchung mit hinreichender Wahrscheinlichkeit positive Befunde ergibt. Die Empfehlung eines Grenzwertes von 10 ng/ml ist deshalb ein realistischer Kompromiss, der vor allem unnötige Untersuchungen vermeiden soll [\[935\]](#).

7.2 Therapie des PSA-Rezidivs

7.2.1 Systemische Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression

7.9	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Evidenzlevel 2++	Bei Patienten mit PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit von >12 Monaten, Gleason-Score <8 (ISUP <4)) ist das abwartende Verhalten eine Option.	
	[936] , [937]	
	Starker Konsens	

7.10	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 4	Die hormonablativ Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie.	
	[900] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

7.11, 7.12, 7.13	Verknüpfte Empfehlungen: Evidenzbasiert	neu 2025
B	7.11 Patienten mit high-risk biochemischem Rezidiv nach EMBARK sollte Enzalutamid als Monotherapie oder in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) angeboten werden.	1+ [938]
A	7.12 Vor Therapieeinleitung sollen die Patienten über Vor- und Nachteile einer Mono- bzw. Kombinationstherapie aufgeklärt werden.	1+ [938]
A	7.13 Zuvor soll mit Patienten, die noch keine Strahlentherapie erhalten haben, eine potentiell kurative Strahlentherapie diskutiert werden (siehe Kapitel 7.2.2).	1+ [938]
Konsensstärke	Konsens: 7.11, 7.13 Starker Konsens: 7.12	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 7.9](#)

Der natürliche Verlauf bei PSA-Progression nach radikaler Prostatektomie (RP) kann auch ohne jede Therapieintervention langfristig sein, ohne dass Patienten klinisch relevante Symptome entwickeln. In einer großen retrospektiven Serie wurden ca. 2.000 Patienten nach RP im Median 5,3 Jahre (0,5-15 Jahre) nachbeobachtet [\[914\]](#). 15 % der Patienten (n=315) entwickelten ein PSA-Rezidiv [\[914\]](#). Von diesen traten bei 103 (34 %) während der Studienperiode Fernmetastasen auf [\[914\]](#). Der zeitliche Median zwischen PSA-Rezidiv und der Diagnose von Fernmetastasen betrug 8 Jahre. Bei den Patienten mit Fernmetastasen führten diese median nach 5 Jahren zum Tod [\[914\]](#). Anhand der erhobenen Daten wurde die voraussichtliche Rate an Patienten mit metastasenfreiem Verlauf nach 15 Jahren mit 82 % berechnet [\[914\]](#). Insgesamt handelt es sich hierbei jedoch um ein günstiges Patientenkollektiv mit einem relativ geringen Anteil von Patienten mit hohem Progressionsrisiko [\[914\]](#). Nur 6 % hatten einen Lymphknotenbefall, 5 % eine Samenblaseninfiltration und 93 % der Patienten hatten einen Gleason-Score von max. 7 [\[914\]](#). Es ist daher davon auszugehen, dass in Kollektiven mit fortgeschrittenen Tumoren deutlich höhere Raten an PSA-Progressionen auftreten.

Die Salvage-Strahlentherapie ist eine Therapieoption mit kurativem Potenzial. Sie ist jedoch als invasive Maßnahme auch mit möglichen unerwünschten Nebenwirkungen verbunden. Hierbei ist zu bedenken, dass die Rate an schweren Spätfolgen > RTOG 2 (Radiation Morbidity Scoring Criteria) mit moderner RT-Technik (intensitätsmodulierte Strahlentherapie – IMRT) vergleichsweise niedrig ist [\[845\]](#), [\[939\]](#). In der beschriebenen Serie [\[914\]](#) wiesen Patienten mit günstigen Prognosekriterien (PSA-Verdopplungszeit >10 Monate, Auftreten des PSA-Rezidivs später als 2 Jahre nach RP, primärer Gleason-Score <8) signifikant weniger PSA-Progressionen auf als diejenigen mit ungünstigen Prognosekriterien.

Zu [Statement 7.10](#)

Zur hormonablativen Therapie bei PSA-Rezidiv bzw. PSA-Progression wurden drei Primärstudien identifiziert. Die einzige randomisierte kontrollierte Studie zum Thema (endokrine Therapie bei PSA-Rezidiv nach Prostatektomie, [\[940\]](#)) untersuchte Surrogatparameter und hat zudem für die Fragestellung eine geringe Fallzahl (Interventionsgruppe n=47). Des Weiteren liegen zwei retrospektive Fallserien vor. Moul et al. 2004 [\[941\]](#) zeigten einen Effekt in Bezug auf das metastasenfreie Überleben bei PSA-Rezidiv nach Prostatektomie (T1-T2) nur für Patienten mit Tumoren des Hoch-Risiko-Profils (Gleason-Score >7 oder PSA-Verdopplungszeit 7 Monate) versus später hormonablativer Therapie bei PSA-Progress nach perkutaner Strahlentherapie. Die Gruppe mit früher Therapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das krankheitsspezifische Überleben und die hormonelle Kontrolle.

Für die obenstehende Empfehlung wurde aufgrund der dünnen Studienlage auf die NICE-Leitlinie [\[942\]](#) rekurriert, die für diese Indikationsstellung die indirekte Evidenz aufgrund eines systematischen Reviews von Wilt et al. 2001 [\[943\]](#) zur frühen versus späten Hormonbehandlung bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom angibt.

Zu [Empfehlung 7.11](#) bis [Empfehlung 7.13](#)

In der Phase-III-EMBARK-Studie [938] wurden Patienten mit biochemischem Hochrisiko-Rezidiv eines Prostatakarzinoms (PSA ≥ 1 ng/ml nach radikaler Prostatektomie, PSA ≥ 2 ng/ml über dem Nadir nach Strahlentherapie, PSA-Verdopplungszeit ≤ 9 Monate, Testosteron ≥ 150 ng/dL) in die folgenden Gruppen randomisiert (1: 1: 1): Enzalutamid + Leuprolid (n=355); Placebo + Leuprolid (n=358); Enzalutamid-Monotherapie (n=355). Primärer Endpunkt war das metastasenfreie Überleben (MFS) für Enzalutamid + Leuprolid vs. Placebo + Leuprolid. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war das MFS in der Enzalutamid Monotherapiegruppe im Vergleich zu Placebo + Leuprolid. Weitere sekundäre Endpunkte waren die von den Patientinnen-berichteten Ergebnisse (*patient-reported outcomes*) und die Sicherheit.

Die mediane Beobachtungszeit lag bei 60,7 Monaten. Nach 5 Jahren betrug das MFS 87,3 % (95 % KI, 83,0-90,6) für Enzalutamid+Leuprolid, 71,4 % (95 % KI 65,7 bis 76,3) für Placebo + Leuprolid und 80,0 % (95 % KI 75,0 bis 84,1) für Enzalutamid als Monotherapie. Enzalutamid + Leuprolid war bzgl. des MFS gegenüber Placebo + Leuprolid überlegen (HR für Metastasierung oder Tod: 0,42 [95 % KI 0,30-0,61; $p < 0,001$]). Gleiches galt für Enzalutamid als Monotherapie vs. Placebo+Leuprolid (HR 0,63 [95 % KI 0,46-0,87; $p = 0,005$]). Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte beobachtet und es gab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Lebensqualität. EMBARK führte zur Zulassung von Enzalutamid mit oder ohne Androgendeprivation bei Patienten mit Hochrisiko-biochemisch rezidivierendem (BCR), nicht-metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (nmHSPC), die für eine Salvage-Radiotherapie ungeeignet sind.

7.2.2 Salvage-Strahlentherapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Die perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.	
Evidenzlevel 2++	[944] , [945] , [946] , [939] , [947]	
	Konsens	

7.15	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Patienten mit hohem Progressionsrisiko (PSA vor SRT >0,7 ng/ml) soll zusätzlich zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid angeboten werden.	
Evidenzlevel 1-	[946]	
	Starker Konsens	

7.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Die perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) soll in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich und ungünstigen prognostischen Kriterien (PSA Verdopplungszeit <12 Monate, Gleason 8-10 (ISUP 4-5)) in der Kategorie pN0/NX angeboten werden.	
Evidenzlevel 2++	[937] , [946] , [939] , [948]	
	Starker Konsens	

7.17	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Bei einer zusätzlichen Androgendeprivationstherapie (ADT) zur perkutanen Strahlentherapie (SRT) kann sich die Dauer der ADT an dem Progressionsrisiko orientieren (hohes Progressionsrisiko: 24 Monaten bzw. erhöhtes Progressionsrisiko: 6 Monate).	
Evidenzlevel 2-	[949] , [946] , [950] , [939]	
	Starker Konsens	

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	a. Die Salvage-Strahlentherapie 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.	
Evidenzlevel 2++, 3	[944] , [945] , [951] , [952] 2++: Empfehlung a 3: Empfehlung b	
	Starker Konsens	

7.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Die Behandlung des persistierenden PSA-Werts (oberhalb des definierten Nullbereichs) nach radikaler Prostatektomie sollte nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen.	
Evidenzlevel 2++	[953] , [954] , [955] , [956] , [957]	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Einleitend sei zudem auf das [Kapitel 7.1](#) Definition und Diagnostik des Tumorreizidivs, insbesondere auf die Empfehlung [Empfehlung 7.6](#) zur Rezidivdiagnostik für den Einsatz des PSMA-PET-CT in der Diagnostik der PSA-Progression hingewiesen

Zu [Empfehlung 7.14](#)

Es liegt ein kürzlich publizierter systematischer Review vor [\[937\]](#). Randomisierte Studien zur Strahlentherapie bei Progression nach radikaler Prostatektomie (sogenannten Salvage-Strahlentherapie, SRT) inkl. des Vergleichs mit einer Kontrollgruppe existieren nicht. Für die SRT liegt eine kontrollierte Studie vor [\[958\]](#), hierbei wurde retrospektiv die SRT mit einer „wait and see“-Strategie verglichen. Es zeigte sich ein karzinomspezifischer Überlebensvorteil für die SRT, jedoch kein Überlebensvorteil [\[958\]](#). Methodische Mängel mindern jedoch den Wert dieser Untersuchung. Darüber hinaus liegen zwei randomisierte Studien vor, in denen eine alleinige SRT verglichen wurde mit einer SRT + Kurzzeit-Hormonentzugstherapie (GETUG-AFU 16) [\[939\]](#) sowie einer SRT verglichen mit einer SRT + Langzeittherapie mit Bicalutamid 150 mg/d (RTOG 96-02) [\[946\]](#). In diesen beiden randomisierten Studien wurden in der RTOG-Studie ein signifikanter Überlebensvorteil (primärer Endpunkt) für die Kombinationstherapie gezeigt, sowie bei der GETUG-Studie mit der Kurzzeit-ADT über 6 Monate eine Verbesserung des metastasenfren Überlebens [\[946\]](#), [\[939\]](#). Somit kann der Wert der SRT als kurative Therapie als gesichert angesehen werden.

In dem zitierten systematischen Review zur Salvage-Strahlentherapie [\[937\]](#) hatten Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von 8 ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei biochemischer Progression ohne Therapie als solche mit einer Verdopplungszeit von >12 Monaten und einem Gleason-Score <8 [\[937\]](#). Dementsprechend wurden zwei Risikogruppen (European Association of Urology biochemical recurrence risk groups) definiert. Diese Klassifizierung wurde an einer retrospektiven Untersuchung von 1.125 Patienten aus der Martini-Klinik in Hamburg extern validiert, die zwischen 1992 und 2006 behandelt wurden [\[936\]](#). Hierbei zeigte sich, dass sowohl das karzinomspezifische Überleben als auch das metastasenfren Überleben unabhängige Prädiktoren für den weiteren Verlauf darstellten [\[936\]](#). Dieser systematische Review und die externe Validierung bilden die Grundlage der Empfehlungen des EAU-Prostate Cancer Guidelines Panel für die Salvage-Strahlentherapie [\[959\]](#).

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

Die Empfehlung zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) beruht auf einer Vielzahl zumeist retrospektiver Untersuchungen, teilweise Vergleichsuntersuchungen mit einem abwartenden Verhalten sowie zwei randomisierten Phase-III-Studien, in denen allerdings die SRT als Standard verglichen wurde mit einer zusätzlichen antihormonellen Therapie zur SRT [\[939\]](#), [\[946\]](#), [\[944\]](#), [\[945\]](#), [\[947\]](#). In der RTOG 96-02-Studie wurde ein verbessertes Überleben durch die kombinierte Hormon- und Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Salvage-Therapie nachgewiesen [\[946\]](#); insofern wird auch von einer Überlegenheit der alleinigen SRT gegenüber einer „wait and see“-Strategie ausgegangen. Die Salvage-Strahlentherapie entweder mit oder ohne antihormonelle Therapie ist in dieser Situation die einzige kurative Therapieoption.

Die optimale Dosierung der SRT ist nicht geklärt. Die Mindestempfehlung von 66 Gy reflektiert die vorhandenen sowohl retrospektiven Studien [944], [945], [947] als auch die Dosierung der prospektiv randomisierten Phase-III-Studien der RTOG- und der GETUG-Gruppe [939], [946]. Dabei ist zu bedenken, dass mit 64,8 Gy die Dosis der RTOG-Studie geringgradig niedriger lag, jedoch anders spezifiziert wurde [946]. Aus diesen Gründen wurde in der Empfehlung die SRT mit einem Empfehlungsgrad A definiert, verbunden mit einer minimalen Gesamtdosis von 66 Gy. In einer Metaanalyse aller größeren Fallserien zur SRT (inkl. Patienten mit persistierendem PSA-Wert) wurde gezeigt, dass bei einer Erhöhung der Gesamtdosis um 1 Gy rechnerisch ein Vorteil der biochemischen Progressionsfreiheit von 2 % zu erwarten ist [952]. Auch ein früher Beginn der SRT (jeweils pro 0,1 ng/ml des PSA-Wertes) ließ eine verbesserte biochemische Progressionsfreiheit von ca. 2 % erwarten [952]. Diese Ergebnisse stützen die Minimaldosisanforderung. Die Fragestellung wird in einer aktuellen Phase-III-Studie geprüft, deren Rekrutierung abgeschlossen ist und in der 64 Gy gegenüber 70 Gy randomisiert getestet werden [948], [960]. Die abschließenden Ergebnisse stehen noch aus.

Zu Empfehlung 7.15

Die Empfehlung zu einer Kombinationstherapie der SRT mit einer Androgendeprivation beruht auf zwei bereits zuvor beschriebenen randomisierten Studien [946], [939]. In der RTOG 96-02-Studie wurden Patienten nach RP mit PSA-Persistenz oder PSA-Anstieg aus dem Nullbereich randomisiert in eine alleinige SRT (GD 64,8 Gy) sowie einen experimentellen Arm, bei dem zusätzlich zur SRT bei gleicher Gesamtdosis eine antihormonelle Therapie mit Bicalutamid 150 mg/d über 2 Jahre appliziert wurde [946]. Es handelte sich insgesamt um 771 Patienten im primären Tumorstadium pT3N0 oder pT2R+. Der mediane PSA-Wert vor SRT betrug 0,6 ng/ml, war also hoch. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der Publikation im Jahre 2017 betrug 13 Jahre. In der Bicalutamid-Gruppe fand sich nach 12 Jahren gegenüber der Vergleichsgruppe eine Halbierung der karzinomspezifischen Sterblichkeit (5,4 % vs. 13,4 %; Hazard Ratio (HR) 0,49, (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,32-0,74); $p < 0,001$). Das Gesamtüberleben (OS) nach 12 Jahren war in der Bicalutamid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe höher (OS: 76,3 % vs. 71,3 %; HR 0,77 (95 % KI 0,59-0,99; $p = 0,04$)) [946]. In der präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigte sich, dass Patienten mit einem prä-SRT-PSA-Wert $> 0,7$ ng/ml einen signifikanten Überlebensvorteil des 12-Jahres-Überlebens gegenüber PSA-Werten $< 0,7$ ng/ml aufwiesen [946]. In einer ungeplanten Re-Analyse dieser Studie wurde das Gesamtüberleben der Patienten nochmals untersucht [957]. Sekundäre Endpunkte der Untersuchung waren kardiovaskuläre und neurologische Spätfolgen RTOG-Grad 3-4. In der Subgruppe mit einem prae-SRT-PSA-Wert von $< 0,6$ ng/ml ($n = 389$) zeigte sich kein Überlebensvorteil durch die zweijährige Gabe von Bicalutamid 150 mg/d über 2 Jahre. Darüber hinaus ergaben sich signifikante Hinweise auf eine gesteigerte Mortalität in dieser Gruppe (HR: 1,94) durch die höhergradigen neurologischen und kardiovaskulären Spätfolgen. Auch bei eingeschränkter Beurteilbarkeit durch das Design dieser Studie gibt sie doch klare Hinweise, die zusätzliche antihormonelle Therapie nur unter strenger Indikationsstellung einzusetzen. Diese potenziellen schweren Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie sind in der Therapie des Prostatakarzinoms gut dokumentiert [845].

In der französischen randomisierten Phase-III-Studie GETUG-AFU-16 mit insgesamt 742 Patienten war das Risikoprofil gegenüber der RTOG-Studie wesentlich günstiger: Der mediane prä-SRT-PSA lag bei 0,3 ng/ml [939]. Nur 27 % der Patienten hatten eine PSA-Verdopplungszeit kürzer als 6 Monate, nur 11 % einen Gleason-Score > 8 . Hier

zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von knapp 10 Jahren kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, jedoch ein (geringer) signifikanter Unterschied im metastasenfreien Überleben von 75 % in der Gruppe SRT + 6 Monate LHRH-Analogen vs. 69 % in der Gruppe mit SRT allein ($p = 0,034$, HR 0,73) [939]. In der Gesamtbewertung der vorliegenden randomisierten Studien stützen die Ergebnisse der RTOG 96-02-Studie und geringer der GETUG-16-Studie auf Level 1-Niveau den Einsatz einer antihormonellen Therapie bei Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko nach RP, in der RTOG-Studie definiert mit einem PSA-Wert $>0,7$ ng/ml [939].

Zu [Empfehlung 7.16](#)

Diese Empfehlung ist in Ergänzung zur voranstehenden Empfehlung zu sehen. In der randomisierten RTOG-Studie 96-02 war ein prä-SRT-PSA-Wert von $>0,7$ ng/ml verbunden mit einem verbesserten Überleben der Patienten bei einer kombinierten Hormon- und Strahlentherapie [946]. Die Voraussetzung für eine optimale Salvage-Therapie nach RP besteht also in der Identifizierung der sogenannten Hochrisikopatienten, deren PSA-Wert aus dem Nullbereich ansteigt oder oberhalb des PSA-Nullbereichs persistiert. In einem systematischen Review [937] wurden zwei Risikogruppen klassifiziert (European Association of Urology biochemical recurrence risk groups) von denen die zweite Gruppe ein signifikant höheres Risiko bei einer PSA-Verdopplungszeit von <12 Monaten und einem Gleason-Score ≥ 8 hatte, früher zu versterben. Diese Patienten bedürfen einer intensivierten Therapie. Es handelt sich hier um eine Empfehlung für die Patientengruppe, die in dem benannten systematischen Review, der extern validiert wurde, dargestellt ist [937]. Deshalb erfolgt die zitierte Empfehlung mit einem Empfehlungsgrad A. Sie ist jedoch aus randomisierten Studien bisher nicht belegt, sodass der Evidenzlevel bei 2++ liegt. Entsprechend hat dieser Score Eingang in die EAU-Leitlinie gefunden [959]. Unabhängig von dieser Empfehlung besteht eine erhebliche Diskussion, welche antihormonelle Therapie (LH-RH Analogon, LH-RH Antagonist oder einem Androgenrezeptorinhibitor) einzusetzen ist, als auch in Bezug auf die Dauer der ADT [939], [946], [950].

Zu [Empfehlung 7.17](#)

Von den beiden zitierten randomisierten Phase-III-Studien [946], [939] legt die RTOG 96-02-Studie die Wirksamkeit einer 24 Monate andauernden antihormonellen Therapie mit dem Androgenrezeptorinhibitor Bicalutamid an einem ungünstigen Patientenkollektiv (medianer PSA-Wert prä-SRT von 0,6 ng/ml) nahe. Bei der zweiten Studie (GETUG-16) handelte es sich um eine Patientenkohorte mit einem deutlich günstigeren Risikoprofil (prä-SRT-PSA im median 0,3 ng/ml, lediglich 11 % der Patienten hatten einen Gleason-Score ≥ 8 und ebenfalls nur 11 % der Patienten eine Samenblaseninfiltration) [939]. Es bestand hier eine Patientengruppe mit einem zwar erhöhten Progressionsrisiko (gemessen an dem Risikoscore der EAU [937] jedoch mit einem niedrigeren Progressionsrisiko als die Patienten der RTOG-96-02-Studie) [946]. Diese Patienten wurden mit 6 Monaten einer LH-RH-Analogen Therapie, also einer Kurzzeit-ADT therapiert [939]. Das Ergebnis ergab keine Überlebensverbesserung, sondern eine (moderate) Verbesserung des metastasenfreien Überlebens [939]. Um die Schwierigkeit der Frage des optimalen Einsatzes der ADT zu überwinden, liegen zwei systematische Reviews [949], [950] vor, in denen versucht wurde, evidenzbasierte Lösungsansätze durch die Analyse auch nicht randomisierter Studien zu erarbeiten.

In der Summe resultiert aus dem Review von Spratt et al. der Vorschlag, in Abhängigkeit vom Schnittrand (negativ vs. positiv), vom Gleason-Score/ISUP-Grad (ISUP 1 vs. ISUP 2,3 vs. ISUP 4,5) sowie vom prä-SRT-PSA (0,1-0,5 vs. 0,6-1,0 vs. >1,0) drei therapeutische Optionen zu empfehlen. Diese erfassen die alleinige SRT ohne eine zusätzliche antihormonelle Therapie, die SRT in Verbindung mit einer Kurzzeit-ADT sowie die SRT in Verbindung mit einer Langzeit-ADT. Aus Sicht der Autoren ist eine alleinige SRT in einem PSA-Bereich von 0,1 ng/ml bis 0,6 ng/ml jeweils in Abhängigkeit der Risikofaktoren möglich, bei PSA-Werten >1,0 ng/ml wird die SRT grundsätzlich in Verbindung mit einer Langzeit ADT empfohlen. Einschränkend ist zu bemerken, dass bei diesem systematischen Review die Langzeitergebnisse der GETUG 16-Studie noch nicht inkludiert werden konnten [950]. Analog zu diesen Daten wurde die vorliegende evidenzbasierte Empfehlung formuliert, (erhöhtes Progressionsrisiko: Kurzzeit ADT – 4 bis 6 Monate sowie hohes Progressionsrisiko: 24 Monate). Aufgrund der dargestellten Evidenzlage wurde eine „kann“ Empfehlung ausgesprochen. Von besonderer Bedeutung ist, dass die individuellen Patientencharakteristika wie das Alter und der Allgemeinzustand sowie das Progressionsrisiko idealerweise in einem interdisziplinären Tumorboard mit einer gemeinschaftlichen Empfehlung festgelegt werden.

Zu Empfehlung 7.18

Zu der Frage des zeitlichen Beginns der SRT liegt eine Vielzahl retrospektiver Kohortenstudien vor [944], [945]. In diesen wird berichtet, dass durch eine frühe SRT (Beginn bei einem PSA-Wert <0,5 ng/ml) ohne zusätzlichen Einsatz einer antihormonellen Therapie die biochemische Progressionsfreiheit nach 5 und 10 Jahren signifikant verbessert wird. Dieser Effekt ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf den zeitlich früheren Beginn gegenüber dem späteren hervorgerufen („lead time bias“), sondern ein Effekt der früheren Tumornichtung [951]. Dieser Effekt betrifft auch (allerdings retrospektiv) das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben [944], [945]. In einer großen Studie mit 2.460 Patienten [944] und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten zeigte sich dieser Effekt auch bei Patienten, die mit einem PSA-Wert vor SRT <0,2 ng/ml (n=441) bestrahlt wurden, gegenüber einem Wert von 0,2-0,5 ng/ml (n=822). Die 5-jährige biochemische Progressionsfreiheit betrug hier 75 % versus 65 % (p<0,05) [944]. Daher geht der Trend weiter zu einem möglichst frühen Beginn der SRT, idealerweise, wenn der PSA-Wert aus dem Nullbereich heraus ansteigt und durch zwei Kontrollen bestätigt wurde [845].

Aus den oben zitierten Studien [845], [945], [951] wird die Empfehlung abgeleitet, dass die alleinige SRT der Prostatologe bei initialem pN0-Stadium ohne den pelvinen Lymphabfluss erfolgen sollte und der Behandlungsbeginn frühzeitig bei einem prä-SRT PSA-Wert <0,5 ng/ml sein soll. Aus den publizierten Daten lässt sich kein signifikanter Vorteil für die Mitbestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete belegen. Randomisierte Studien zu dieser Fragestellung sind nicht publiziert.

Zu Empfehlung 7.19

Prostoperativ nach radikaler Prostatektomie sind zwei klinische Situationen zu unterscheiden: Ein persistierender PSA-Wert nach RP, das bedeutet der PSA-Wert erreicht nach der Operation nicht den definierten Nullbereich (in der Regel bei einem PSA-Wert >0,1 ng/ml) [845] oder der PSA-Wert erreicht den definierten Nullbereich und steigt später aus dem Nullbereich konsekutiv als Zeichen einer Progression der Grunderkrankung wieder an. Ein persistierender PSA-Wert ist in der Regel verbunden

mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium, einem höheren Gleason-Grad, einem höheren präoperativen PSA-Wert und/oder positiven Schnitträndern, damit verbunden ist eine ungünstigere Prognose [955]. Grundsätzlich konnte durch eine retrospektive monozentrische Auswertung des Hamburger Kollektivs gezeigt werden, dass Patienten mit einem persistierenden PSA-Wert per se eine schlechtere Prognose aufwiesen. Dies betraf sowohl das metastasenfreie Überleben, das karzinomspezifische Überleben und das Gesamtüberleben [953]. Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenanalyse von insgesamt 11.604 Männern, von denen 1.025 einen persistierenden PSA-Wert nach RP aufwiesen [953]. Von den Patienten mit persistierendem PSA-Wert erhielten 570 (55,6 %) eine Salvage-Strahlentherapie. Diese Salvage-Strahlentherapie erwies sich als signifikanter Einflussfaktor einer Verbesserung des Gesamtüberlebens [953]. Weitere retrospektive Kohortenstudien zeigten, dass eine analoge Behandlung von Patienten mit persistierendem PSA-Wert und ansteigendem PSA-Wert aus dem Nullbereich vergleichbare biochemische Progressionsraten nach SRT aufweisen, insbesondere im niedrigen prä-SRT-PSA-Bereich (<0,5 ng/ml) [956]. Die Leitliniengruppe geht aufgrund der vorliegenden Datenlage davon aus, dass die Salvage-Strahlentherapie sowohl mit als auch ohne zusätzliche ADT eine valide Behandlungsoption bei Patienten mit persistierendem PSA-Wert nach RP darstellt. Die fehlenden randomisierten Studien erlauben jedoch keine Empfehlung, die über einen Empfehlungsgrad B hinausgeht.

7.2.3 Salvage-Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie

7.20	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 2++ 3	Die Salvageprostatektomie ist eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie, wenn die PSA-Progression mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch eine Metastasierung bedingt ist. Die funktionellen Ergebnisse in Bezug auf Potenz und Kontinenz sind deutlich schlechter als bei primärer Operation.	
	[904], [961]	
	Starker Konsens	

7.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden.	
Evidenzlevel 3	[904]	
	Starker Konsens	

7.22	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 4	Die Salvageprostatektomie ist nur von erfahrenen Operateuren durchzuführen.	
	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

7.23	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad 0	a) Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokal-rezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden. b) Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden.	
Evidenzlevel 3, 4	[962] , [963] , [964] 3: Empfehlung a 4: Empfehlung b (Expertenkonsens)	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 7.20](#)

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 (vgl. [Kapitel 7.1](#), insbesondere Empfehlung [Empfehlung 7.6](#)).

Folgende Faktoren sind in der Literatur positiv mit einem Therapieansprechen auf lokale Interventionen assoziiert, d. h. sprechen für das Vorliegen eines Lokalrezidivs [\[904\]](#), [\[961\]](#):

- initial „Low-Risk“-Tumor: klinische T1 c- oder T2a-Kategorie, Gleason-Score
- 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) [\[947\]](#).

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 [\[904\]](#), [\[965\]](#).

Für die Salvageprostatektomie werden Inkontinenzraten von im Mittel 41 % angegeben (17-67 %), rektale Verletzungen zwischen 0 und 10 % (im Mittel 4,7 %) und Blasenhalstrikturen zwischen 0 und 41 % (im Mittel 24 %). Diese Komplikationsraten sind weit höher als die Nebenwirkungen, die nach radikaler Prostatektomie als Primärtherapie auftreten. Dabei kann aus den Studien eine Verringerung vorwiegend der rektalen Komplikationsraten über die Zeit beobachtet werden [\[904\]](#). Aktuelle Serien zeigen eine durchschnittliche OP-Zeit von ca. zwei Stunden und einen Blutverlust von etwa 360-500 ml im Mittel [\[961\]](#), [\[965\]](#).

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 Empfehlung [Statement 6.87](#) im [Kapitel 6.7.4](#) Einzelne Verfahren der fokalen Therapie).

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 [\[966\]](#).

Die EAU-Leitlinie von 2011 nennt die Kryotherapie und die Brachytherapie als mögliche Verfahren zur Salvagetherapie, wenn eine Salvageprostatektomie nicht zur Anwendung kommen kann [\[967\]](#). Laut EAU-Leitlinie kann HIFU ebenfalls als Option angesehen werden, wobei die Patienten auf den experimentellen Charakter dieses Verfahrens hingewiesen werden sollen.

Zu [Empfehlung 7.21](#)

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 [\[904\]](#). Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce-Phänomens (reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) [\[925\]](#), [\[926\]](#), d. h. nur bei Vorliegen eines gesicherten PSA-Rezidivs (siehe [Kapitel 7.1](#)) erfolgen. Die Biopsie sollte nach Diagnose des PSA-Rezidivs so früh wie möglich erfolgen, da die Heilungschancen durch eine Salvageprostatektomie eng mit dem PSA-Wert zum Zeitpunkt der Operation korrelieren [\[903\]](#), [\[968\]](#). Die Komplikationsrate der transrektalen Stanzbiopsie nach Strahlen- oder Brachytherapie ist nicht höher als bei der herkömmlichen Biopsie [\[969\]](#).

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

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

Zu [Statement 7.22](#)

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 [\[904\]](#), [\[961\]](#), [\[965\]](#).

Zu [Empfehlung 7.23](#)

Zur HIFU in der Salvage-Situation wurden eine systematische Übersichtsarbeit [\[962\]](#) sowie zwei ergänzende Primärstudien [\[963\]](#), [\[964\]](#) identifiziert. In allen Kohorten wurden Patienten mit Rezidiv nach Strahlentherapie behandelt.

Die Übersichtsarbeit beinhaltet überwiegend kleine Patientenkollektive mit kurzem follow-up und keine gesamt- oder Krebs-spezifischen Überlebensraten. Für beide Endpunkte berichtet die größere der Primärstudien (n=418) Werte nach 7 Jahren von 72 % bzw. 82 %. Eine weitere Salvage-Behandlung war in dieser Studie bei 63 % aller Patienten notwendig, mit Abstufungen zwischen den Risikogruppen (geringes Risiko: 46 %, hohes Risiko: 77 %). Wenngleich die Wirksamkeit der HIFU-Behandlung in der Salvage-Situation verglichen mit den vorliegenden Daten in der Primärtherapie deutlich schlechter ist, kann das Verfahren nach Abwägung der verfügbaren Therapiealternativen durchgeführt werden. Bis auf weiteres bleibt sein Charakter experimentell.

7.3 Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC)

7.24	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom soll zeitnah nach Diagnosestellung eine Androgendeprivation zur Reduktion des Risikos typischer Komplikationen (z. B. pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, Harnleiterobstruktion) und ggf. zur palliativen tumorspezifischen Therapie eventueller tumor- bzw. metastasenbedingter Symptome (z. B. Knochenschmerzen) eingeleitet werden.	
	Starker Konsens	
7.25	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad 0	Eine Androgendeprivation kann durch chirurgische Kastration, durch subkutan oder intramuskulär zu verabreichende Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder durch subkutan oder oral zu verabreichende GnRH-Antagonisten durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1++	[889] , [970]	
	Starker Konsens	
7.26	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Patienten mit ausgeprägten tumor- bzw. metastasenbedingten Schmerzen oder drohenden Komplikationen (z. B. Rückenmarkskompression) sollte die Androgendeprivation mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Antagonisten und/oder mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI: Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid) eingeleitet werden.	
	Starker Konsens	
7.27	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Eine Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Androgenrezeptor-Antagonisten der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Flutamid) soll bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume, high- und low-risk, sowie de novo und metachron metastasiert erfolgen.	
Evidenzlevel 1+, 1-	[971] , [972] , [973]	
	Starker Konsens	

7.29	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom sollen mit Einleitung der Androgendeprivation, spätestens innerhalb von 3 Monaten danach, über eine Kombinationstherapie (gemäß Empfehlung 7.30) aufgeklärt werden, sowie über: • Die zu erwartende Überlebenszeit trotz des nicht-kurativen Charakters der Therapie; • Die unerwünschten Wirkungen; • Den Einfluss auf die Lebensqualität.	
	Starker Konsens	

7.30	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A/B/0	a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A) b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) sollte zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid angeboten werden. (Empfehlungsgrad: B) c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu diagnostiziertem (de novo), metastasiertem (M1), hormonsensitivem, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A) d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel-Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A) e. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom und hohem Tumolvolumen („<i>high volume disease</i>“), die für eine Docetaxel-Chemotherapie geeignet sind, kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: 0)	
Evidenzlevel 1+ 1- 2+	[974], [975], [976], [971], [972], [977], [978], [979], [980], [981] 1+: Empfehlung a, c & d 1-: Empfehlung b 2+: Empfehlung e	
	Starker Konsens	

7.31	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	a. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Apalutamid, soll die Apalutamid-Gabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn	

7.31	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
	der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 240 mg/Tag gegeben werden. b. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Enzalutamid, soll die Enzalutamid-Gabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 160 mg/Tag gegeben werden. c. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Darolutamid, soll die Darolutamid-Gabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich gegeben werden. d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Abirateron, soll die Abirateron-Gabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 1000 mg/Tag in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5 mg/Tag) gegeben werden. e. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Darolutamid, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Darolutamid-Gabe in einer Dosierung von 2 x 600 mg/Tag innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll innerhalb von 6 Wochen nach erster Darolutamid-Gabe beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden. f. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Abirateron, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Abirateron-Gabe in einer Dosierung von 1000 mg/Tag (plus Prednison/Prednisolon) innerhalb von 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll ab 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden.	
Evidenzlevel 1+ 1- 2+	[975], [976], [971], [972], [977], [978], [979], [981] 1+: Empfehlung a, b, d & e 1-: Empfehlung c 2+: Empfehlung f	
	Starker Konsens	

7.32	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen. Wird die Behandlung mit einem Medikament aus der Kombination wegen intolerabler Nebenwirkungen abgebrochen, dann soll die übrige Therapie wie vorgesehen weitergeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.33	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation angeboten werden.	
Evidenzlevel 1++	[982] , [983]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Die Therapie des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend geändert. Nachdem die CHAARTED-Studie einen Vorteil für die frühe Chemohormontherapie gezeigt hat [\[973\]](#), konnte dies später auch für Kombinationstherapien aus Androgendeprivationstherapie (ADT) mit Hormonpräparaten der neuen Generation (Abirateron und Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, ARPI: Enzalutamid, Apalutamid) gezeigt werden [\[974\]](#), [\[971\]](#), [\[984\]](#), [\[976\]](#), [\[975\]](#). Die ARASENS-Studie zeigt darüber hinaus Vorteile für die Dreifach-Kombination aus Darolutamid, Docetaxel und ADT gegenüber Docetaxel plus ADT [\[977\]](#).

Entsprechend der Situation bei der einfachen ADT legen einzelne Studien, bei denen auch lokal fortgeschrittene Hochrisikotumoren eingeschlossen wurden (z. B. STAMPEDE [\[985\]](#)), nahe, dass Patienten bereits in früheren Tumorstadien in ähnlicher Weise von den Kombinationstherapien profitieren könnten.

Grundsätzlich können unter der Entität hormonsensitives metastasiertes Prostatakarzinom (mHSPC) alle Erkrankungen mit bildgebend oder histopathologisch nachgewiesenen Absiedlungen zusammengefasst werden, unabhängig von deren Lokalisation.

In den Zulassungsstudien der zur Behandlung des mHSPC in Frage kommenden Medikamente wurden unterschiedliche Ein- bzw. Ausschlusskriterien genutzt, die neben der Lokalisation von Metastasen auch die zum Nachweis angewendete Bildgebungsmodalität berücksichtigen und bestimmte Metastasierungsmuster ausschließen ([\[986\]](#), [\[987\]](#), [\[988\]](#), [\[989\]](#)). Untenstehende [Tabelle 21](#) gibt einen Überblick. Diese sind in den jeweiligen Protokollen sowie in den Fachinformationen

ausgewiesen. Auch wenn grundsätzlich eine Wirksamkeit der jeweiligen Kombinationen in der zugelassenen Indikation angenommen werden kann, ist die Evidenz nur für die in den Studien behandelten Patientengruppen gegeben. Eine Einteilung der Patienten erfolgt nach Empfehlung [Empfehlung 7.28](#).

Tabelle 21: Auszug aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien der Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) sowie Abirateron

Präparat	Ein-/Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien
Abirateron (LATITUDE) [984] , [988] ,	• <i>Neu diagnostiziertes</i> metastasiertes Prostatakarzinom innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung • Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder kleinzellige Histologie • Fernmetastasen (dokumentiert durch Knochenszintigraphie, CT oder MRT) • <i>Hochrisiko-Prognose</i> war definiert als Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 Risikofaktoren: 1. Gleason-Score von ≥ 8; 2. Vorliegen von ≥ 3 Läsionen in der Knochenszintigraphie; 3. Vorliegen von messbaren viszerale Metastasen • Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen
Apalutamid (TITAN) [975] , [986] ,	• Adenokarzinom der Prostata (ausgeschlossen: kleinzelliges, duktales oder neuroendokrines Karzinom) • Metastasierende Erkrankung, nachgewiesen durch ≥ 1 Knochenläsion(en) in der Technetium-99m (99mTc)-Skelettszintigraphie (bei Vorliegen einer einzigen Knochenmetastase; Bestätigung durch CT oder MRT) • Patienten wurden ausgeschlossen, wenn nur Lymphknoten- oder nur Viszeralmetastasen (z. B. Leber oder Lunge) vorlagen. • Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen
Darolutamid (ARANOTE) [981] Darolutamid (ARASENS) <i>in Kombination mit Docetaxel:</i> [977] , [989]	• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata • Metastasierte Erkrankung, nachgewiesen durch positiven Befund im Knochenszintigramm (bei Knochenläsionen) oder durch CT oder MRT (bei viszerale oder Weichteilmetastasen) • Teilnahmeberechtigt waren Patienten mit: ○ Nicht-regionale Lymphknotenmetastasen (M1a) und/oder ○ Knochenmetastasen (M1b) und/oder ○ Anderen Metastasen mit oder ohne Knochenbeteiligung (M1c). • Ausgeschlossen waren Patienten mit ○ Ausschließlich regionale Lymphknotenmetastasen (N1, unterhalb der iliakalen Bifurkation)

Präparat	Ein-/Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien
	○ ARASENS: KEIN Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen (jedoch wurden tatsächlich keine Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen) ○ ARANOTE: bekannte Hirn-/Leptomeningealmetastasen als Ausschlusskriterium (CT/MRT im Fall von Symptomen gefordert)
Enzalutamid (ARCHES) [976] , [987]	• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung, Siegelzell- oder kleinzellige Histologie • Metastasierte Erkrankung, nachgewiesen durch positiven Befund im Knochenszintigramm (bei Knochenläsionen) oder durch CT oder MRT (bei viszerale oder Weichteilmetastasen) • Ausgeschlossen waren Patienten, bei denen die Ausbreitung der Erkrankung auf regionale Beckenlymphknoten begrenzt war • Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen

Zu [Empfehlung 7.24](#)

Der frühzeitige Start einer ADT vor dem Auftreten von Symptomen wird bei der Mehrheit der Patienten mit mHSPC empfohlen, obwohl es in diesem speziellen Setting keine randomisierten Phase-III-Daten gibt, insbesondere nicht mit den Kombinationstherapien, die heute Standard sind.

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2019 zu diesem Thema kam zu dem Schluss, dass eine frühe ADT wahrscheinlich das Gesamtüberleben sowie die Zeit bis zum Tod durch das Prostatakarzinom verlängert [\[970\]](#). Alle Studien, in denen Kombinationstherapien beim mHSPC untersucht wurden, schlossen auch asymptomatische Patienten ein.

Die einzigen Kandidaten mit metastasierter Erkrankung, die für eine aufgeschobene ADT in Frage kommen, sind asymptomatische Patienten, die den starken Wunsch haben, behandlungsbedingte Nebenwirkungen zu vermeiden [\[990\]](#), [\[991\]](#).

Patienten mit aufgeschobener Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom müssen für eine engmaschige Nachsorge geeignet sein. Eine weitere potenzielle Ausnahme sind Patienten mit rezidivierender, oligometastatischer Erkrankung, die den Beginn der ADT unbedingt aufschieben möchten (siehe [Kapitel 7.5](#)).

Zu [Empfehlung 7.25](#)

Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisierten, kontrollierten Studien wirksam zur ADT eingesetzt wurden. Der systematische Review von Kunath et al. (2019) [\[970\]](#) beinhaltet Studien zu Orchiektomie und Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten. Zusätzlich sind in den „historischen“ Studien der VACURG [\[992\]](#) noch Östrogene bzw. Diethylstilbestrol (DES) eingesetzt worden. In der Studie von Studer et al. (2006) [\[889\]](#) wurden GnRH-Agonisten oder eine Orchiektomie eingesetzt. Der Einsatz von GnRH-Antagonisten wird im Wesentlichen aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie durch GnRH-Agonisten abgeleitet. Von

den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Februar 2007 für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen [993]. Der orale GnRH-Antagonist Relugolix ist seit 2022 zugelassen.

Zu [Empfehlung 7.26](#)

Es gibt keine hochwertige Evidenz hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse zugunsten einer bestimmten Art von ADT, weder für die Orchiektomie noch für einen GnRH-Agonisten oder -Antagonisten. Der Testosteronspiegel wird bei der Orchiektomie und bei GnRH-Antagonisten jedoch sehr schnell gesenkt, während es bei GnRH-Agonisten erst zu einem Anstieg des Testosteronwerts kommt; letzterer macht bei den Agonisten eine effektive Androgenrezeptorblockade von Beginn an erforderlich. Daher sollte bei Patienten mit drohender Rückenmarkskompression oder anderen drohenden Komplikationen durch den Tumor entweder der Testosteronentzug mit einem GnRH-Antagonisten oder einer bilateralen Orchiektomie schnell erfolgen oder durch einen ARPI die Testosteron-Wirkung blockiert werden.

Zu [Empfehlung 7.27](#)

Auf der Grundlage eines Cochrane Reviews, in dem eine Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Androgenrezeptor-Antagonisten der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Flutamid) mit einer (medikamentösen oder chirurgischen) ADT verglichen wurde, wurden erstere als weniger wirksam in Bezug auf das Überleben, die klinische Progression, das Versagen der Behandlung und den Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen eingestuft [994]. Generell kann die Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Androgenrezeptor-Antagonisten der ersten Generation vor allem deshalb nicht mehr empfohlen werden, weil ADT-basierte Kombinationstherapien zum Standard of Care geworden sind.

Zu [Empfehlung 7.28](#)

In den randomisierten Phase-III-Studien, die [Empfehlung 7.30](#) (a-d) zugrunde liegen, wurden die Patienten in verschiedene Risikogruppen eingeteilt. Subgruppenanalysen aus diesen Studien sowie der CHAARTED Studie legen nahe, dass sich die Prognose von mHSPC Patienten nach den in [Empfehlung 7.28](#) aufgeführten Parametern einteilen bzw. abschätzen lässt.

In den Studien, die einen Vorteil für eine kombinierte Hormontherapie mit Docetaxel oder Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom nachweisen konnten, wurden die Studienpopulationen anhand des Metastasierungsmusters bzw. des Gleason-Scores auf unterschiedliche Art definiert. Bei der kombinierten Chemohormontherapie (ADT + Docetaxel) wurden die Patienten in high und low volume eingeteilt (CHAARTED) [973]. High volume umfasst diejenigen Patienten, bei denen

- mindestens vier Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb des Achsenskeletts bzw. Beckens
- und/oder viszerale Metastasen

vorlagen.

In die zulassungsrelevante Studie von Abirateron wurden nur Patienten eingeschlossen, die de novo metastasiert waren und folgende high-risk-Kriterien erfüllten (LATITUDE) [984], [971]:

mindestens zwei der drei Parameter

- Gleason 8 – 10
- mindestens drei Knochenmetastasen
- viszerale Metastasen.

Untersuchungen, in denen Patienten sowohl nach high und low volume sowie high und low risk eingeteilt wurden, zeigen eine etwas mehr als 80%ige Übereinstimmung zwischen high volume und high risk.

Zu [Empfehlung 7.29](#)

Die Empfehlung zur Patientenaufklärung steht vor dem Hintergrund der informierten Entscheidung, wie sie guter klinischer Praxis sowie den Anforderungen des Patientenrechte-Gesetzes entspricht. Patienten sollen gemeinsam mit dem aufklärenden Arzt die schwierige Frage der Risikoabwägung entscheiden. Mit den modernen, in [Empfehlung 7.30](#) empfohlenen Kombinationstherapien werden deutlich längere Überlebenszeiten gegenüber der ADT allein erzielt. Trotz des nicht-kurativen Charakters der Therapie leben Patienten mit mHSPC im Median zwischen 53,3 und 79 Monaten [971], [985]. In einigen Studien ist das mediane Überleben noch nicht erreicht. Demgegenüber stehen die unerwünschten Wirkungen der Kombinationstherapien im Vergleich zur ADT allein. Die in [Tabelle 22](#), [Tabelle 23](#), [Tabelle 25](#), [Tabelle 26](#), [Tabelle 27](#) sowie [Tabelle 32](#) (siehe [Kapitel 7.8](#)) aufgeführten typischen und häufigen Nebenwirkungen von Androgendeprivation und ggf. kombinierter neuer Hormontherapie ± Chemotherapie sowie deren potenzielle Auswirkungen auf die Lebensqualität soll Bestandteil des Aufklärungsgesprächs sein.

Zu [Empfehlung 7.30 a-e](#) und [Empfehlung 7.31 a-f](#)

Der nachfolgende Absatz fasst die Datenlage für die Kombinationen aus ADT und den Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalwegs (Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid) oder Abirateron bzw. die Dreifach-Kombination ADT, den ARPI Darolutamid oder Abirateron, und Docetaxel (Tripeltherapie) beim mHSPC zusammen. Eine Übersicht in Form eines Flussdiagramms findet sich in der [Abbildung 8](#). Die Empfehlungen beruhen auf den jeweiligen Zulassungsstudien und den daraus resultierenden Zulassungstexten (außer ADT, Abirateron und Docetaxel sowie ADT und Darolutamid, da in Europa nicht zugelassen); diese berücksichtigen die eingeschlossenen Patientenpopulationen, die sich in den Studien teils unterschieden und deshalb nachfolgend jeweils detailliert dargestellt werden. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie können beim oligometastasierten Prostatakarzinom lokale Therapiemaßnahmen, insbesondere eine lokale Strahlenbehandlung der Prostata sinnvoll sein; diesbezüglich wird auf [Kapitel 7.5](#) der Leitlinie verwiesen.

Obwohl z. B. die Daten der STAMPEDE-Studie [985] nahelegen, dass Abirateron und ADT über die Patientengruppe mit high-risk-Kriterien hinaus wirksam ist, wurde von den Leitlinienexperten angesichts der zahlreichen Therapiealternativen keine Notwendigkeit gesehen, eine über die Zulassung hinausgehende Empfehlung auszusprechen. Entsprechend berücksichtigen die [Empfehlung 7.30](#) und [Empfehlung 7.31](#) die Indikationsstellung und Therapiekonstellation der Zulassungsstudien, für die dementsprechend Daten aus RCTs vorliegen.

Die Empfehlung [Empfehlung 7.31 a](#) (Apalutamid), [Empfehlung 7.31 b](#) (Enzalutamid) und [Empfehlung 7.31 c](#) (Darolutamid) berücksichtigen jeweils eine Zeitdauer von 3 Monaten zwischen Beginn der ADT und der Einleitung der Apalutamid-, Darolutamid- bzw. Enzalutamid-Therapie. In den Studien zu Apalutamid und Enzalutamid [\[975\]](#), [\[976\]](#) war aber ein Zeitraum für die ADT von 6 Monaten erlaubt, sofern die Patienten vor Studientherapiebeginn noch eine Docetaxel-Chemotherapie (bis zu 6 Zyklen) erhielten. Der Anteil der Patienten mit vorheriger Docetaxel-Chemotherapie betrug 11 % [\[975\]](#) und 18 % [\[976\]](#), sodass die Subgruppenanalysen keine Aussage erlauben, ob eine zusätzliche Chemotherapie vor Beginn des ARPI sinnvoll ist.

Die Therapiedauer ist für alle Hormon-Kombinationstherapien langfristig angesetzt, jedoch gemäß guter klinischer Praxis bei Krankheitsprogress oder dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen abubrechen oder zu modifizieren.

Die Empfehlungen richten sich entsprechend der Einschlusskriterien der zulassungsrelevanten Studien an Patienten mit ECOG 0-1 (Einschlusskriterium bzw. sehr wenige Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen, z. B. LATITUDE [\[971\]](#): 40/1199 (3,3 %), ARANOTE [\[981\]](#): 20/669 (3%) Patienten). Die Zulassung der Therapien ist jedoch nicht auf diese Patienten beschränkt. Es obliegt der Entscheidung des Arztes nach Abwägung von Nutzen und Risiken, auch Patienten mit ECOG 2 bzw. 3 zu behandeln. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass Patienten mit unkontrollierter Hypertonie oder klinisch signifikanten, kardialen Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, schwere oder instabile Angina pectoris Herzinsuffizienz, ventrikuläre Arrhythmien) ausgeschlossen waren (s. Fachinformation für die jeweiligen Ausschlusskriterien).

Yanagisawa et al. führten einen systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse über 18 randomisierte kontrollierte Studien zur Bewertung der Wirksamkeit systemischer Kombinationstherapien bei Patienten mit Prostatakrebs (nicht-metastasierender Hochrisiko-Prostatakrebs, mHSPC, nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)/metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)) durch. Auch diejenigen Studien waren inkludiert, die zur Zulassung der unter Empfehlung [Empfehlung 7.30](#) aufgeführten Kombinationen geführt haben. Die Autoren legen nahe, dass neuartige systemische Therapien das Gesamtüberleben von Patienten mit Prostatakrebs unabhängig vom Leistungsstatus verbessern (innerhalb der Einschlusskriterien der Studien). Ein schlechter Performance-Status sollte nach Ansicht der Autoren daher nicht von einer Intensivierung der Behandlung in allen Krankheitsstadien abhalten [\[995\]](#). In einem weiteren systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse wurde für Patienten mit mHSPC und Docetaxel + ADT oder ARPI-/Abirateron-basierten Kombinationen berichtet, dass diese unabhängig vom Alter von den genannten Therapien profitieren. Die Wirksamkeit war zwar bei jüngeren Patienten stärker ausgeprägt, das chronologische Alter allein scheint jedoch kein Auswahlkriterium für die Verabreichung von Kombinationstherapien in diesem Setting zu sein [\[996\]](#).

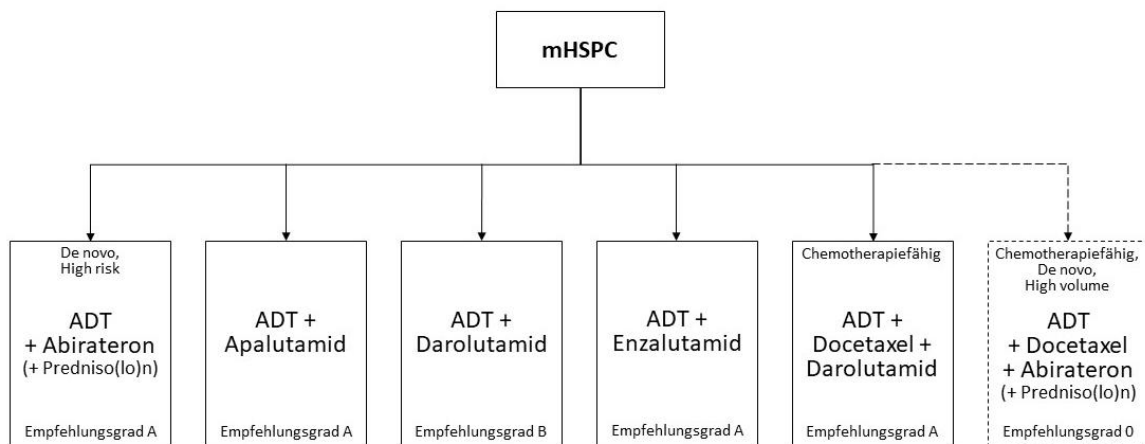


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Darstellung der gemäß 7.30 und 7.31 empfohlenen Therapieoptionen zur systemischen Therapie des mHSPC.

Vergleichende Studien zwischen den empfohlenen Kombinationen liegen nicht vor. Die Dreifach-Kombinationen kommen nur bei Eignung für eine Docetaxel-Chemotherapie in Betracht. Die Kombination aus ADT + Abirateron + Docetaxel ist in Europa nicht zugelassen. Zum Stellenwert der lokalen Strahlenbehandlung beim oligometastasierten Prostatakarzinom vgl. [Kapitel 7.5](#).

Zu [Empfehlung 7.30 a](#) und [Empfehlung 7.31 a](#) (ADT + Apalutamid)

Die Kombination aus Apalutamid in Ergänzung zu einer ADT wurde in TITAN, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit insgesamt 1.052 Patienten untersucht [\[975\]](#). Eingeschlossen wurden Patienten mit dokumentiertem mHSPC mit einem ECOG Performance-Status von 0 oder 1, die eine vorherige ADT von bis zu 3 Monaten oder bis zu sechs Zyklen Docetaxel mit ADT von bis zu 6 Monaten erhalten haben [\[975\]](#). In die Studie wurden auch Patienten mit Metastasierung nach kurativ intendierter lokaler Therapie (z. B. Prostatektomie, lokale Strahlenbehandlung) eingeschlossen, sofern diese mindestens ein Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen war [\[975\]](#).

Patienten der Interventionsgruppe erhielten Apalutamid ergänzend zur ADT, Patienten der Kontrollgruppe Placebo ergänzend zur ADT [\[975\]](#). Primäre Endpunkte waren radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) sowie Gesamtüberleben (OS); als sekundäre Endpunkte wurden die Zeit bis zu einer Chemotherapie, die Zeit bis zu einer Verschlechterung von Schmerz, die Zeit bis zur Langzeitanwendung von Opioiden sowie die Zeit bis zu skelettassoziierten Ereignissen benannt [\[975\]](#).

Insgesamt zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Apalutamid + ADT in den primären Studienendpunkten rPFS und OS. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering mit insgesamt höheren Raten in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe. Hautausschläge wurden mit Apalutamid deutlich häufiger beobachtet. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse einschließlich Nebenwirkungen findet sich in der [Tabelle 22](#), [\[975\]](#), [\[974\]](#), [\[997\]](#).

Apalutamid in der Indikation mHSPC wurde auch einer Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch das IQWiG unterzogen. In diesem Verfahren wurde vom G-BA als

zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) die Chemohormontherapie mit Docetaxel oder für Patienten mit high-risk-Kriterien Abirateron festgelegt. Da eine direkte vergleichende Studie zwischen zVT und Apalutamid nicht vorliegt, erfolgte ein adjustierter indirekter Vergleich (ADT als „Brückenkompator“), um Apalutamid mit den Docetaxel-Daten aus der STAMPEDE-Studie zu vergleichen. Insgesamt fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, aber es konnte ein positiver Effekt für Apalutamid in Bezug auf die Nebenwirkungen gezeigt werden. Das IQWiG sah insgesamt daher einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen [998], [999]. Der G-BA sah dagegen einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da lediglich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein Vorteil für Apalutamid im indirekten Vergleich gesehen wurde und dies nicht mit hinreichender Sicherheit erlaube, einen Zusatznutzen abzuleiten [1000].

Tabelle 22: Ergebnisse der RCT TITAN zur Kombinationstherapie mit Apalutamid

Patientenzahl: n=1.052		ADT + Apalutamid	ADT + Placebo	Hazard Ratio (HR) (Konfidenzintervall), Signifikanz
Nutzen:	Medianes rPFS (Monate) (95 % KI)	68,2 (62,9–72,9)	47,5 (42,1–52,8)	HR 0,48 (0,39–0,60), p<0,001
	Medianes Gesamtüberleben ¹ (Monate) (95 % KI)	NE (NE – NE)	52,2 (41,9 – NE)	HR 0,65 (0,53–0,79), p<0,0001
Schaden:	Nebenwirkungen ²	49,4 %	41,7 %	Grad 3-4 Ereignisse
		20,2 %	4,4 %	Hautausschlag
		23,1 %	16,5 %	Hitzewallungen
		20,4 %	16,9 %	Fatigue
		19,5 %	15,9 %	Hypertonie
		20,6 %	21,1 %	Rückenschmerz
		19,7 %	15,6 %	Arthralgie
		10,5 %	17,5 %	Gewichtszunahme
		13,4 %	12,7 %	Schmerzen in Extremitäten

Patientenzahl: n=1.052		ADT + Apalutamid	ADT + Placebo	Hazard Ratio (HR) (Konfidenzinter- vall), Signifikanz
		7,4 %	10,2 %	Knochenschmerz
		11,1 %	4,7 %	Juckreiz
		11,3 %	11,0 %	Obstipation
		10,7 %	6,6 %	Diarrhoe
		13,2 %	13,7 %	Anämie
	Todesfälle (unerwünschte Ereignisse Grad 5)	20 (3,8 %)	17 (3,2 %)	
Mediane Beobachtungszeit 22,7 Monate (rPFS) [975], [974] bzw. 44,0 Monate (OS, Nebenwirkungen, Todesfälle) [997] NE: nicht ermittelbar ¹ 39,5 % Crossover nach Entblindung der Studie; ² unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥10 % der Patienten eines der Behandlungsarme				

Zu [Empfehlung 7.30 a](#) und [Empfehlung 7.31 b](#) (ADT + Enzalutamid)

Die Kombination aus Enzalutamid in Ergänzung zu einer ADT gegenüber einer alleinigen ADT wurde in ARCHES, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit insgesamt 1.150 Patienten mit pathologisch bestätigtem mHSPC untersucht [976]. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, die eine vorherige ADT von bis zu 3 Monaten oder bis zu sechs Zyklen Docetaxel mit ADT von bis zu 6 Monaten in der Vorbehandlung erhalten haben [976]. Ebenso wie in der TITAN-Studie (Apalutamid) war Patienten mit Metastasierung nach kurativ intendierter lokaler Therapie (z. B. Prostatektomie, lokale Strahlenbehandlung) eine Studienteilnahme möglich. Als primärer Endpunkt wurde das rPFS untersucht [976]. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zur Aufnahme einer neuen antineoplastischen Therapie, die PSA-Rate unter der Nachweisgrenze, die objektive Ansprechrate, die Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen bezogen auf den Harntrakt, OS, die Zeit bis zu skelettbezogenen Symptomen, die Zeit bis zur Kastrationsresistenz, die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität sowie die Zeit bis zur Verschlechterung einer Schmerzsymptomatik [976].

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Enzalutamid+ADT für den primären Studienendpunkt rPFS [976], welcher bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44,6 Monaten bestehen blieb (HR 0,63, 95 % KI 0,52-0,76). Auch ein Vorteil im OS

konnte in diesem späteren Datenschnitt gezeigt werden (HR 0,66, 95 % KI 0,53-0,81; $p < 0,001$) [1001]. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering, mit insgesamt höheren Raten in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse einschließlich weiterer Nebenwirkungen findet sich in [Tabelle 23](#).

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, einem der sekundären Endpunkte, werden median 11,3 Monate für die Interventionsgruppe sowie median 11,1 Monate für die Kontrollgruppe berichtet (HR 0,96, 95 % KI 0,81-1,14; $p = 0,6548$) [976].

Enzalutamid in der Indikation mHSPC wurde auch einer Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch das IQWiG unterzogen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die konventionelle ADT jeweils in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit ECOG 0-1) oder in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Predniso(lo)n (nur für Patienten mit Fernmetastasen und ECOG 0-1) oder in Kombination mit Abirateronacetat und Predniso(lo)n (nur für Patienten mit de novo Hochrisiko-mHSPC) bestimmt. Da eine direkte vergleichende Studie zwischen zVT und Enzalutamid nicht vorliegt, erfolgte ein adjustierter indirekter Vergleich (ADT als „Brückenkomparator“), um Enzalutamid mit den Docetaxel-Daten aus der STAMPEDE-Studie zu vergleichen. Insgesamt fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, aber es konnte ein positiver Effekt für Enzalutamid in Bezug auf die Nebenwirkungen gezeigt werden. Das IQWiG sah insgesamt daher einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen [1002]. Der G-BA sah dagegen einen Zusatznutzen als nicht belegt an [1003], da lediglich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein Vorteil für Enzalutamid und dies auch nur für die ersten 6-7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung im indirekten Vergleich gesehen wurde und dies nicht mit hinreichender Sicherheit erlaube, einen Zusatznutzen abzuleiten [1000].

Tabelle 23: Ergebnisse der RCT ARCHES zur Kombinationstherapie mit Enzalutamid

Patientenzahl: n=1.150		ADT + Enzalutamid	ADT + Placebo	HR (Konfidenzintervall), Signifikanz
Nutzen:	Medianes rPFS (Monate) (95 % KI) ¹	49,8 (47,3 – NE)	38,9 (28,2 – 46,2)	HR 0,63 (0,52-0,76)
	Medianes Gesamtüberleben ^{1,2} (Monate) (95 % KI)	NE (NE – NE)	NE (49,7 – NE)	HR 0,66 (0,53-0,81), p<0,001
Schaden:	Nebenwirkungen ³	39,2 %	27,9 %	Grad 3-4 Ereignisse
		29,9 %	22,8 %	Hitzewallungen
		25,0 %	16,0 %	Fatigue
		18,2 %	11,3 %	Arthralgie
		13,3 %	12,0 %	Rückenschmerz
		13,1 %	6,1 %	Bluthochdruck
		10,1 %	3,3 %	Stürze
	Todesfälle (unerwünschte Ereignisse Grad 5)	30 (5,2 %)	12 (2,1 %)	
Mediane Beobachtungszeit 44,6 Monate [1001]				
NE: nicht ermittelbar				
¹ 31,3 % Crossover nach Entblindung der Studie (nach im Median 21,5 Monaten)				
² Sekundärer Studienendpunkt				
³ unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥10 % der Patienten eines der Behandlungsarme				

Zu [Empfehlung 7.30 b](#) und [Empfehlung 7.31 c](#) (ADT + Darolutamid)

Die Kombination aus Darolutamid in Ergänzung zu einer ADT gegenüber einer alleinigen ADT wurde in ARANOTE, einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit insgesamt 669 Patienten mit pathologisch bestätigtem mHSPC untersucht. Die Randomisierung erfolgte 2: 1 in den Darolutamid- (n=446) bzw. den Placebo-Arm (n=223) [981]. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 bis 2, die eine vorherige ADT von bis zu 3 Monaten erhalten hatten. Als primärer Endpunkt wurde das rPFS untersucht. Sekundäre Endpunkte waren OS, die Zeit bis zur Aufnahme einer neuen antineoplastischen Therapie, bis zum mCRPC, bis zur PSA-Progression, bis zur Schmerzprogression und die Rate an Patienten mit einem PSA-Wert von <0,2 ng/ml bei einem Baseline-PSA-Wert von ≥0,2 ng/ml.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 25,3 Monaten im Darolutamid-Arm und 25,0 Monaten im Placebo-Arm zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Darolutamid + ADT für den primären Studienendpunkt rPFS. Für das Gesamtüberleben konnte in diesem Datenabschnitt kein Vorteil im OS gezeigt werden (HR 0,81, 95 % KI 0,59-1,12). Alle anderen sekundären Endpunkte zeigten einen Vorteil für Darolutamid. Die unerwünschten Ereignisse waren in beiden Gruppen ähnlich. Ein geringerer Anteil der Patienten im Darolutamid- als im Placebo-Arm brach die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (6,1 % vs. 9,0 %) [981]. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse einschließlich spezifischer Nebenwirkungen findet sich in [Tabelle 24](#).

Eine Nutzenbewertung von Darolutamid + ADT nach §35a SGB V liegt aktuell noch nicht vor.

Tabelle 24: Ergebnisse der RCT ARANOTE zur Kombinationstherapie mit Darolutamid

Patientenzahl: n=669		ADT + Darolutamid	ADT + Placebo	HR (Konfidenzintervall), Signifikanz
Nutzen:	Medianes rPFS (Monate) (95 % KI)	NE (NE – NE)	25,0 (19,0 – NE)	HR 0,54 (0,41-0,71), p<0,0001
	Medianes Gesamtüberleben ¹ (Monate)	NE	NE	HR 0,81 (0,59-1,12)
Schaden:	Nebenwirkungen ²	30,8 %	30,3 %	Grad 3-4 Ereignisse
		20,4 %	17,6 %	Anämie
		12,4 %	11,3 %	Arthralgie
		11,7 %	7,7 %	Harnwegsinfektion
		9,7 %	10,4 %	Rückenschmerz
		7,4 %	12,2 %	Knochenschmerz
	Todesfälle (unerwünschte Ereignisse Grad 5)	21 (4,7 %)	12 (5,4 %)	
Mediane Beobachtungszeit 25,3 Monate (Darolutamid-Arm) und 25,0 Monate (Placebo-Arm) [981]				
NE: nicht ermittelbar				
1 Sekundärer Studienendpunkt				
2 unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥10 % der Patienten eines der Behandlungsarme				

Zu [Empfehlung 7.30 c](#) und [Empfehlung 7.31 d](#) (ADT + Abirateron + Prednison/Prednisolon)

Zur Kombinationstherapie von Abirateron und ADT liegen Daten aus zwei randomisierten klinischen Studien, STAMPEDE und LATITUDE, vor [984], [1004].

In die STAMPEDE-Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen (dagegen in LATITUDE auch ECOG 2). Ähnlich wie im Docetaxel-Arm von STAMPEDE [1004] so wurde auch im Abirateron-Arm kein Unterschied bezüglich der Metastasenlast in der Gruppe der metastasierten Patienten gemacht. Im OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie mit einer HR von 0,63 (95 % KI 0,52-0,76) in der initialen Analyse (Population: M0 und M1, any risk) [1004] bzw. 0,60 (95 % KI 0,50-0,71) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 73 Monaten (Population: M1, any risk) [985]. Auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens fand sich ein deutlicher Vorteil zwischen der Therapie- und Placebo-Gruppe (HR 0,58; $p < 0,0001$) [985] (siehe [Tabelle 25](#)).

In die zulassungsrelevante LATITUDE-Studie wurden Patienten mit **neu diagnostiziertem**, pathologisch bestätigtem mHSPC (high risk) und ECOG 0-2 eingeschlossen, die mindestens zwei von drei benannten Risikofaktoren aufwiesen (Gleason-Score von 8-10, mindestens drei Knochenläsionen, messbare viszerale Metastasen) [984], [971].

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zuvor eine Chemotherapie, eine Strahlentherapie oder einen operativen Eingriff zur Behandlung eines metastasierten Prostatakarzinoms erhielten, mit Ausnahme einer ADT mit GnRH-Analoga von weniger als 3 Monaten, einer Orchiektomie oder palliativer Strahlentherapie beziehungsweise palliativen operativen Eingriffen zur symptomatischen Behandlung [984], [971].

Als primärer Endpunkt wurden das OS sowie radiographisches, progressionsfreies Überleben (rPFS) betrachtet [984], [971]. Die Auswertung erfolgte im Rahmen einer ersten Interimsanalyse im Oktober 2016, aus deren Ergebnissen eine Entblindung sowie eine Protokollanpassung zu einer offenen Verlängerungsphase der Studie mit der Möglichkeit eines Wechsels der Behandlungsgruppe im Februar 2017 resultierte [984], [971]. Bei der Endauswertung ist der Wechsel von Patienten der Kontrollgruppe in die Interventionsgruppe nach der Entblindung (cross-over, $n=72$) zu berücksichtigen [984].

Die Endauswertung erfolgte zum 15. August 2018 mit einer medianen Beobachtungszeit von 51,8 Monaten [984]. Es bestätigte sich der Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,66, s. [Tabelle 17](#)). Die Auswertung des rPFS erfolgte nur zur ersten Interimsanalyse mit einem deutlichen Vorteil für die Kombinationstherapie von 33,0 vs. 14,8 Monaten, HR 0,47 [984], [971].

Die Nebenwirkungen in der [Tabelle 25](#) stammen exemplarisch aus der LATITUDE-Studie.

Dem Behandlungsschema der Studien [984], [1004] entsprechend wird Abirateron in der Dosierung von 1000 mg/Tag plus Prednison oder Prednisolon 5 mg/Tag beginnend innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der Androgendeprivation empfohlen.

Abirateron in der Indikation mHSPC wurde auch einer Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch das IQWiG unterzogen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die konventionelle ADT, gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) oder die konventionelle ADT in

Kombination mit Docetaxel und Predniso(lo)n bestimmt. In die Nutzenbewertung wurden die Patienten der LATITUDE-Studie sowie die M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie eingeschlossen. Grundsätzlich wurden die Ergebnisse der LATITUDE- und STAMPEDE-Studien gemeinsam betrachtet. Bei maßgeblicher Heterogenität der Ergebnisse wurde jedoch primär die LATITUDE-Studie für Nutzensaussagen herangezogen, da die Patientenpopulation der LATITUDE-Studie der Zielpopulation ähnlicher war. Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Abirateron+Predniso(lo)n+ADT vs. ADT. Außerdem fand sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich skelettbezogener Ergebnisse, hinsichtlich des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P). Allerdings fanden sich auch Anhaltspunkte für negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Das IQWiG sah insgesamt für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen [1005]. Dieser Bewertung schloss sich auch der G-BA an [1006].

Tabelle 25: Ergebnisse der RCT zur Kombinationstherapie mit Abirateron:

STAMPEDE: Patientenzahl: n=1.003 LATITUDE: Patientenzahl: n=1.199		ADT + Abirateron	ADT (Studie)	HR (Konfidenzintervall); Signifikanz
Nutzen:	STAMPEDE			
	Gesamtüberleben nach 5 Jahren (M1, any risk)	60 % (55-64)	41 % (37-45)	0,60 (0,50-0,71); p<0,0001
	Gesamtüberleben nach 5 Jahren (M1, high-risk)	49 % (43-55)	28 % (22-34)	0,54 (0,43-0,69); p<0,0001
	Progressionsfreies Überleben nach 5 Jahren (95% KI) (M1, any risk)	54 % (50-59)	37 % (33-42)	0,58; p<0,0001
	Progressionsfreies Überleben nach 5 Jahren (95% KI) (M1, high-risk)	39 % (33-46)	25 % (19-31)	0,56 (0,46-0,72); p<0,0001
	LATITUDE			
	Medianes Überleben final, Monate (95 % KI)	53,3 (48,8-NE)	36,5 (33,5-40,0)	0,66 (0,56-0,78), p<0,0001
	Progressionsfreies Überleben, Monate (Interimsanalyse)	33,0	14,8 ¹	0,47 (0,39 – 0,55); p<0,001
Schaden:	Nebenwirkungen	62 %	47 %	Grad 3-4 Ereignisse
		21 %	21 %	Rückenschmerzen

STAMPEDE: Patientenzahl: n=1.003 LATITUDE: Patientenzahl: n=1.199		ADT + Abirateron	ADT (Studie)	HR (Konfidenzintervall); Signifikanz
(exemplarisch aus LATITUDE-Studie) ²		38 %	22 %	Hypertonie
		15 %	13 %	Hitzewallungen
		16 %	14 %	Arthralgie
		23 %	4 %	Hypokaliämie
		14 %	15 %	Fatigue
		17 %	13 %	ALAT erhöht
		11 %	11 %	Obstipation
		12 %	12 %	Schmerzen in Extremitäten
		15 %	11 %	ASAT erhöht
		10 %	9 %	Periphere Ödeme
		14 %	15 %	Knochenschmerzen
		14 %	12 %	Hyperglykämie
		10 %	15 %	Anämie
Todesfälle (unerwünschte Ereignisse Grad 5)		9 (1 %)	3 (<1 %) (STAMPEDE)	
		38 (6 %)	25 (4 %) (LATITUDE)	
STAMPEDE (mediane Beobachtungszeit 40 Monate (Todesfälle [1004]) bzw. 73 Monate (OS, PFS [985])) und LATITUDE (mediane Beobachtungszeit 30,4 Monate (PFS [984]) bzw. 51,8 Monate (OS, Nebenwirkungen, Todesfälle [971])) NE: nicht ermittelbar LATITUDE und STAMPEDE unterschieden sich in den Einschlusskriterien; ¹ Daten der Interimsanalyse, ² Unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache Art in der „Safety“-Population in ≥10% der Patienten eines der Behandlungsarme				

Zu [Empfehlung 7.30 d](#) und [Empfehlung 7.31 e](#) (ADT + Darolutamid + Docetaxel)

Die vormalig bestehende Empfehlung, Patienten mit high-volume-mHSPC unter Aufklärung über die im Vergleich zu ARPI höhere Toxizität zusätzlich zur ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel anzubieten, basierte auf den Studien GETUG AFU-15,

CHAARTED und STAMPEDE [973], [1007], [1008], [1009], [982]. Auch für Patienten mit low-volume-Erkrankung wurde eine entsprechende Empfehlung ausgesprochen, allerdings mit Empfehlungsgrad 0 („kann“). Auf der Grundlage der Daten aus ARASENS und PEACE-1 konnten beide Empfehlungen jedoch nicht weiter aufrechterhalten werden. Die Dreierkombination aus ADT, Docetaxel und einem ARPI (Abirateron oder Darolutamid) ist eine neue Behandlungsoption für das mHSPC. Derzeit ist unklar, ob alle mHSPC-Patienten davon profitieren, wenn Docetaxel zu einer ADT- und ARPI-Kombination hinzugefügt wird. Bislang ist Darolutamid das einzige Medikament, das von der EMA in Kombination mit Docetaxel und ADT zugelassen ist.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie ARASENS [977] wurde die Dreierkombination aus ADT, Docetaxel und Darolutamid mit ADT, Docetaxel und Placebo verglichen. Insgesamt wurden 1.306 erwachsene Patienten mit bestätigtem mHSPC und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 randomisiert. Ausgeschlossen wurden Patienten mit ausschließlich regionärem Lymphknotenbefall (N1, unterhalb der iliakalen Bifurkation). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Auftreten eines mCRPC, die Zeit bis zum Schmerzprogress, das symptomatische skelettale ereignisfreie Überleben, die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis, die Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden systemischen antineoplastischen Therapie, die Zeit bis zur Verschlechterung krankheitsbedingter körperlicher Symptome, die Zeit bis zum Beginn einer Opioidbehandlung an sieben oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen, sowie die Nebenwirkungen.

Alle Patienten erhielten innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung eine ADT (GnRH-Agonisten oder -Antagonisten) oder unterzogen sich einer Orchiektomie und erhielten sechs Zyklen Docetaxel (75 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1 in einem Drei-Wochen-Zyklus), wobei Prednison oder Prednisolon nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht und innerhalb von 6 Wochen nach der Randomisierung begonnen wurde. Die empfohlene Prämedikation zur Vorbeugung von Docetaxel-bedingten Überempfindlichkeitsreaktionen und Flüssigkeitsretention war orales Dexamethason (8 mg 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Infusion).

Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde erreicht (Nachbeobachtungszeit für OS: 43,7 Monate [Darolutamid-Gruppe] vs. 42,4 Monate [Placebo-Gruppe]), wobei das Sterberisiko signifikant um 32,5 % gesenkt wurde (HR 0,68, 95 % KI 0,57-0,80; p<0,001). Die zusätzliche Gabe von Darolutamid war auch mit Vorteilen in sekundären Endpunkten und in vordefinierten Untergruppen verbunden (siehe [Tabelle 26](#)). Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen war in beiden Gruppen ähnlich. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder 4 lag in der Darolutamid-Gruppe bei 66,1 %, und Neutropenie war das häufigste unerwünschte Ereignis des Grades 3 oder 4 (33,7 %) [977], [978].

Darolutamid in Kombination mit einer ADT und Docetaxel in der Indikation mHSPC wurde auch einer Nutzenbewertung nach §35a SGB V durch das IQWiG unterzogen. Als zVT wurde vom G-BA die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid, Enzalutamid, Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder Docetaxel mit oder ohne Prednison/Prednisolon bestimmt. Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zum erheblichen Vorteil von Darolutamid+Docetaxel+ADT im Vergleich zu Docetaxel+ADT. Bei den schwer(wiegend)en Nebenwirkungen zeigten sich sowohl positive als auch negative

Effekte. Es ist hierbei fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt schwere Knochenschmerzen nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Vorteile in den Gesamtraten der schwer(wiegend)en Nebenwirkungen zeigten sich lediglich bei Patienten mit viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen. Bei den Vorteilen hinsichtlich der schwer(wiegend)en Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen, dass diese ggf. auf einer Mischung aus Nebenwirkungen und Symptomen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung beruhen. Demgegenüber stehen zwei Anhaltspunkte für negative Effekte bzgl. schwerer Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (beträchtliches Ausmaß) bzw. bzgl. schwerer Hypertonien (geringes Ausmaß). Zusammenfassend konstatiert das IQWiG für Patienten mit mHSPC einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Darolutamid+Docetaxel+ADT gegenüber Docetaxel+ADT [\[1010\]](#). Der G-BA sah einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid+Docetaxel+ADT gegenüber Docetaxel+ADT [\[1011\]](#).

Tabelle 26: Ergebnisse der RCT ARASENS zur Dreifachtherapie aus ADT, Docetaxel und Darolutamid

Patientenzahl: n=1.305		ADT + Docetaxel + Darolutamid	ADT + Docetaxel + Placebo	HR (Konfidenzintervall), Signifikanz
Nutzen:	Medianes Gesamtüberleben (OS) [Monate]	NE	48,9 (95 % KI 44,4-NE)	0,68 (95 % KI 0,57- 0,80), p<0,001
	Medianes OS, <i>High Volume</i> Erkrankung [Monate]	NE (95 % KI 50,3-NE)	42,4 (95 % KI 39,7-46,0)	0,69 (95 % KI 0,57- 0,82)
	Medianes OS, <i>Low Volume</i> Erkrankung [Monate]	NE (95 % KI NE-NE)	NE (95 % KI NE- NE)	0,68 (95 % KI 0,41- 1,13)
	Medianes OS, <i>High Risk</i> Erkrankung [Monate]	NE (95 % KI NE-NE)	43,2 (95 % KI 40,0-48,9)	0,71 (95 % KI 0,58- 0,86)
	Medianes OS, <i>Low Risk</i> Erkrankung [Monate]	NE (95 % KI NE-NE)	NE (95 % KI NE- NE)	0,62 (95 % KI 0,42- 0,90)
	Mediane Zeit bis zum Auftreten eines mCRPC [Monate]	NE	19,1 (95 % KI 16,5-21,8)	0,36 (95 % KI 0,30- 0,42), p<0,001
	Mediane Zeit bis zum Schmerz-progress [Monate]	NE (30,5-NE)	27,5 (95 % KI 22,0-36,1)	0,79 (95 % KI 0,66- 0,95), p=0,01
Schaden:	Nebenwirkungen ¹	66 %	64 %	Grad 3-4 Ereignisse
		40 %	41 %	Alopezie
		39 %	39 %	Neutropenie
		33 %	33 %	Fatigue
		28 %	25 %	Anämie
		27 %	27 %	Arthralgie
		27 %	26 %	Periphere Ödeme

Patientenzahl: n=1.305		ADT + Docetaxel + Darolutamid	ADT + Docetaxel + Placebo	HR (Konfidenzintervall), Signifikanz
		26 %	24 %	Diarrhoe
		23 %	20 %	Obstipation
		19 %	19 %	Hitzewallungen
		19 %	19 %	Rückenschmerz
		19 %	13 %	Reduzierter Appetit
		18 %	16 %	Gewichtszunahme
		18 %	20 %	Übelkeit
		16 %	13 %	ALAT erhöht
		15 %	12 %	Schmerz in Extremitäten
		14 %	10 %	ASAT erhöht
		13 %	14 %	Pyrexie
		13 %	9 %	Hypertonie
		13 %	11 %	Husten
		12 %	13 %	Knochenschmerz
		12 %	10 %	Periphere Neuropathie
		11 %	12 %	Schlaflosigkeit
		11 %	9 %	Hyperglykämie
		11 %	10 %	Muskelschmerz
		11 %	12 %	Geschmacksstörung
		10 %	10 %	Asthenie

Patientenzahl: n=1.305		ADT + Docetaxel + Darolutamid	ADT + Docetaxel + Placebo	HR (Konfidenzintervall), Signifikanz
		10 %	9 %	Stomatitis
		10 %	10 %	Periphere sensorische Neuropathie
		9 %	10 %	Harnwegsinfektion
		9 %	11 %	Dyspnoe
		9 %	10 %	Malaise
	Todesfälle (unerwünschte Ereignisse Grad 5)	27 (4,1 %)	26 (4,0 %)	

NE: nicht ermittelbar

¹ unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥10 % der Patienten eines der Behandlungsarme

Quellen: [\[977\]](#) , [\[978\]](#)

Zu [Empfehlung 7.30 e](#) und [Empfehlung 7.31 f](#) (ADT + Abirateron + Prednison/Prednisolon + Docetaxel)

Eine weitere Dreierkombination, bestehend aus ADT+Abirateron+Docetaxel wurde in der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien PEACE-1 [\[979\]](#) untersucht. Die Kombination ist in den USA durch die FDA zugelassen, eine Zulassung in Europa liegt nicht vor.

PEACE-1 hatte ein 2 x 2 faktorielles Design. Eingeschlossen wurden Patienten mit bestätigtem, de novo metastasierten Adenokarzinom der Prostata und einem ECOG-Status von 0-1 (oder 2 aufgrund von Knochenschmerz). Co-primäre Endpunkte waren rPFS und OS, sekundäre Endpunkte beinhalteten u.a. die Zeit bis zum Auftreten eines mCRPC, das Prostatakarzinom-spezifische Überleben, die Zeit bis zu einem skelettbezogenen Ereignis, die Zeit bis zum Schmerzprogress und die Toxizität. Patienten mit de novo mHSPC wurden 1: 1: 1: 1 randomisiert und erhielten entweder Standard of Care (SOC: ADT±Docetaxel), SOC + Bestrahlung, SOC+Abirateron oder SOC+Bestrahlung+Abirateron. Docetaxel wurde wie folgt verabreicht: 75 mg/m² Körperoberfläche (max. 150 mg) i. v., in einem Drei-Wochen-Zyklus. G-CSF-Injektionen wurden empfohlen. Abirateron wurde wie folgt eingenommen: 1000 mg oral als tägliche Einzeldosis plus täglich zwei orale Dosen Prednison 5 mg, beginnend innerhalb von 6 Wochen nach Start der ADT. Während der Rekrutierungszeit änderte sich der Standard of Care in Bezug auf die Docetaxel-Indikation: Die Studie begann in

2013 mit ADT als SOC, von Oktober 2015 an war Docetaxel zusätzlich zur ADT erlaubt und ab August 2017 obligat Teil der Standardtherapie [979].

PEACE-1 hat gezeigt, dass die Dreierkombination aus ADT, Docetaxel und Abirateron das OS und das rPFS verbessert (siehe [Tabelle 27](#)), während die Toxizität, vor allem Bluthochdruck, leicht zunimmt. In der Gesamtpopulation hatten Patienten, die Abirateron erhielten (n=583), ein längeres rPFS (HR 0,54, 99,9 % KI 0,41-0,71; $p<0,0001$) und OS (HR 0,82, 95 % KI 0,69-0,98; $p=0,030$) als Patienten, die kein Abirateron erhielten (n=589). In der Population mit ADT und Docetaxel (n=355 in den Gruppen mit und ohne Abirateron) waren die HRs konsistent (rPFS 0,50, 99,9 % KI 0,34-0,71; $p<0,0001$; OS 0,75, 95,1 % KI 0,59-0,95; $p=0,017$) [979].

Subgruppenanalysen legen nahe, dass vor allem Patienten mit high-volume-Erkrankung profitieren (PFS: HR 0,47 [99,9 % KI 0,30-0,72], $p<0,0001$; OS: HR 0,72 [95,1 % KI 0,55-0,95], $p=0,019$), während sich für low volume zwar ein (wenn auch geringerer) Vorteil im PFS, nicht jedoch im OS ergab (PFS: HR 0,58 [99,9 % KI 0,29-1,15], $p=0,0061$; OS: HR 0,83 [95,1 % KI 0,50-1,39], $p=0,66$). Jüngste Daten deuten darauf hin, dass Männer ≥ 70 Jahre von der Zugabe von Abirateron zur SOC (mit oder ohne Docetaxel) möglicherweise weniger profitieren als Männer < 70 Jahre. Dieser Trend war bei älteren Patienten, die fit genug waren, um Docetaxel als Teil des SOC zu erhalten, weniger ausgeprägt. Die Autoren vermuten, dass Komorbiditäten und Toxizität die Schlüsselemente zur Erklärung dieser Daten sind [980].

Aufgrund der fehlenden Zulassung in Europa, des wechselnden SOC in Bezug auf Docetaxel im Studienverlauf und der zugelassenen Dreifach-Kombination aus Darolutamid, Docetaxel und ADT wird Abirateron in Kombination mit einer Chemohormontherapie als mögliche („kann“) Option beim de novo metastasierten high volume mHSPC angesehen.

Tabelle 27: Ergebnisse der RCT PEACE-1 zur Dreifachtherapie aus ADT, Docetaxel und Abirateron

		ADT + Docetaxel + Abirateron ± Bestrahlung	ADT + Docetaxel ± Bestrahlung	HR (Konfidenzintervall) , Signifikanz
Nutzen:	Radiografisches progressionsfreies Überleben [Jahre]	4,5	2,0	0,50 (99,9 % KI 0,34-0,71), p<0,0001
	Medianes Gesamtüberleben (OS) [Jahre]	NE	4,4	0,75 (95,1 % KI 0,59-0,95), p=0,017
	Medianes OS, Low Volume Erkrankung [Jahre]	NE	NE	0,83 (95,1 % KI 0,50-1,39), p=0,66
	Medianes OS, High Volume Erkrankung [Jahre]	5,1	3,5	0,72 (95,1 % KI 0,55-0,95), p=0,019
Schaden:	Nebenwirkungen ¹	63 %	52 %	≥ Grad 3 Ereignisse
		70 %	73 %	Fatigue
		40 %	36 %	Periphere Neuropathie
		22 %	13 %	Hypertonie ²
		10 %	9 %	Neutropenie ²
		6 %	1 %	Hepatotoxizität ²
		5 %	5 %	Febrile Neutropenie ²
		5 %	4 %	gGT erhöht ²
		2 %	1 %	erektile Dysfunktion ²
		4 %	3 %	alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht ²

		ADT + Docetaxel + Abirateron ± Bestrahlung	ADT + Docetaxel ± Bestrahlung	HR (Konfidenzintervall) , Signifikanz
	Todesfälle (unerwünschte Ereignisse Grad 5)	7 (2 %)	3 (1 %)	
NE: nicht ermittelbar				
¹ häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population				
² häufige schwere unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3 in ≥5 % der Patienten eines der Behandlungsarme Quelle: [979] ,				

Mittlerweile gibt es zahlreiche Kombinationstherapien beim mHSPC, für die eine Überlegenheit gegenüber der reinen ADT nachgewiesen worden ist. Die verschiedenen Therapien unterscheiden sich u. a. bezüglich Zulassungsstatus bzw. Indikation sowie Nebenwirkungsspektrum. Zu den Vorteilen der einen oder der anderen Variante der Kombinationstherapie für spezifische Patientengruppen kann keine Aussage getroffen werden, da es keine direkt vergleichenden Studien gibt. Lediglich in der mehrarmigen STAMPEDE-Studie gab es einen Docetaxel- und einen Abirateron-Arm [\[985\]](#), und es wurde ein stärkerer Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen unter Abirateron als unter Docetaxel berichtet, ebenfalls jedoch nicht im direkten Vergleich. Ein Unterschied im Gesamtüberleben oder tumorspezifischen Überleben bestand dagegen nicht. Auch für Apalutamid gibt es einen indirekten Vergleich zum Docetaxel-Arm der STAMPEDE-Studie (s. o.); in einer IQWiG-Bewertung dieses Vergleichs wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Apalutamid aufgrund von Vorteilen in der Kategorie Nebenwirkungen gesehen. Insgesamt scheint bei den Hormonpräparaten der neuen Generation also ein günstigeres Nebenwirkungsprofil zu bestehen, andererseits ist die Therapiedauer länger und für Risikopatienten ist bei Abirateron, die ebenfalls langfristige Gabe von Glucocorticoiden zu bedenken.

Aufgrund der Daten der ARASENS-Studie [\[977\]](#), die einen Überlebensvorteil für die Dreifach-Kombination Darolutamid, Docetaxel plus ADT gegenüber Docetaxel plus ADT gezeigt hat, wird die alleinige Chemohormontherapie nicht mehr als SOC angesehen. Da keine vergleichende Studie zwischen Darolutamid, Docetaxel plus ADT und einem ARPI plus ADT vorliegt, ist unklar, ob bzw. welche Patienten von der Addition von Docetaxel profitieren. Andererseits bleibt Docetaxel eine Therapieoption beim mCRPC mit nachgewiesenem OS-Vorteil. Insofern stellt sich die Frage, ob die Docetaxel-Chemotherapie Teil einer frühen Therapieintensivierung beim mHSPC oder erst später beim Progress zum mCRPC gegeben werden soll. Die aktuell verfügbaren Daten erlauben diesbezüglich keine Empfehlung, sodass die Therapieentscheidung individuell getroffen werden muss. Insgesamt sind daher bei der Wahl der Therapie bei entsprechender Indikation die Patientenpräferenzen, mögliche Nebenwirkungen sowie das bestehende Komorbiditätsprofil nach partizipativer Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. Obwohl auch mit einer „einfachen“ ADT relativ lange Überlebenszeiten erreicht werden können, sodass z. B. bei mutmaßlich eingeschränkter Lebenserwartung nicht zwingend eine Kombinationsbehandlung

verabreicht werden muss, stellen die in [Empfehlung 7.30](#) empfohlenen Kombinationen heute den SOC dar. Ob Patienten mit initial bereits schlechtem Performance-Status und fehlender Verbesserung unter einer initialen Hormontherapie innerhalb von 3 Monaten tatsächlich von einer frühen Kombinationsbehandlung profitieren, ist unklar, sodass eine Einschränkung der Empfehlungen auf Patienten mit gutem Performance-Status (ECOG 0-1) erfolgte. Dennoch ist ein ECOG-Score von 2 oder 3 nicht zuletzt auch indikationsgemäß nicht als Ausschlusskriterium für die beschriebenen Therapien zu verstehen.

Zu [Empfehlung 7.32](#)

In allen Zulassungsstudien wurde die Therapie bei Progress oder intolerablen Nebenwirkungen abgebrochen. Unabhängig davon wurde die ADT in der Regel weitergeführt. Muss z. B. Docetaxel als Teil einer Dreifach-Kombination aufgrund einer Chemotherapie-bedingten Toxizität abgebrochen werden, dann soll die übrige Therapie unabhängig davon weitergeführt werden. Andersherum soll bei intolerablen Nebenwirkungen, die z. B. auf Darolutamid zurückzuführen sind, die Docetaxel-Chemotherapie möglichst wie geplant durchgeführt werden. Schließlich kann bei typischen Nebenwirkungen eines bestimmten ARPI auch der Versuch sinnvoll sein, eine Kombinationsbehandlung mit einem anderen ARPI fortzusetzen.

Zu [Empfehlung 7.33](#)

Eine sofortige hormonablative Therapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [\[983\]](#). Wie im [Kapitel 6.7](#) beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom ausgeführt, sind die Ergebnisse jedoch im nicht-metastasierten und ebenso im metastasierten Stadium für das Gesamtüberleben nicht eindeutig. Aufgrund der guten Ansprechraten und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im symptomatischen metastasierten Stadium wird jedoch eine starke Empfehlung zur sofortigen hormonablativen Therapie ausgesprochen. Die kausale Therapie ist einer symptomatischen Behandlung eindeutig vorzuziehen. Neben einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gibt es Hinweise darauf, dass eine frühzeitig eingeleitete Androgendeprivation Komplikationen infolge einer Progression der Grunderkrankung (z. B. durch eine pathologische Fraktur) reduziert [\[1012\]](#).

7.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

7.34	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Zur Definition eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms unter Androgensuppression sollen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: • Testosteronspiegel <50 ng/dl und gleichzeitig ○ Biochemischer Progress mit drei konsekutiven Anstiegen des PSA-Wertes im mindestens wöchentlichen Abstand, Anstieg des PSA-Wertes um mindestens 50 % gegenüber dem Nadir und PSA-Wert >2 ng/ml; und/oder ○ Progress in der Bildgebung.	
	Starker Konsens	

7.35	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung.	
	Starker Konsens	

7.36	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär im Tumorboard beraten und festgelegt werden.	
	Starker Konsens	

7.37	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Die folgenden, für eine Therapieentscheidung ausschlaggebenden Faktoren sollen berücksichtigt werden: • Symptomatik • Prädiktive histologische, bildgebende und genetische Diagnostik (Darstellung der Parameter im Hintergrundtext) • Vorthapien und Therapieansprechen • Progressionsdynamik • Lokalisation von Metastasen und Tumorlast • Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität • Nebenwirkungen der Therapieoptionen • Patientenpräferenz	
	Starker Konsens	

7.38	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei geriatrischen Patienten (über 70 Jahre und multimorbid, oder über 80 Jahre) sollte zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie ein geriatrisches Assessment (z. B. ISAR, G8) durchgeführt werden.	
	Konsens	

7.39	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom soll die Androgendeprivationstherapie fortgesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.34](#)

Nur bei adäquater kastrationsäquivalenter Testosteronsuppression kann von einer androgenunabhängigen bzw. kastrationsresistenten Erkrankung ausgegangen werden. Der Begriff des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) wurde im Jahr 2008 von der Prostate Cancer Working Group 2 geprägt. Er beschreibt den klinischen und/oder biochemischen Progress eines Prostatakarzinoms bei sehr niedriger Serumtestosteronkonzentration. Entsprechend dem Vorgehen in klinischen Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel beim metastasierten CRPC (mCRPC) und den Kriterien der Zulassungsbehörden folgend, wurde in den vorgehenden Versionen der S3-Leitlinie und in der aktuellen EAU Guideline [\[597\]](#) der tradierte Grenzwert für die Suppression des Testosteronspiegels bei <50 ng/dl (<1,7 nmol/L) übernommen.

Dieser Wert wurde vor mehr als 40 Jahren festgelegt, als die Testosteronmessung weniger empfindlich war [1013]. Der Mittelwert nach chirurgischer Kastration liegt bei 15 ng/dL liegt [1014]. Möglicherweise sollte längerfristig ein angemessenerer Wert bei <20 ng/dL (<0,7 nmol/L) definiert werden, da niedrigere Spiegel mit einer besseren Prognose assoziiert sind [1015], [1016], [1017].

Der klinische Progress wird durch radiologische und/oder nuklearmedizinische Bildgebung dokumentiert. In der EAU-Guideline wird ein Progress in der Bildgebung als das Auftreten neuer Metastasen wie folgt definiert: mind. zwei neue Knochenmetastasen im Knochenscan oder Weichteilläsionen nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien [1018]. Bei Verfügbarkeit vergleichender Aufnahmen sind auch Methoden wie die Positronenemissionstomographie (PET) für die Definition eines bildgebenden Progresses geeignet. Symptomatischer Progress ist für die Definition eines CRPC nicht ausreichend.

Zu [Empfehlung 7.35](#)

Die Behandlung des CRPC erfolgt nicht in kurativer Intention. Basis der Betreuung ist die optimale palliativmedizinische und supportive Therapie, siehe die AWMF S3-Leitlinien „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ [1019] und „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“ [1020], siehe auch Empfehlung 7.37 Neue Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen haben in den letzten Jahren zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von Patienten mit CRPC geführt, siehe Empfehlungen 7.35 ff.

Zu [Empfehlung 7.36](#)

Die therapeutischen Optionen betreffen verschiedene Fachdisziplinen. Zu einer interdisziplinären Tumorkonferenz beim CRPC gehören Urologie, internistische Onkologie, Strahlentherapie, Radiologie und Pathologie, in Abhängigkeit von Symptomatik und zu diskutierender Therapieoption auch Nuklearmedizin, Orthopädie, Neurochirurgie, Palliativmedizin oder andere Fachdisziplinen. Interdisziplinäre Tumorkonferenzen ermöglichen die Abwägung der Komplexität von Therapieoptionen und die rasche Integration neuer Diagnostik- und Therapieverfahren.

Ziele der Therapie sind die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen. Therapieassoziierte Nebenwirkungen sind kritisch gegen die Resultate der Therapie abzuwägen. Die Entscheidungsfindung bedarf einer umfassenden Aufklärung des Patienten. Die Aufklärung soll alle für eine Therapieentscheidung abzuwägenden Aspekte enthalten.

Zu [Empfehlung 7.37](#) und [Empfehlung 7.38](#)

Die individuelle Lebensdauer ist von vielen Faktoren abhängig. Von besonderer Bedeutung sind Alter und Komorbidität. Empfohlen für Patienten im Alter über 80 Jahre und für Patienten über 70 Jahre mit Multimorbidität wird ein formales, geriatrisches Screening. Geeignet sind die leicht handhabbaren, validierten Fragebögen ISAR „Identification of Seniors at Risk“ und G8 [1021]. Zur umfassenden Darstellung des geriatrischen Assessment verweisen wir auf die Living Guideline der AWMF „Geriatrisches Assessment der Stufe 2“ [1022].

Zu [Empfehlung 7.39](#)

Das CRPC ist biologisch heterogen. Neben kastrationsresistenten Tumorzellen können hormonsensitive Tumorzellen persistieren. In den Zulassungsstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel wurde die Androgendeprivationstherapie fortgeführt. Diese umfasst GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten oder einen Zustand nach bilateraler Orchiektomie.

7.4.1 Therapie des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC)

7.40	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem in der konventionellen Bildgebung nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) und einem hohen Risiko für Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit von <10 Monaten) soll zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) die Therapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (alphabetische Reihenfolge: Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid) angeboten werden.	
Evidenzlevel 1+, 1-	[1023] , [1024] , [1025] , [1026] , [1027] , [1028] , [1029] , [1030] , [1031]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.40](#)

Prostatakarzinompatienten mit Anstieg des PSA unter suffizienter Androgendeprivation bilden eine heterogene Gruppe. Das klinische Bild reicht von initialer klinischer Symptomatik (z. B. Schmerzen) mit synchronem Nachweis bildgebender Metastasen über einen verzögerten Nachweis bildgebender Metastasen bis zu lang protrahierten Verläufen mit ausschließlicher „PSA-Krankheit“. Ungünstige prognostische Faktoren sind [\[914\]](#), [\[1032\]](#):

- kurzes Intervall zwischen radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress
- Gleason-Score >8
- Basis PSA-Wert >2 ng/ml
- PSA-Verdopplungszeit <10 Monate.

Für die systemische Therapie des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von <10 Monaten sind drei Androgenrezeptor-Pathway-Inhibitoren (ARPI) zugelassen. Wir verwenden in diesem Kapitel explizit den Begriff ARPI für diese Substanzklasse und vermeiden Überbegriffe wie „New Hormonal Agents“. Letzterer würde auch Abirateron umfassen (s. u.), einen selektiven CYP17A1-Inhibitor.

Basis der Zulassungsstudien für die ARPI in der Therapie des nmCRPC war die konventionelle Bildgebung. Hierbei waren vergrößerte pelvine Lymphknoten <2 cm kein Ausschlusskriterium. Die Ergebnisse der drei Substanzen sind vergleichbar. Die Ergebnisse werden in alphabetischer Reihenfolge der zugelassenen Arzneimittel diskutiert:

Apalutamid wurde im Januar 2019 für die Europäische Union (EU) zugelassen. Grundlage war SPARTAN, eine internationale, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 1.207 Patienten [1023], [1031], [1024], [1025], [1033]; [1034]. Die Randomisierung erfolgte 2: 1 zugunsten des Verum-Arms. Das mediane Alter lag bei 74 Jahren. Nach Erreichen des primären Studienendpunktes wurde die Studie im Juli 2017 entblindet und ein Cross-over ermöglicht. 76 Patienten (19 %) wechselten vom Kontroll- in den Interventionsarm.

Apalutamid+Androgendeprivation (ADT) führte zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 14 Monate; HR 0,78; $p=0,016$). Durch Cross-over von 19 % der Patienten in den Apalutamid-Arm wird der Einfluss von Apalutamid auf die Überlebenszeit möglicherweise unterschätzt. Das radiologisch erfasste, metastasenfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Apalutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfreien Überlebenszeit von 40,5 vs. 16,2 Monaten, HR 0,28. Die Zeit bis zur symptomatischen Progression war im Apalutamid-Arm signifikant mit einer H R von 0,45 verlängert, ebenso die mediane Zeit bis zur PSA-Progression, HR 0,06. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3/4 lag im ADT/Apalutamid-Arm bei 45,1 %, im ADT/Placebo-Arm bei 34,2 %. Häufiger unter Apalutamid wurden Hypertonie (14,3 %), Hautausschlag (Rash, 5,2 %), Gewichtsverlust (1,1 %), Fallneigung (1,7 %) und Frakturen (2,7 %) beobachtet. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Apalutamid-Arm bei 10,6 % versus 7,0 % im Placebo-Arm.

Darolutamid wurde im März 2020 für die EU zugelassen. Grundlage der Zulassung war ARAMIS, eine internationale, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 1.509 Patienten [1026], [1027], [1035], [1036]. Die Randomisierung erfolgte 2: 1 zugunsten des Verum-Arms. Das mediane Alter lag bei 73,6 Jahren. Nach Abschluss der Behandlungsphase konnte die Behandlung entblindet werden. Patienten im Placebo-Arm wurde ein Wechsel in den Verum-Arm ermöglicht (Cross-over, Switching). Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Darolutamid signifikant verlängert, HR 0,69 ($p=0,003$). Der Median der Überlebenszeit war zum letzten Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht. Durch Cross-over von 170 Patienten (30,6 %) vom Kontroll- in den Interventions-Arm wird der Einfluss von Darolutamid auf die Überlebenszeit möglicherweise unterschätzt. Das radiologisch erfasste, metastasenfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Darolutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfreien Überlebenszeit von 40,4 vs. 18,4 Monaten, HR 0,41. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression wurde durch Darolutamid von 7,3 auf 33,2 Monate verlängert, HR 0,13. Die Zeit bis zur Schmerzprogression war im Darolutamid-Arm signifikant mit einer HR von 0,65 verlängert, ebenso die Zeit bis zur zytotoxischen Therapie (HR 0,43) und die Zeit bis zum symptomatischen ossären Ereignis (HR 0,43). Die Rate schwerer Nebenwirkungen war in den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im ADT/Darolutamid-Arm bei 24,7

%, im ADT/Placebo-Arm bei 19,5 %. Häufiger unter Darolutamid wurden arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Rhythmusstörungen beobachtet. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Darolutamid-Arm bei 8,9 % vs. 8,7 % im Placebo-Arm.

Enzalutamid war bereits im Oktober 2018 in dieser Indikation zugelassen worden. Grundlage war PROSPER, eine internationale, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie [1028], [1029], [1030], [1037], [1038]. Die Patienten wurden 2: 1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert. Das mediane Alter lag bei 74 Jahren. Nach Erreichen des primären Studienendpunktes wurde die Studie für alle Patienten entblindet und ging in eine Open-Label-Periode über. Innerhalb dieser Periode erhielten alle geeigneten Patienten Enzalutamid nach Ermessen des Prüfarztes. Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts waren 87 Patienten aus dem Kontroll- in den Enzalutamid-Arm gewechselt. Enzalutamid führte gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 10,7 Monate (67,0 vs. 56,3 Monate; HR 0,73; $p=0,001$). Das radiologisch erfasste, metastasenfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Enzalutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfreien Überlebenszeit von 36,6 vs. 14,7 Monaten, HR 0,29. Die PSA-Ansprechrage (Abnahme >50 %) lag im Enzalutamid-Arm bei 76,3 % versus 2,4 % im Placebo-Arm, $p<0,0001$. Bei Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome zeigten sich wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag im ADT/Enzalutamid-Arm bei 48 %, im ADT/Placebo-Arm bei 27 %. Bei Korrektur auf die Expositionszeit waren die Unterschiede nicht signifikant (17 % versus 20 %). Häufiger unter Enzalutamid als im Kontrollarm traten auf (alle Schweregrade): Fatigue (46 %), muskuloskelettale Ereignisse (34 %), Hypertonie (18 %), Stürze (18 %), Beeinträchtigung von Kognition und Gedächtnis (8 %), kardiovaskuläre Ereignisse (6 %), ischämische Herzerkrankung (6 %) und Zweitneoplasien (5 %). Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Enzalutamid-Arm bei 17 % versus 9 % im Placebo-Arm.

Da es keine Daten aus direkten Vergleichen der drei zugelassenen Androgenrezeptor-Pathway-Inhibitoren gibt, wird auf die Empfehlung für ein spezifisches Präparat verzichtet.

7.4.2 Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC)

7.41	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Die systemische Therapie soll bei Bedarf in Kombination mit symptomatischen und supportiven Maßnahmen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.42	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Falls keine positiven Ergebnisse einer früher durchgeführten Keimbahntestung vorliegen, soll vor Einleitung einer systemischen Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom die Sequenzierung (Keimbahn, somatisch) von Genen, die in der Reparatur der homologen DNS-Rekombination (homologen Rekombinationsreparatur (HRR)) eine Rolle spielen, durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1-	[426]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.41](#)

Zu Details der supportiven Therapie verweisen wir auf die AWMF S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – interdisziplinäre Querschnittsleitlinie“ [\[1020\]](#).

Zu [Empfehlung 7.42](#)

Das mCRPC ist biologisch heterogen. Bei bis zu einem Drittel der Patienten werden in den Tumorzellen genetische Aberrationen gefunden, die den physiologischen Mechanismus der DNS-Reparatur beeinflussen [\[281\]](#). Hierzu gehören vor allem (in alphabetischer Reihenfolge): ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2 und PALB2 [\[1039\]](#), [\[1040\]](#), [\[426\]](#). BRCA1/2-Mutationen machen etwa ein Drittel der Aberrationen aus. Sie können sowohl hereditär bei Trägern von Keimbahnmutationen sein als auch einen somatischen Ursprung mit einer erworbenen, auf das Tumorgewebe beschränkten Alteration haben. Relevant ist die Testung auf HRR-Defekte durch die Verfügbarkeit von Inhibitoren der Poly(ADP-ribose) Polymerasen (PARP-Inhibitoren, PARPI) geworden.

Zur Testung empfohlen wird Tumorgewebe aus einer Metastase. Alternativ kann (weniger invasiv) auch das Material des Primärtumors untersucht werden. Letzteres

birgt allerdings die Gefahr, dass molekulare Veränderungen, die erst während der metastatischen Tumorprogression auftreten, verpasst werden.

7.4.2.1 Therapie des mCRPC bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation

7.43	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation und Progress nach Vorthherapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron soll eine Monotherapie mit Olaparib angeboten werden.	
Evidenzlevel 1-	[426] , [425]	
	Starker Konsens	

7.44	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation soll, falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, eine der folgenden Kombinationstherapien angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): • Niraparib + Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) • Olaparib + Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) • Talazoparib + Enzalutamid	
Evidenzlevel 1++, 1+	[1041] , [1042] , [1043] 1++: Olaparib + Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) 1+: Niraparib + Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) & Talazoparib + Enzalutamid	
	Konsens	

7.45	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Da keine Ergebnisse direkt vergleichender Studien vorliegen, sollen bei der Therapieentscheidung insbesondere die Charakteristika der jeweiligen Zulassungsstudien berücksichtigt werden.	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.43](#)

Olaparib ist ein PARP-Inhibitor. Es wurde im November 2020 in der EU als Monotherapie für Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch) zugelassen, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. Olaparib wird oral eingenommen.

Basis der Zulassung war die PROfound-Studie. In PROfound wurden 387 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, nach Progress unter Abirateron oder Enzalutamid, und mit Nachweis von Mutationen in BRCA1, BRCA2 oder ATM (Kohorte A) oder in 12 selteneren HRR-Mutationen (Kohorte B) eingeschlossen [\[426\]](#), [\[425\]](#). Dabei hatten ca. 60 % der Patienten bei Studieneinschluss bereits eine Taxan-haltige Chemotherapie erhalten, ca. 20 % der Patienten waren mit beiden Androgenrezeptor-gerichteten Medikamenten vorbehandelt. Randomisiert wurde zwischen Olaparib oder Abirateron/Enzalutamid im Verhältnis 2: 1 zugunsten des Olaparib-Arms. Olaparib führte gegenüber Abirateron/Enzalutamid in der Kohorte A (BRCA1/2; ATM) zur Steigerung der Ansprechrate (33 vs. 2 %, Odds Ratio (OR) 20,86; $p < 0,001$), zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,4 vs. 3,6 Monate; HR 0,34; $p < 0,001$) und zur Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (19,1 vs. 14,7 Monate; HR 0,69; $p = 0,02$). Der Effekt von Olaparib auf die Überlebenszeit wird möglicherweise unterschätzt, weil Cross-over im Studiendesign vorgesehen war. 69 % der Patienten im Kontrollarm wechselten bei Progress aus dem Kontrollarm zu Olaparib. Ebenfalls verlängert wurde die Zeit bis zum Progress von Schmerzen (HR 0,44; $p = 0,02$). Eine Subgruppenanalyse zu den einzelnen Genalterationen zeigte einen Vorteil von Olaparib v. a. für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen. Entsprechend wurde die Zulassung von Olaparib auf diese Gruppe beschränkt. Nebenwirkungen im Schweregrad CTCAE 3/4 traten unter Olaparib bei 51 vs. 38 % im Kontrollarm auf [\[426\]](#), [\[425\]](#). Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade mit stärkerer Ausprägung als im Kontrollarm waren Anämie (46 %), Übelkeit (41 %), Fatigue (41 %), Appetitverlust (30 %), Diarrhoe (21 %), Erbrechen (18 %), Obstipation (18 %), Husten (11 %) und Dyspnoe (10 %) [\[426\]](#), [\[425\]](#). Bei 22 % der Patienten wurde die Dosierung von Olaparib aufgrund von Nebenwirkungen reduziert, bei 18 % der Patienten wurde die Therapie abgebrochen.

Zu [Empfehlung 7.44](#) und [Empfehlung 7.45](#)

Für Patienten mit mCRPC und Nachweis einer BRCA1/2-Mutation sind Kombinationen von PARPI mit Abirateron oder Enzalutamid zugelassen, falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) festgelegte Zulassungsbedingung „Chemotherapie nicht indiziert“ war in den Zulassungsstudien nicht oder nicht einheitlich definiert. Das führt zu einer Unschärfe bei Übertragung der Studienergebnisse auf die Versorgung. Aufgrund dieser Zulassungsbestimmung wird bei der Verordnung eine Dokumentation in der Patientenakte dahingehend empfohlen, warum aus ärztlicher Sicht die Therapie mit Cabazitaxel oder Docetaxel nicht indiziert ist. Klinisch ist eine Differenzierung zwischen „Chemotherapie nicht indiziert aufgrund der Grundkrankheit“ und „Chemotherapie nicht indiziert aufgrund von Kontraindikationen“ sinnvoll.

Die Daten zu den drei zugelassenen Kombinationstherapien zeigen durchgehend einen positiven Einfluss der PARPI auf das radiologische progressionsfreie Überleben. Die Daten zum Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit sind teilweise noch unreif. Die Ergebnisse zu Kombinationstherapien mit PARPI werden nachfolgend detailliert dargestellt:

Olaparib ist in Kombination mit Abirateron (und Prednison/Prednisolon) zur Behandlung von Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist, zugelassen. Basis der Zulassung war PROpel, eine internationale, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 796 Patienten zum Vergleich von Abirateron + Olaparib gegenüber Abirateron + Placebo. Darüber hinaus stehen Daten aus der vorhergehenden, randomisierten, ebenfalls placebokontrollierten Phase-II-Studie „Studie 8“ zur Verfügung (n=142); hier wurden Patienten nach Docetaxel-Vorthherapie im Stadium des mHSPC eingeschlossen [1044], [1045], [1046], [1041], [1047], [1048]. In PROpel waren Patienten nicht vorselektiert im Hinblick auf homologe Rekombinationsdefizienz (HRD). In der Gesamtpopulation von PROpel führte Abirateron + Olaparib gegenüber Abirateron + Placebo zur statistisch signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens mit 25,0 vs. 16,4 Monaten (HR 0,67; $p < 0,0001$) und zur Tendenz einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit 42,1 vs. 34,7 Monaten (HR 0,81; $p = 0,054$). Die starke Empfehlung zum Einsatz von Olaparib in Kombination mit Abirateron bei Patienten mit BRCA1/2-Mutation basiert auf der Analyse einer Subpopulation von 85 Patienten. Hier führte Olaparib + Abirateron gegenüber Abirateron zu einer sehr deutlichen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einer HR von 0,29 (KI 0,14-0,56). Bei separater Analyse der Subpopulation von Patienten ohne BRCA-Mutation lag die HR bei 0,91 (KI 0,73-1,13). Das radiologische progressionsfreie Überleben wird sowohl bei Patienten mit HRR-Mutation (HR 0,50; KI 0,34-0,73) als auch ohne nachgewiesene HRR-Mutation (HR 0,76; KI 0,60-0,97) verlängert. In PROpel wurden Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome mittels der validierten Instrumente FACT-P, BPI-SF und EQ-5D VAS erhoben. In allen drei Instrumenten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. In der Gesamtstudie PROpel lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 bei 47,2 % im Olaparib- und bei 38,4 % im Placebo-Arm. Häufigste schwere Nebenwirkungen, die häufiger unter Olaparib auftraten, waren Anämie (15,1 %), Herzinsuffizienz (1 %) und venöse Thrombembolien (7,3 %). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 13,8 % im Olaparib- versus 7,8 % im Placebo-Arm.

Talazoparib wurde in Kombination mit Enzalutamid getestet. Es ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist. Basis der Zulassung war die multizentrische, internationale, randomisierte Phase-III-Studie TALAPRO-2 zum Vergleich von Talazoparib + Enzalutamid vs. Placebo + Enzalutamid [1043], [1049], [1033], [1050]. In der ersten Analyse der Gesamtstudie mit 805 Patienten zeigte sich für Talazoparib eine signifikante Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens mit einem noch nicht erreichten Median vs. 21,9 Monate im Placebo-Arm (HR 0,63; $p < 0,0001$). Die Analyse der präspezifizierten Kohorte von 399 Patienten mit Defekten der homologen Rekombinationsreparatur einschließlich BRCA1/2-Mutationen zeigte ebenfalls eine signifikante Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens mit einem noch nicht erreichten Median vs. 13,8 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,45; $p < 0,0001$). Bei Analyse der Subgruppe von Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation war der Unterschied deutlicher mit einem nicht erreichten Median vs. 11,0 Monate (HR 0,20; $p < 0,0001$). In der Analyse der Gesamtüberlebenszeit für die Gesamtpopulation

zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR 0,89; 95 % KI 0,69-1,14). In der HRR-defizienten Kohorte war das mediane Gesamtüberleben im Talazoparib-Arm nicht erreicht vs. 33,7 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,69; $p=0,07$). Die HR für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen lag bei 0,61 ($p=0,16$), für HRR-defiziente Patienten ohne BRCA1/BRCA2-Mutationen bei 0,66 ($p=0,11$). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 traten in TALAPRO-2 in der Gesamtpopulation bei 75,0 % der Patienten im Talazoparib- und bei 45 % im Placebo-Arm auf. Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen Anämie, Fatigue, Neutropenie, Thrombozytopenie und Appetitlosigkeit. Die häufigste schwere Nebenwirkung war eine Anämie (46 %). 39,2 % der Patienten erhielten >1 Erythrozytenkonzentrat [1051]. Die Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verschlechterung des Gesundheitszustandes wurde durch Talazoparib im Median um 5,8 Monate verlängert (HR 0,78; $p=0,0384$), bei anderen Parametern des Patient-Reported-Outcome zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Daten zum Einfluss von Talazoparib auf die Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif.

Niraparib wird in einer Fixkombination mit Abirateron angeboten. Niraparib + Abirateron (und Prednison/Prednisolon) ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen, bei denen eine Chemotherapie nicht indiziert ist. Basis der Zulassung war MAGNITUDE, eine internationale, multizentrische, randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 765 Patienten in drei Kohorten [1042], [1052], [1053], [1054]. Kohorte I umfasste Patienten mit mCRPC und Mutationen in HRR-Genen, Kohorte II Patienten ohne Nachweis von Mutationen in HRR-Genen, Kohorte III Patienten zur Behandlung mit der Fixkombination. Die folgenden Ausführungen betreffen Patienten mit BRCA1/2-Mutation. Niraparib + Abirateron führte gegenüber Abirateron zur signifikanten Verlängerung des radiologischen, progressionsfreien Überlebens von 19,5 vs. 10,9 Monate (HR 0,55; $p=0,0007$). Die Zeit bis zum symptomatischen Progress wurde ebenfalls signifikant verlängert (HR 0,54; $p=0,0071$). Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Niraparib mit 29,3 vs. 28,6 Monaten nicht signifikant verlängert (HR 0,88; n. s.). Die mediane Zeit bis zum PSA-Progress war im Niraparib-Arm länger als in der Kontrolle mit 18,4 vs. 9,2 Monaten. Bei Analyse von Parametern der Lebensqualität und Patienten-relevanten Endpunkten ergab sich unter Niraparib eine Tendenz zur Verlängerung in der Zeit bis zur stärksten Schmerzintensität (HR 0,70; $p=0,1338$). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 traten in MAGNITUDE bei 72,2 % der Patienten im Niraparib- und bei 49,3 % im Placebo-Arm auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen betrafen Anämie (30,2 %), Hypertonie (15,6 %) und Thrombozytopenie (7,5 %) und Neutropenie (6,6 %).

Der vierte in der EU zugelassene PARPI ist Rucaparib. Die Zulassung gilt für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom. In der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie TRITON-3 wurden 405 Patienten mit mCRPC und Nachweis einer BRCA1/2-Mutation im Verhältnis 2: 1 für Rucaparib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Docetaxel, Abirateron oder Enzalutamid) randomisiert. Rucaparib führte zur Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens mit 11,2 vs. 6,4 Monaten (HR 0,50; $p<0,001$) [1055]. In einer weiteren Subgruppenanalyse fand sich kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit ATM-Mutationen. Rucaparib ist von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, nicht für die EU.

Auch der Einsatz von Cabazitaxel ist in dieser Indikation möglich und vom Zulassungstext abgedeckt, z. B. bei Patienten nach Chemohormontherapie im Stadium des mHSPC. Da diese Patientengruppe bisher klein ist, wurde Cabazitaxel nicht explizit in die Empfehlung aufgenommen.

7.4.2.2 Therapie des mCRPC bei Nachweis eines HRR-Defektes (außer BRCA1/2)

7.46	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Patienten mit Nachweis eines Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) außer BRCA1/2, die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): • Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) • Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) + Olaparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist) • Docetaxel • Enzalutamid • Enzalutamid + Talazoparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist)	
	Konsens	

7.47	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Entscheidung für eine Kombinationstherapie soll insbesondere die zugrundeliegende homologen Rekombinationsreparatur (HRR)-Alteration berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen**Zu [Empfehlung 7.46](#) und [Empfehlung 7.47](#)**

Aufgrund des Wirkmechanismus der PARPI und aufgrund vorhergehender Erfahrungen bei anderen Krebserkrankungen waren Zulassungsstudien nicht allein für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen, sondern übergreifend für Patienten mit HRR-Defekten konzipiert. Details der Studien und Ergebnisse sind im Hintergrundtext zu [Empfehlung 7.44](#) dargestellt. Nach aktuellem Wissensstand wird dieses Vorgehen der Vielfalt der zugrundeliegenden, genetischen Aberrationen nicht gerecht. Metaanalysen werden zeigen, ob und welche weiteren Genmutationen prädiktiv für die Wirksamkeit und den Einsatz von PARPI sind. Deshalb beschränkt sich die Empfehlung allgemein auf den Einsatz zugelassener Therapien, ohne eine spezifische Empfehlung für ein spezifisches Arzneimittel oder eine spezifische, genetisch definierte Subgruppe.

7.4.2.3 Therapie des mCRPC ohne Nachweis eines HRR-Defektes

7.48	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): • Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) • Docetaxel • Enzalutamid	
Evidenzlevel 1+	[1056] , [1057] , [1058]	
	Konsens	

Hintergrundinformationen**Zu [Empfehlung 7.48](#)**

Die Empfehlungen werden in alphabetischer Reihenfolge diskutiert:

Der CYP-17-Hemmer Abirateron bewirkt eine extragonadale Hormonsuppression. Die COU-AA-302 Studie (n=1.088) zeigte einen Überlebensvorteil für Abirateron in Kombination mit Prednison im Vergleich zu Placebo mit Prednison (medianes Gesamtüberleben: 34,7 vs. 30,3 Monate, HR 0,81, 95 % KI 0,70-0,93; p=0,0033) [\[1056\]](#), [\[1059\]](#), [\[1060\]](#). Das vordefinierte Signifikanzniveau (0,001) wurde in dieser Studie nicht erreicht. Da bei Progredienz der Erkrankung ein Cross-over vom Placebo zum Abirateron-Arm erlaubt war, ist die Aussagefähigkeit des Endpunktes Überlebenszeit eingeschränkt. Darüber hinaus war die weiterführende Therapie bei Progredienz nach Abirateron nicht definiert. In der Zulassungsstudie wird zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa 8 Monaten berichtet. Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) in der Interimsanalyse einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission, Symptomatik und Lebensqualität). In der finalen Analyse werden dagegen keine Angaben zum progressionsfreien Überleben und den weiteren o. g. Endpunkten gemacht. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1). Patienten mit viszerale Metastasen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. In der Zulassungsstudie hatten 33 % (n=178) der Patienten mit Abirateron plus Prednison und 26 % (n=142) der Patienten mit Placebo plus Prednison mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung. Häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen waren Herzerkrankungen (8 vs. 4 %), erhöhte ALT-Werte (6 vs. 10 %) unter Abirateron sind Harnwegsinfektionen, Hypokaliämie, Hypertonie und periphere Ödeme; Herzerkrankungen, Hepatotoxizität und Frakturen sind weitere wichtige Nebenwirkungen.

Docetaxel gehört zu den Taxanen. Docetaxel wurde zuerst in Kombination mit Prednison/Prednisolon zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen, wird jetzt aber auch bei Hochrisikopatienten bereits in einem früheren Krankheitsstadium eingesetzt. Die Empfehlung zur Therapie beim mCRPC basiert auf der TAX-327-Studie mit 1.006 Patienten [1058]. Hier zeigte sich ein Überlebensvorteil im Median von 2,9 Monaten bei dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron; Randomisierung 1: 1: 1) für die Gesamtgruppe. 45 % der Patienten waren zu Beginn der Studie symptomatisch (Schmerzen definiert als ein Wert ≥ 2 auf der Present Pain Intensity (PPI)-Skala oder ein Wert ≥ 10 auf dem Analgesic-Score). 13 % der Patienten hatten einen Karnofsky Performance-Status ≤ 70 %. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 20 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Alopezie (65 %), Fatigue (53 %), Übelkeit/Erbrechen (42 %), Neutropenie (32 %), Diarrhoe (32 %), sensorische Neuropathie (30 %), Onychodystrophie (30 %). Der Anteil therapieassoziiierter Todesfälle lag bei 0,3 %. Signifikant mehr Patienten, die Docetaxel erhalten haben, berichteten von einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Mitoxantron, die medianen Veränderungen waren aber gering. In der TAX-327-Studie war neben der dreiwöchigen Gabe auch die wöchentliche Gabe mit einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens (0,9 Monate; n. s.) im Vergleich zu Mitoxantron verbunden. Neben den Zulassungsstudien berichten „Real-World“-Daten über eine Docetaxel-„Rechallenge“. Diese Daten legen nahe, dass eine „Rechallenge“ nach initialem Ansprechen mit einem PFS von mindestens 6 Monaten effektiv sein kann [1061].

Enzalutamid inhibiert den Androgenrezeptor-Signalweg auf unterschiedlichen Ebenen. Neben der Hemmung des Androgenrezeptors verhindert Enzalutamid dessen Translokation in den Zellkern, die DNA-Bindung sowie die Aktivierung von Kofaktoren. In der Zulassungsstudie zur Erstlinientherapie [1057], [1062], [1063] zeigte sich ein Überlebensvorteil für Enzalutamid gegenüber Placebo (Ergebnisse der geplanten Interimsanalyse – medianes Gesamtüberleben: 32,4 vs. 30,2 Monate, HR 0,71, 95 % KI 0,60-0,84; $p < 0,001$). Das als koprimary Endpunkt definierte radiologisch progressionsfreie Überleben wurde nicht in die Nutzenbewertung für die Zulassung einbezogen. Unter den sekundären Endpunkten wurden patientenrelevante signifikante Unterschiede zwischen Enzalutamid- und Placebo-Arm gefunden (Zeit bis zum ersten skelettassoziierten Ereignis (SRE), Dauer bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität oder Beginn einer Opiat-Therapie als Surrogat-Parameter für Schmerz). Es wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) eingeschlossen. Im Gegensatz zur COU-AA302-Studie mit Abirateron war der Einschluss von Patienten mit einer viszeralen Metastasierung in der PREVAIL-Studie erlaubt. Bei Studienbeginn wiesen 11,2 % der Patienten im Enzalutamid- und 12,5 % der Patienten im Placebo-Arm eine viszerale Metastasierung mit pulmonalen und/oder hepatischen Metastasen auf. Sehr häufige Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind Hitzewallungen (HR 2,29) und Kopfschmerzen. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Neutropenie, visuelle Halluzinationen, Angst, kognitive Störung, Gedächtnisstörung, Hypertonie, trockene Haut, Juckreiz, Frakturen und Stürze. In der Arzneimittelinformation wird außerdem auf Interaktionen mit CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren hingewiesen. Ein möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel wird für 14 Arzneimittelgruppen gelistet. Enzalutamid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Auch der Einsatz von Cabazitaxel ist in dieser Indikation möglich und vom Zulassungstext abgedeckt, z. B. bei Patienten nach Chemohormontherapie im Stadium des mHSPC. Da diese Patientengruppe bisher klein ist, wurde Cabazitaxel nicht explizit in die Empfehlung aufgenommen.

Unsicherheit herrscht derzeit zur Sequenztherapie, da keine Daten aus randomisierten Studien mit kombiniert vorbehandelten Patienten vorliegen.

7.4.2.4 Therapie des mCRPC in Abhängigkeit von Vorthérapien

7.49	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten, die in der Vorthherapie kein Taxan erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, soll die Therapie mit Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	
Evidenzlevel 1+	[1058] , [1064]	
	Starker Konsens	

7.50	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad 0	Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die in der Vorthherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, kann, falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, eine Kombinationstherapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): • Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) + Olaparib • Enzalutamid + Talazoparib	
Evidenzlevel 1++ 1+	[1041] , [1043] 1++: Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) + Olaparib 1+: Enzalutamid + Talazoparib	
	Starker Konsens	

7.51	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Therapie mit Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid), die keine Chemotherapie bekommen können, kann Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraaxetan angeboten werden.	
Evidenzlevel 1-	[1065]	
	Starker Konsens	

7.52	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) soll eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge): • Cabazitaxel • Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraaxetan (Kriterien für die Bildgebung im Hintergrundtext)	
Evidenzlevel 1+, 1-	[1066] , [1067] , [1068] , [1069]	
	Starker Konsens	

7.53	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Statt eines Wechsels des Therapieprinzips (siehe Empfehlungen 8.44-8.48) kann Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: • Nach Vortherapie mit ARPI (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid): Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) • Nach Vortherapie mit Abirateron: Enzalutamid • Nach Vortherapie mit Abirateron, ARPI oder Docetaxel und längerem Therapieintervall: Retherapie mit Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon), Enzalutamid oder Docetaxel.	
	Konsens	

7.54	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand und symptomatischen ossären Metastasen und gleichzeitig ohne bekannte viszerale Metastasen, kann Radium-223 angeboten werden, wenn keine andere verfügbare systemische Therapie für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom geeignet ist.	
Evidenzlevel 1+	[1070]	
	Konsens	

7.55	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon angewandt werden.	
Evidenzlevel 1+	[1071]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.49](#)

Eine weitere randomisierte Studie zeigte einen Überlebensvorteil einer zweiwöchigen im Vergleich zu einer dreiwöchigen Gabe von Docetaxel und eine niedrigere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen, insbesondere von Neutropenien bei Chemotherapie-naiven Patienten [\[1064\]](#). Da die Studie im Vergleich zu anderen Studien mit Docetaxel eine relativ kurze Überlebenszeit für die dreiwöchentliche Gabe von Docetaxel gezeigt hat und zudem methodische Schwächen hat (z. B. Per-Protokoll-Analyse), werden zweiwöchige und dreiwöchige Gaben beim mCRPC gleichermaßen empfohlen.

Zu [Empfehlung 7.50](#)

Die Zulassungsbestimmungen für Olaparib in Kombination mit Abirateron und für Talazoparib in Kombination mit Enzalutamid umfassen auch Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), wenn sie in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben und falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist [\[1041\]](#), [\[1043\]](#). Allerdings ist bisher für diese Patientenpopulation kein positiver Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit oder auf progressionsfreies Überleben in der Kombination mit Linderung von Symptomen und Verbesserung von weiteren Parametern der Lebensqualität durch die Kombinationstherapie mit PARPI belegt.

Zu [Empfehlung 7.51](#)

In der multizentrischen Phase-III-PSMAfore-Studie wurde Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan gegenüber einem Wechsel des Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitors oder Abirateron bei Patienten, die noch keine taxanhaltige Chemotherapie hatten, untersucht [\[1065\]](#). In dieser Studie mit 468 Patienten führte Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan im Vergleich zum Kontrollarm zur signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) als primärer Endpunkt. Der Unterschied im medianen rPFS betrug 6,01 Monate mit einer HR von 0,49. Das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt war in beiden Gruppen vergleichbar (23,7 vs. 23,6 Monate, HR 0,98), wobei Patienten im Placebo-Arm beim Progress in den Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan-Arm wechseln konnten (Cross-over). Patienten mit Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan zeigten eine höhere radiologische Ansprechrate (50 % vs. 15 %). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3-5 lag bei 36 % im Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan- und 48 % im Kontrollarm. Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan ist aktuell in dieser Indikation nicht zugelassen. Die Zulassung beschränkt sich auf die Behandlung von Patienten mit mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Empfehlung [Empfehlung 7.52](#)).

Tabelle 28: Ergebnisse der RCT PSMAfore zu Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraaxetan

Patientenzahl: n=468		Lutetium (177Lu) Vipivotid- tetraaxetan	ARPI-Wechsel oder Abirateron	HR (Konfidenzintervall), Signifikanz
Nutzen:	Medianes rPFS (Monate) (95 % KI) ¹	11,60 (9,30-14,19)	5,59 (4,21- 5,95)	HR 0,49 (0,39-0,61)
	Medianes Gesamtüberleben ^{1,2} (Monate) (95 % KI)	23,66 (19,75 – NE)	23,85 (20,60 – 26,55)	HR 0,98 (0,75-1,28), p=0,44
Schaden:	Nebenwirkungen ^{2,3}	36 %	48 %	Grad ≥3 Ereignisse
		58 %	3 %	Trockener Mund
		33 %	29 %	Asthenie
		32 %	12 %	Übelkeit
		27 %	19 %	Anämie
		23 % %	25 %	Fatigue
		22	14 %	Obstipation
		22 %	19 %	Verminderter Appetit
		20 %	23 %	Arthralgie
		17 %	9 %	Diarrhoe
		16 %	12 %	Covid-19
		14 %	20 %	Rückenschmerz
		11 %	5 %	Erbrechen
		8 %	12 %	Periphere Ödeme
		7 %	11 %	Schmerz in Extremitäten
		7 %	14 %	Gewichtsverlust

Patientenzahl: n=468		Lutetium (177Lu) Vipivotid- tetraxetan	ARPI-Wechsel oder Abirateron	HR (Konfidenzintervall), Signifikanz
	Todesfälle (unerwünschte Ereignisse Grad 5)	4 (2 %)	5 (2 %)	
Mediane Beobachtungszeit 7,26 Monate (8,77 Monate in Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan-Arm, 4,27 Monate im „ARPI-Change“-Arm). NE: nicht ermittelbar ¹ 57 % Cross-over nach Progress im „ARPI-Change“-Arm in den Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraxetan-Arm ² Sekundärer Studienendpunkt ³ unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥10 % der Patienten eines der Behandlungsarme Quelle: [1065] ,				

Zu [Empfehlung 7.52](#)

Cabazitaxel gehört ebenfalls zu den Taxanen. Zum Einsatz von Cabazitaxel liegen Daten von drei randomisierten Studien vor. Grundlage der Zulassung war TROPIC, eine randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Cabazitaxel vs. Mitoxantron [\[1066\]](#), [\[1072\]](#), [\[1073\]](#). Eingeschlossen wurden 755 Patienten mit ausgeprägter Metastasierung in einer 1: 1-Randomisierung. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67,5 Jahren, und es wurden überwiegend (ca. 92 %) Patienten mit ECOG 0-1 aufgenommen. Im Vergleich zu Mitoxantron als Chemotherapeutikum wurde unter Cabazitaxel eine mittlere Lebenszeitverlängerung um 2,4 Monate (15,1 Monate vs. 12,7 Monate, HR 0,70; 95 % KI 0,59-0,83; $p < 0,0001$) und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,4 Monate (2,8 Monate vs. 1,4 Monate, HR 0,74, 95 % KI 0,64-0,86; $p < 0,0001$) erreicht. Signifikante Effekte auf weitere Endpunkte (Tumor-Response und PSA-Response) konnten gezeigt werden, wohingegen die Unterschiede in der Symptomatik nicht signifikant waren. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Häufigste schwere Nebenwirkung ist eine Neutropenie im Grad 3/4, mit dem Risiko von Fieber in Neutropenie und erhöhter Mortalität. In der deutschen Behandlungsrealität ist die therapieassoziierte Mortalität niedriger als in der Zulassungsstudie [\[1074\]](#). In der PROSELICA-Studie mit 1.200 Patienten wurde eine niedrigere Dosierung von 20 mg/m² mit der bislang empfohlenen Cabazitaxel-Dosierung von 25 mg/m² randomisiert verglichen [\[1075\]](#). Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und konnte zeigen, dass die niedrigere Dosierung weder bezüglich des Gesamtüberlebens noch bezüglich des progressionsfreien Überlebens unterlegen ist. Gleichzeitig wies die reduzierte Dosierung von 20 mg/m² ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die bislang eingesetzte Standarddosierung auf. So konnte insbesondere die Rate febriler Neutropenien deutlich gesenkt werden (2,1 % vs. 9,2 %). Ebenso wurden deutlich weniger Hämaturie, Diarrhoe und Fatigue beobachtet.

In der CARD-Studie wurden insgesamt 255 Patienten randomisiert mit Cabazitaxel 25 mg/m² alle 3 Wochen oder Abirateron (+ Prednion/Prednisolon) bzw. Enzalutamid behandelt [\[1076\]](#). Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine Vortherapie mit Docetaxel und dem jeweils anderen AR-gerichteten Medikament mit einer Ansprechdauer von weniger als 12 Monaten. Die Cabazitaxel-Therapie führte zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit mit 13,6 Monaten versus 11

Monaten unter dem zweiten Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Medikament (HR 0,64; $p=0,008$). Auch die mediane Zeit bis zum radiologischen Progress (8,8 vs. 4,4 Monate, HR 0,54; $p<0,001$) und das progressionsfreie Überleben (4,4 vs. 2,7 Monate, HR 0,52; $p<0,001$) wurde durch Cabazitaxel signifikant verlängert. In einer zusätzlich durchgeführten post-hoc-Analyse wurde der Einfluss des jeweils eingesetzten AR-Medikaments auf die Studienergebnisse untersucht. Der Vorteil von Cabazitaxel blieb jedoch unabhängig davon bestehen, ob die Patienten als zweites orales Therapeutikum Abirateron (HR 0,44) oder Enzalutamid (HR 0,57) erhielten.

^{177}Lu -PSMA-617 ist ein niedrigmolekularer Ligand des Prostata-spezifischen Membranantigens (PSMA), welcher mit dem therapeutischen Isotop ^{177}Lu gekoppelt ist. PSMA ist ein transmembranöses Protein, das konstitutiv in verschiedenen Geweben exprimiert wird: Prostataepithel, Dünndarm, den Nierenkanälchen, den Tränen- und Speicheldrüsen sowie im zentralen Nervensystem. Der Ligand PSMA-617 bindet über das PSMA-spezifische Glu-Urea-Lys-Bindemotiv an die katalytische Domäne des PSMA-Moleküls. Über einen Linker ist PSMA-617 mit dem Chelator DOTA verbunden, der die stabile Komplexbildung mit Radionukliden wie ^{68}Ga oder ^{177}Lu ermöglicht. ^{177}Lu emittiert niedrig-energetische β -Partikel. Es hat eine Halbwertszeit von 6,7 Tagen. ^{177}Lu -PSMA-617 wird intravenös injiziert. Die Therapie in der Zulassungsstudie bestand aus vier Infusionen mit einer Standardaktivität von 7,4 GBq im Abstand von 6 Wochen. Zwei zusätzliche Infusionen waren möglich.

Lutetium (^{177}Lu) Vipivotidtetraaxetan ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Die Therapie mit Lutetium (^{177}Lu) Vipivotidtetraaxetan wird in Kombination mit ADT, mit oder ohne Inhibition des AR-Signalwegs durchgeführt. Basis der Zulassung war VISION, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit 831 Patienten zum Vergleich von Lutetium (^{177}Lu) Vipivotidtetraaxetan gegenüber Standard of Care [1067]. Ebenfalls stehen Daten aus TheraP, einer in Australien durchgeführten, offenen, randomisierten Phase-II-Studie zum Vergleich von ^{177}Lu -PSMA-617 gegenüber Cabazitaxel zur Verfügung [1068], [1077]. Voraussetzung für den Einsatz von Lutetium (^{177}Lu) Vipivotidtetraaxetan ist die qualitätsgesicherte PSMA-PET [1078], [331], [1079]. Die Einhaltung der Qualitätskriterien ist kritisch für die Indikation zum Einsatz von Lutetium (^{177}Lu) Vipivotidtetraaxetan [1069].

In VISION führte Lutetium (^{177}Lu) Vipivotidtetraaxetan gegenüber der Standardtherapie zur signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) mit einem Unterschied im rPFS von 5,3 Monaten und einem HR von 0,40. Die radiologische Ansprechrate lag bei 51 %. Zum Datenschnitt der Zulassung fand sich in VISION eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von Lutetium (^{177}Lu) Vipivotidtetraaxetan mit einem Median von 4,0 Monaten und einem HR von 0,62 [1067]. In TheraP lag die radiologische Ansprechrate unter ^{177}Lu -PSMA-617 bei 49 % vs. 24 % im Cabazitaxel-Arm. Das rPFS wurde signifikant verlängert, mit einem Median von 2,1 Monaten und einer HR von 0,62 [1067], [1057]. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch ^{177}Lu -PSMA-617 gegenüber Cabazitaxel nicht verlängert. Parameter der Lebensqualität waren durch ^{177}Lu -PSMA-617 gegenüber Cabazitaxel verbessert.

In VISION und TheraP haben Patienten mit einer hohen Standard Uptake Value (SUV) in der PSMA-PET/CT ein besseres Ansprechen. Dabei versteht man unter SUV ein semiquantitatives Maß für die Tracer-Aufnahme in einer Region von Interesse (ROI)

[1069]. Zur Patientenselektion vor der Therapie mittels PET empfehlen sich die Kriterien aus der Zulassungsstudie für Lutetium(177Lu) Vipivotidtetraacetat (VISION) bei Einsatz von 68Ga-PSMA-11 [1078] bzw. die Kriterien der Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE) Version 2 bei Einsatz von diagnostischen mit F18-markierten PSMA-Liganden [331]. Wenn eine PSMA-PET nicht verfügbar ist, kommt eine PSMA-Bildgebung mittels Tc-99m PSMA-SPECT/CT in Betracht. Hierbei ist der Mindeststandard die Durchführung einer SPECT/CT (Kopf bis proximaler Oberschenkel).

In VISION lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 bei 52,7 % im Lutetium(177Lu) Vipivotidtetraacetat- und 38,0 % im Kontrollarm. Häufigste Nebenwirkungen von Lutetium(177Lu) Vipivotidtetraacetat im CTCAE-Grad 3/4 waren Anämie (12,9 %), Thrombozytopenie (7,9 %), Lymphozytopenie (7,8 %) und Fatigue (5,9 %). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 11,9 % im Lutetium(177Lu) Vipivotidtetraacetat-Arm. In TheraP lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 bei 33 % und signifikant niedriger als im Cabazitaxel-Arm (53 %). In VISION trat Nephrotoxizität der CTCAE-Grade 3/4 unter Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraacetat häufiger auf als im Kontrollarm. Zu beachten sind auch seltene Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz auf dem Boden einer strahleninduzierten Nephropathie nach einer hohen Anzahl an Zyklen einer 177Lu-PSMA Radioligandentherapie [1080].

Zu [Empfehlung 7.53](#)

Durch die Einführung neuer Arzneimittel in frühen Therapiephasen hat sich das Krankheitsbild des mCRPC in den letzten Jahren rasch gewandelt, siehe auch die nachfolgenden Empfehlungen zum neuroendokrinen Prostatakarzinom (NEPC). Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen geworden.

Eines der präferierten Konzepte in der Sequenztherapie von mCRPC-Patienten ist der Wechsel des „Mode of Action“, siehe 7.44 – 7.47. Der sequenzielle Einsatz von ARPI und Abirateron ist ebenfalls eine Option und ist durch die Zulassungen abgedeckt. Er wurde vor allem in retrospektiven Kohortenstudien und in Datenbanken zur Real-World-Evidenz mit Daten aus der Erstlinientherapie untersucht [597]. Bei Patienten mit kurzzeitigem Ansprechen ist ein Wechsel auf die jeweils andere Substanzklasse aufgrund von Kreuzresistenzen wenig erfolgversprechend. Daten zur Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit PARPI in diesem Patientenkollektiv liegen bisher nicht vor.

Grundlage der Betreuung von mCRPC-Patienten in allen, oben beschriebenen, palliativen Behandlungssituationen ist die optimale supportive Therapie [1081].

Zu [Empfehlung 7.54](#) und [Empfehlung 7.55](#)

Radium-223 wurde in der Europäischen Union im November 2013 zugelassen. Die EMA begrenzte 2018 die Zulassung von Radium-223 auf Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die mindestens zwei Vortherapien für die metastasierte Erkrankung erhalten haben oder die keine andere Therapie erhalten können. Der Einsatz von Radium-223 ist weiterhin begrenzt auf Patienten ohne viszerale Metastasen. Radium-223 soll nicht zusammen mit Abirateron und Prednison/Prednisolon gegeben werden. Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Radium-223 versus Best Supportive Care (BSC) bei Patienten mit mindestens zwei Vortherapien beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom liegen nicht vor.

Die erste Zulassung beruhte auf der Studie ALSYMPCA [1070], [1082]. Eingeschlossen wurden 921 Patienten mit mCRPC (mit zwei oder mehr Metastasen im Knochen, aber keinen bekannten viszerale Metastasen), 614 Patienten in die Interventionsgruppe sowie 307 Patienten in die Kontrollgruppe. Das mediane Alter lag bei 71 Jahren. 526 Patienten (57 %) wurden zuvor bereits mit Docetaxel behandelt. Für Patienten der Interventionsgruppe waren sechs Injektionen von Radium-223 im Abstand von 4 Wochen zusätzlich zum BSC geplant. Patienten der Kontrollgruppe erhielten den besten verfügbaren Therapiestandard (Placebo-Gruppe). Die Therapie mit Radium-223 führte zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Median von 14,9 vs. 11,3 Monaten (HR 0,69; $p < 0,001$). Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 lag bei 58 % vs. 65 % im Kontrollarm. Nur Thrombozytopenien traten mit 7 % häufiger unter Radium-223 auf. Bei einem Patienten wurde eine aplastische Anämie diagnostiziert. Sekundäre AML oder MDS wurden im Beobachtungszeitraum nicht dokumentiert. Relevant für Zulassungsbeschränkung durch die EMA war die Studie ERA-223 [1071], [1083]. In dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde die Kombination Abirateron + Radium-223 versus Abirateron bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom getestet. Eingeschlossen wurden asymptomatische oder gering symptomatische Patienten, die vorher keine Chemotherapie erhalten hatten. Alle Patienten erhielten zusätzlich Prednison oder Prednisolon. Die Studie wurde vorzeitig entblindet nach Hinweisen auf eine erhöhte Todesfall- und Frakturrate im Radium-223-Arm. In der publizierten Auswertung war das mediane symptomatische, skelettale, ereignisfreie Überleben etwas kürzer im Radium-223- als im Placebo-Arm (22,6 vs. 26,0 Monate, $p = 0,2636$). Die Frakturrate war mit 29 % im Radium-223-Arm mehr als doppelt so hoch als im Placebo-Arm mit 11 %. Allerdings zeigt die differenzierte Auswertung auch, dass die Frakturrate zwar höher lag, die typischen Komplikationen eines ossär metastasierten CRPC (spinale Kompression, pathologische Fraktur) deutlich seltener waren. Osteoprotektive Substanzen waren nicht eingesetzt worden. Kombinationen von Radium-223 mit ARPI sind Gegenstand aktuell noch nicht abgeschlossener, randomisierter Studien wie PEACE III. Zwischenergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion der Frakturrate bei Einsatz osteoprotektiver Substanzen [1084].

7.4.2.5 Therapie des mCRPC bei reduziertem Allgemeinzustand

7.56	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 , Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

7.57	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 , Karnofsky-Index < 70) kann zusätzlich eine der in Empfehlung Empfehlung 7.39 bis Empfehlung 7.55 aufgeführten Therapieoptionen angeboten werden, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist und keine Therapie-begrenzenden Komorbiditäten vorliegen.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.56](#) und [Empfehlung 7.57](#)

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 , Karnofsky-Index 2 aus. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. Des Weiteren können zusätzlich verschiedene Therapieoptionen angeboten werden. Hinweise bzw. Einschränkungen bei den Therapieoptionen werden in den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen 7.35-7.50.

Wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Therapie wie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden.

7.4.3 Therapie des neuroendokrinen Prostatakarzinoms (NEPC)

7.58	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Patienten mit mindestens einem der folgenden Kriterien sollte eine histologische Abklärung für ein neuroendokrines Prostatakarzinom angeboten werden: • Neu aufgetretenen Lebermetastasen • Multiple oder neu aufgetretenen lytische Knochenmetastasen mit und ohne Weichteilkomponente • Niedriger PSA-Wert bei Erstvorstellung oder bei Progression im Vergleich zur Tumorlast • Verlust oder Fehlen der PSMA-Expression zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder FDG-positive, PSMA-negative Läsionen in der PSMA-PET/CT. • Erhöhung von NSE oder Chromogranin A im Serum	
	Starker Konsens	

7.59	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Nachweis eines de novo oder transdifferenzierten neuroendokrinen Prostatakarzinoms sollte eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit Etoposid durchgeführt werden. Eine Behandlung innerhalb einer klinischen Studie ist zu präferieren.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Das neuroendokrine Prostatakarzinom (NEPC) ist eine aggressive Verlaufsform des Prostatakarzinoms, das sich durch ein hohes Metastasierungspotenzial, ein Androgenrezeptor (AR)-unabhängiges Wachstum sowie eine schlechte Prognose auszeichnet [\[1085\]](#), [\[1086\]](#).

Obwohl die Inzidenz des NEPC auf bis zu 17 % der metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinome (mCRPC) geschätzt wird [\[1087\]](#), berücksichtigt die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinie als bislang einzige Leitlinie mit internationaler Wahrnehmung das NEPC im Rahmen der Therapieempfehlungen [\[1088\]](#). Die 5. Edition der World Health Organisation (WHO) zu Tumoren der Harnwege und des männlichen Genitals hat 2022 neben den prostaticen neuroendokrinen Tumoren erstmalig das transdifferenzierte NEPC (tNEPC) im Rahmen der epithelialen Tumoren der Prostata aufgenommen.

Ursächlich für die fehlende Berücksichtigung in den übrigen Leitlinien dürfte eine Uneinheitlichkeit der klinischen Nomenklatur der NEPC, die hohe Heterogenität der Erkrankung sowie die geringe Zahl prospektiver Daten mit meist kleinen Fallzahlen sein. Aufgrund der zunehmenden klinischen Bedeutung des NEPC mit einer

wachsenden, altersadaptierten Inzidenz [1089] sowie der Änderung der Behandlungsstrategie bei Diagnosestellung hat die deutsche S3-Leitlinie das neuroendokrine Prostatakarzinom unter Berücksichtigung der angesprochenen Defizite als Expertenmeinung aufgenommen. Eine wachsende Zahl prospektiver Studien wird künftig die Evidenzlage verbessern.

NEPC können als de novo-Erkrankung bereits bei Diagnosestellung vorliegen. Sie machen weniger als 1 % der neu diagnostizierten Prostatakarzinome aus [1089]. Die meisten NEPC sind jedoch Ergebnis einer Resistenzentwicklung gegen aktuell zum Einsatz kommende Standardtherapien. Ihre Inzidenz wird auf 10-17 % der mCRPC geschätzt [1087], [1085]. Diese tNEPC entstehen aus Adenokarzinomen, die im Rahmen des Therapieverlaufs einen De- oder Transdifferenzierungsprozess durchlaufen [1090]. Zugrunde liegen komplexe zelluläre Veränderungen, deren Zusammenspiel und zeitliche Abfolge noch nicht vollständig verstanden ist. Ergebnis ist ein AR-unabhängiges Tumorwachstum. Charakteristische Genalterationen umfassen inaktivierende Veränderungen des Retinoblastoma Gens 1 (RB1) und des Tumorsuppressorproteins p53 (TP53). Ein Vorliegen von Defekten in beiden Genen begünstigt die Ausbildung eines neuroendokrinen Phänotyps [1085], [1090]. Einen wichtigen Einfluss auf die Ausbildung des NEPC haben zudem epigenetische Veränderungen (z. B. EZH2-Überexpression, DNA-Methylierung) sowie eine Dysregulation sog. Pionierfaktoren oder die lineäre Plastizität beeinflussender Transkriptionsfaktoren (z. B. SOX2, ASCL1, BRN2) [1085], [1090].

Die Prognose des NEPC ist schlecht. Dabei zeigt sich ein deutlich reduziertes medianes Gesamtüberleben der NEPC-Patienten im Vergleich zu Patienten mit Adenokarzinomen mit einem medianen Gesamtüberleben von 9-17 Monaten [1086], [1087], [1091]. Patienten mit einem rein neuroendokrinen Prostatakarzinom scheinen dabei eine schlechtere Prognose als Patienten mit Mischtumoren zu haben [1091].

Zu Empfehlung 7.58

De novo-NEPCs weisen einen AR-negativen Phänotyp mit niedrigen PSA-Serumwerten auf. Häufig besteht eine viszerale Metastasierung. Der überwiegende Teil der de novo metastasierten NEPC ist kleinzellig (64,5 %) [1089]. Das Bild der tNEPC ist heterogener. Auch sie weisen ein häufig aggressives, AR-unabhängiges Tumorwachstum auf, mit einer erhöhten Inzidenz viszeraler Metastasen [1086]. In der Literatur wird insbesondere das tNEPC teils synonym mit der aggressiven Variante eines Prostatakarzinoms (AVPC) (früher anaplastisches Prostatakarzinom) verwandt. Allerdings werden mit den ursprünglich definierten Kriterien für ein AVPC (siehe [Tabelle 29](#)) histologisch, neben NEPC, auch sog. doppelnegative Prostatakarzinome (DNPC), ohne Adenokarzinom- oder neuroendokrine Marker-Expression, sowie doppelpositive Prostatakarzinome mit einer Koexpression beider Markerkonstellationen erfasst [1090]. Zur Vereinheitlichung sollten nur Prostatakarzinome als NEPC bezeichnet werden, die histologisch die entsprechenden Kriterien erfüllen.

Tabelle 29: Kriterien für die Diagnose eines AVPC (früher anaplastisches Prostatakarzinom) nach A. Aparicio et al. 2013

C1	Histologischer Nachweis eines kleinzelligen Prostatakarzinoms (rein oder gemischt).
C2	Ausschließlich viszerale Metastasen.
C3	Radiologisch vorherrschende lytische Knochenmetastasen durch Röntgenbild oder CT-Scan.
C4	Großflächige (≥ 5 cm) Lymphadenopathie ODER ausgedehnte Tumormasse (≥ 5 cm) mit einem Gleason ≥ 8 in Prostata/Becken.
C5	Niedriger PSA-Wert (≤ 10 ng/ml) bei Erstvorstellung (vor einer ADT oder bei symptomatischer Progression im kastrierten Setting) PLUS hochvolumige (≥ 20) Knochenmetastasen.
C6	Vorhandensein von neuroendokrinen Markern in der HISTOLOGIE (positive Färbung von Chromogranin A oder Synaptophysin) ODER im SERUM (abnorm hohe Serumspiegel für Chromogranin A oder GRP) bei der Erstdiagnose oder bei Fortschreiten der Erkrankung PLUS einer der folgenden Punkte, wenn keine anderen Ursachen vorliegen: A. Erhöhte LDH-Werte im Serum ($\geq 2 \times$ IULN), B. Maligne Hyperkalzämie, C. Erhöhte CEA-Werte im Serum ($\geq 2 \times$ IULN).
C7	Kurzes Intervall (≤ 6 Monate) bis zur androgenunabhängigen Progression nach Beginn einer Hormontherapie mit oder ohne Vorhandensein von neuroendokrinen Markern.
Quelle: [1092]	

Basierend auf den AVPC-Kriterien wurden, unter Berücksichtigung weiterer Forschungsergebnisse zum NEPC sowie einer zunehmenden Implementierung des PSMA-PET-CTs im Therapiealltag klinische Kriterien definiert, die für das Vorliegen/die Entstehung eines NEPCs sprechen könnten. Aufgrund der therapeutischen Konsequenz (s. u.) sollte Patienten, die mindestens eines der genannten Kriterien erfüllen, eine histologische Abklärung bezüglich eines NEPCs angeboten werden.

Wichtige klinische Hinweise für ein mögliches NEPC sind Art und Lokalisation der Metastasierung. Während die Inzidenz von Lebermetastasen bei Prostatakarzinompatienten insgesamt selten ist (10-25 %), weisen Patienten mit neuroendokrinem Prostatakarzinom häufig eine hepatische Metastasierung auf (65 bis 83 %) [\[1091\]](#), [\[1093\]](#). Zudem wurden bei Prostatakarzinompatienten mit hepatischer Metastasierung gehäuft neuroendokrine Merkmale nachgewiesen [\[1094\]](#).

Ebenso werden osteolytische Knochenmetastasen nur bei einer Minderheit der Prostatakarzinompatienten diagnostiziert [\[1095\]](#), [\[1096\]](#). Ein Zusammenhang mit einer neuroendokrinen Differenzierung oder aggressiven Verlaufsformen des

Prostatakarzinoms wird, basierend auf kleinen Fallserien, vermutet [1097], [1098]. Systematische Analysen liegen nicht vor.

NEPC weisen ein häufig AR-unabhängiges Wachstum und damit einen niedrigen PSA-Wert auf. In einer retrospektiven Analyse von 87 NEPC-Patienten lag der durchschnittliche PSA-Wert trotz Metastasierung bei 1,20 ng/ml (0,14 ng/mL bei kleinzellig neuroendokrinen und 1,55 ng/mL bei gemischter Histologie). Ein niedriger PSA-Anstieg $\leq 0,7$ ng/ml/Monat vor Diagnosestellung des NEPC war mit einem schlechteren Überleben assoziiert [1091]. In einer Untersuchung von 183 mCRPC wiesen Männer mit einem niedrigen PSA-Wert unter 5 ng/ml in der molekularpathologischen Analyse eine stärkere tNEPC- und „RB1-loss“-Signatur auf, bei gleichzeitig verminderter AR-Transkriptionssignatur als Patienten mit einem hohen PSA-Wert. Zudem war eine Deletion/Inaktivierung von RB1 und/oder TP53 bei Männern mit niedrigem PSA-Wert häufiger (80 % vs. 41 %). Das OS war bei Männern mit PSA <5 ng/ml kürzer (medianes OS 26,7 vs. 46,0 Monate, HR 2,465, 95 % KI 0,982-6,183) [1099]. Bei Patienten mit einem lokalisierten Tumorgeschehen (clinicalT1 (cT1)-4N0M0) und hohem Gleason-Score (≥ 8) wurde in der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbank ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen PSA-Wert (≤ 4 ng/dl) und einem erhöhten Risiko für krebspezifische Todesfälle nachgewiesen. Dies wurde als Zeichen für aggressive und schlecht differenzierte bzw. anaplastische, PSA-arme Tumoren gewertet [1100]. Darüber hinaus zeigte sich für Patienten mit Gleason-Score ≥ 8 und einem pathologischen Stadium von $\geq T3a$ und einem niedrigen iPSA-Werten (<5,0 ng/ml) ein kürzeres radiologisch progressionsfreies Überleben (Log-Rank-Test, $p=0,001$) und ein höheres Risiko für ein Fortschreiten der Krankheit (HR 12,2, 95 % KI 1,18-1260,99; $p=0,036$).

NEPC verlieren häufig, zusammen mit der AR-Expression, die PSMA-Expression [1101] und können sich daher in der Bildgebung als PSMA-arme oder negative Läsionen zeigen. Dabei weisen Lebermetastasen eine häufig niedrigere PSMA-Expression auf als lymphonoduläre oder ossäre Metastasen. Dies trifft auch auf Patienten mit AR-negativen CRPC oder NEPC zu [1101]. Ein Verlust oder Fehlen der PSMA-Expression zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder FDG-positive, PSMA-negative Läsionen in der PSMA-PET/CT können daher ein Anhalt für eine neuroendokrine Transdifferenzierung sein.

Chromogranin A (CgA) ist ein Hauptbestandteil der sekretorischen Granula neuroendokriner Zellen [1102]. Die neuronenspezifische Enolase (NSE) ist ein zytoplasmatisches Enzym, das bei Nervenschäden und bei Tumoren neuroendokrinen Ursprungs erhöht ist [1103].

Zur Einordnung der Bedeutung erhöhter CgA-Werte beim metastasierten Prostatakarzinom stehen zwei systematische Übersichtsartikel zur Verfügung. In der ersten Metaanalyse wurden acht Studien mit insgesamt 686 mCRPC-Patienten identifiziert. Dabei waren ein erhöhter CgA-Spiegel mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben assoziiert (PFS: HR 2,47, 95 % KI 1,47-4,14; $p=0,0006$; OS: HR 1,47, 95 % KI 1,15-1,87; $p=0,002$). Der Einfluss auf das OS war in der Zweitlinientherapie noch ausgeprägter als in der Erstlinienbehandlung (HR (Zweitlinie) 2,33, 95 % KI 1,40-3,89; $p=0,001$; HR (Erstlinie) 1,26, 95 % KI 1,09-1,45, $p=0,001$) [1104]. In einer zweiten Metaanalyse wurden insgesamt 234 Teilnehmer aus sechs Studien berücksichtigt. Erhöhte CgA-Werte zu Studienbeginn waren mit einem ungünstigen OS assoziiert (univariate Analyse: HR 3,775, 95 % KI 1,469-9,698; $p=0,006$; multivariate Analyse: HR 3,838, 95 % KI 1,774-8,304; $p=0,001$). Die Kombination mit erhöhten NSE-Werten verbesserte die

Einschätzung des Behandlungsergebnisses zusätzlich [1105]. Darüber hinaus zeigen Studien zum Einsatz AR-gerichteter Medikamente im mCRPC, dass erhöhte CgA-Ausgangswerte über das Dreifache der oberen Norm mit einem frühen Krankheitsprogress innerhalb der ersten 3 Monate der Abirateron-Behandlung einhergehen [1106]. Fan et al. untersuchten die CgA- und NSE-Werte bei 40 Männern mit mCRPC; ein Anstieg der CgA- und/oder NSE-Werte in den ersten 3 Monaten einer Abirateron-Behandlung war ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Überleben [1107]. In einer Untersuchung mit 395 Patienten waren hohe CgA-Ausgangswerte in den Subgruppen mit Docetaxel- oder Abirateron/Enzalutamid-Behandlung ebenfalls mit einem schlechten OS assoziiert. Patienten mit hohen CgA-Ausgangswerten, die während der AR-gerichteten Therapie einen weiteren CgA-Anstieg erfuhren, hatten die schlechteste Prognose [1108]. Insgesamt deuten steigende CgA-Werte, insbesondere bei Männern mit hohen CgA-Werten zu Beginn der Behandlung, auf eine Behandlungsresistenz und wahrscheinlich eine neuroendokrine Differenzierung hin [1109].

Ein systematischer Review zur Bedeutung der NSE beim mCRPC untersuchte 1.772 Patienten aus 19 Publikationen. Eine erhöhte Serum-NSE korrelierte mit einer schlechteren Prognose der fortgeschrittenen Prostatakarzinome, insbesondere bei Progress in der Kastrationsresistenz [1110]. Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom und AR-gerichteter Behandlung ging ein hoher Serum-NSE-Spiegel zu Behandlungsbeginn mit einem verminderten krebsspezifischen Überleben einher [1111]. In einer retrospektiven Analyse von Patienten mit zweifacher PET-Bildgebung innerhalb von 4 Wochen ([68Ga]Ga-PSMA-11 und [18F]FDG PET/CT), die entweder für eine PSMA-Radioligandentherapie vorgesehen waren oder diese erhalten hatten, zeigte sich ein Mismatch (FDG+ PSMA-Läsionen) bei 62 % der Patienten. Patienten mit FDG+/PSMA-Läsionen wiesen eine signifikant höhere absolute Serumkonzentration und einen höheren relativen Anstieg der NSE auf. NSE wurde daher als potenzieller Biomarker für einen PSMA-FDG-Mismatch vorgeschlagen [1112]. In einer multinationalen prospektiven Studie zur Charakterisierung von t-NEPC (n=202 davon 17 % NEPC) waren NSE und LDH zwar im Vergleich zu den Adenokarzinom-mCRPC-Patienten deutlich erhöht, der positive Vorhersagewert der neuroendokrinen Marker NSE und CgA war allerdings gering [1087].

Zu Empfehlung 7.59

Derzeit existiert keine allgemein anerkannte Standardtherapie zur Behandlung des NEPC. In einer Analyse der SEER-Datenbank war die Chemotherapie die effektivste Behandlungsoption und erhöhte das Überleben von Patienten von 5 auf 9 Monate [1089].

Die NCCN-Leitlinien empfehlen eine Platin-basierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) in Kombination mit Etoposid oder alternativ mit Docetaxel bzw. Cabazitaxel. Im Übrigen wird auf die Leitlinien zum kleinzelligen Bronchialkarzinom verwiesen.

Die Empfehlungen der NCCN-Leitlinie basieren auf mehreren, kleinen, meist einarmigen Studien mit teils uneinheitlicher Patientenpopulation. So wurden sowohl NEPC als auch mCRPC mit Anzeichen einer neuroendokrinen Differenzierung oder erhöhten neuroendokrinen Markern eingeschlossen. Nach heutigen Kriterien werden die letzten beiden Gruppen a. e. als sog. „Doppel-Expremierer“ und nicht als NEPC im engeren Sinne klassifiziert (s. o.). Die Behandlungsschemata zeigen häufig ein anfängliches Therapieansprechen. Die Dauer des Ansprechens ist allerdings meist

kurz, mit einem medianen Gesamtüberleben von 7-19 Monaten ([Tabelle 30](#)) [\[1113\]](#), [\[1114\]](#), [\[1115\]](#), [\[1092\]](#), [\[1116\]](#), [\[1117\]](#). In einer größeren Phase-I/II, randomisierten Studie mit mCRPC-Patienten, die für AVPC angereichert war, führte die Zugabe von Carboplatin zu Cabazitaxel zu einer höheren objektiven Ansprechrate (57,1 % vs. 22,7 %) und verbesserte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) von 4,5 auf 7,3 Monate. Eine gesonderte Analyse für NEPC-Patienten erfolgte nicht [\[1118\]](#).

Bei rein oder überwiegend neuroendokriner Differenzierung sollte in Analogie zum kleinzelligen Bronchialkarzinom und basierend auf der aktuellen Datenlage die Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Etoposid bevorzugt werden. Alternativ kann v.a. auch bei Vorliegen von Mischtumoren die Kombination mit einem Taxan erfolgen. Die Rolle der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie ist aktuell noch unklar und wird in Studien überprüft. Eine Monotherapie mit Avelumab erzielte eine Ansprechrate von nur 6,7 %, das radiologisch progressionsfreie Überleben lag bei 1,8 Monaten. Die Studie wurde aufgrund einer langsamen Rekrutierung und geringer Effektivität frühzeitig abgebrochen [\[1119\]](#). Weitere zielgerichtete Therapieoptionen beispielsweise mit bispezifischen T-Zellengagern (BiTEs) und zytotoxischen Antikörperkonjugaten befinden sich in der frühen klinischen Prüfung. Ein erstes positives Signal konnte mit dem trispezifischen DLL3-T-Zellengager HPN328 mit einer Krankheitskontrollrate von über 80 % im Rahmen einer Phase-I/II-Studie erzielt werden [\[1120\]](#). Aufgrund der immer noch spärlichen Datenlage ist eine Therapie der NEPC-Patienten im Rahmen klinischer Studien dringend zu empfehlen.

Tabelle 30: Klinische Studien zum neuroendokrinen Prostatakarzinom (NEPC) und zu aggressiven Varianten eines Prostatakarzinoms (AVPC)

Autor/Jahr	Studien- design	Patienten- zahl (n)	Patientenpopulati- on (Tumorsubtypen)	Regime	Therapieerg- ebnis
Papandreou et al. 2002 [1121] ,	prospektiv	36	67 % NEPC 33 % gemischte Histologie	Cisplatin/Eto- posid/Doxoru- bicin	RR 61 %; TTP 5,8 m; OS 10,5 m
Steineck et al. 2002 [1116] ,	retrospektiv	30	30 % NEPC, 43 % anaplastisch, 13 % gemischte Histologie	Cisplatin oder Carboplatin/E- toposid	RR 50 %; OS 8-941 d
Culine et al. 2007 [1113] ,	prospektiv einarmig	41	CRPC und serologische, neuroendokrine Marker	Cisplatin/Doc- etaxel	RR 41 %; OS 12 m
Flechon et al. 2011 [1115] ,	prospektiv einarmig	55	CRPC + M (visz) Und/oder Nachweis serologischer, neuroendokriner Marker	Carboplatin/E- toposid	RR 8,9 %; PFS 2,9 m, OS 9,6 m
Aparicio et al. 2013 [1092] ,	prospektiv einarmig	113; 74	mCRPC, stratifiziert für AVPC	Erstlinie: Carboplatin/ Docetaxel Zweitlinie: Cisplatin/Eto- posid	TTP1: 5,1 m, TTP2: 3,0 m; OS 16 m
Corn et al. 2019 [1118] ,	prospektiv randomisiert	160	CRPC, stratifiziert für AVPC	Carboplatin/ Cabazitaxel vs. Cabazitaxel	AVPC: PFS: 6,0 m vs. 2,2 m; OS: 17,4 m vs. 9,9 m
Apostolidis et al. 2019 [1117] ,	retrospektiv	46	45,7 % NEPC 43,5 % gemischte Histologie	Carboplatin/ Cisplatin + Etoposid	RR 48,1 %; OS 15,5 m

7.5 Lokale Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

7.5.1 Präambel

7.60	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Evidenzlevel 1-	Unter einem oligometastasierten Prostatakarzinom wird ein Tumor mit maximal 4 in konventioneller Bildgebung (Skelettszintigraphie und CT oder MRT) nachweisbaren Knochenmetastasen ohne extraossäre viszerale Metastasen verstanden.	
	[1122] , [1123]	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 7.60](#)

Die Definition der oligometastasierten Erkrankung ist in der Literatur nicht einheitlich. Zumeist wurde dabei eine konventionelle Bildgebung genutzt. Klassifikationen, die in neuerer Zeit unter Einsatz der multiparametrischen MRT oder der PSMA-PET-Hybridbildgebung erhoben werden, sind daher mit den älteren Klassifikationen nicht direkt vergleichbar. Die Zahl bis einschließlich 4 ossären Metastasen als Grenze zur Definition des oligometastasierten Prostatakarzinoms in dieser Empfehlung wurde aus pragmatischen Gründen festgelegt in Anlehnung an die Auswertung von Burdett et al. [\[1122\]](#).

Die Effektivitätsgrenzen lagen in den verschiedenen Studien bei bis zu 2- (LATITUDE-Studie) [\[1124\]](#), bis zu 3 (CHAARTED- und STAMPEDE-Studie) [\[1123\]](#) oder bis zu 4 Knochenmetastasen (HORRAD-Studie) [\[1125\]](#), daneben wurden weitere heterogene Kriterien zur Definition genutzt [\[1125\]](#), [\[1124\]](#), [\[1123\]](#). Unter extraossären viszerale Metastasen werden im Kontext dieser Empfehlung hämatogene Metastasen in Leber, Lunge, Hirn und anderen Organen verstanden, nicht jedoch lymphogene Fernmetastasen, die eine bessere Prognose haben. Ob letztere in eine mögliche lokal ablative Therapie von Oligometastasen mit einbezogen werden, ist individuell zu entscheiden.

7.5.2 Perkutane Strahlentherapie und radikale Prostatektomie

7.61, 7.62, 7.63	Verknüpfte Empfehlungen: Evidenzbasiert	modifiziert 2025 : 7.61, 7.63 neu 2025 : 7.62
O	7.61 Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom („low volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging) kann zusätzlich zur systemischen Therapie (Androgendeprivation -ADT/ARPI- simultan, Docetaxel sequentiell) eine perkutane Strahlentherapie der Prostata angeboten werden.	1- [1122] , [1123] , [1126] , [1127]
O	7.62 Patienten mit einem neu diagnostiziertem, hormonnaiven metastasierten Prostatakarzinom (mit konventionellem Staging) und hohem lokalen Progressionsrisiko kann zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata angeboten werden.	1- [1127]
B	7.63 Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 74 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten.	1- [1122] , [1123] , [1126] , [1127]
Konsensstärke	Konsens: 7.61, 7.62 Starker Konsens: 7.63	

7.64, 7.65	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 7.64; Evidenzbasiert: 7.65	neu 2021
EK	7.64 Die radikale Prostatektomie ist als Therapieoption beim oligometastasierten Prostatakarzinom nicht hinreichend durch Evidenz belegt.	
O	7.65 Die radikale Prostatektomie kann beim oligometastasierten Prostatakarzinom nach Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Rahmen einer multimodalen Therapie angeboten werden.	2++ [1128]
Konsensstärke	Starker Konsens	

7.66, 7.67, 7.68	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 7.66; Evidenzbasiert: 7.67,7.68	neu 2021
EK	7.66 Die metastasengerichtete lokal ablativ Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom ist nicht hinreichend durch Evidenz belegt, insbesondere in Bezug auf onkologische Endpunkte.	
O	7.67 Die metastasengerichtete lokal ablativ Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom kann zur Verzögerung einer Androgendeprivation und/oder Tumorprogression eingesetzt werden.	2++ [1129] , [1128] , [1130]
B	7.68 Eine externe Strahlentherapie (EBRT) als ablativ Behandlung sollte hypofraktioniert erfolgen, vorzugsweise als stereotaktische Bestrahlung (SBRT).	2++ [1129] , [1128] , [1130]
Konsensstärke	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.61](#) bis [Empfehlung 7.63](#)

In die randomisierte STAMPEPE-Studie wurden 2.061 Männer mit mHSPC randomisiert, 1.029 in die Kontrollgruppe mit Behandlungsstandard (engl. standard of care) (SOC) und 1.032 Männer in die Gruppe mit einer zusätzlichen RT der Prostata [\[1123\]](#). In der Gesamtgruppe zeigte sich kein Überlebensvorteil, in der präspezifizierten Subgruppe mit „low metastatic burden“ (n=819) allerdings war ein signifikanter Überlebensvorteil durch die zusätzliche RT der Prostata nachweisbar (p=0,0098; HR 0,68). Dieser initial bereits vorhandene Überlebensvorteil vergrößerte sich in der Langzeitanalyse dieser Studie (n=819 Patienten mit „low metastatic burden“) (SOC+RT der Prostata versus SOC) mit einer medianen Nachbeobachtung von 61,3 Monaten auf ein medianes Überleben von 85,5 Monate vs. 63,6 Monate. Das entsprechende 5-Jahres-Überleben betrug 65 % vs. 53 % (p=0,00004; HR 0,64) [\[1131\]](#). Allerdings war in dieser Studie der SOC definiert als ADT+/-Docetaxel, also ohne die erweiterte Systemtherapie mit ARPI, wie sie dem modernen Standard im Jahr 2024 entspricht.

In einem systematischen Review (der randomisierten Studien STAMPEPE und HORRAD) zeigte sich in der Gesamtgruppe der Patienten mit hormonsensitiven oligometastasierten Prostatakarzinom wie auch in der STAMPEPE Studie kein Überlebensvorteil der zusätzlichen lokalen RT der Prostata (HR 0,92, 95 % KI 0,81–1,04, p=0,195). Im Gegensatz dazu fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil von absolut 7 % in der Gruppe der Patienten mit bis zu 4 Knochenmetastasen und lokaler RT der Prostata (p<0,05) [\[1122\]](#). Ein vergleichbarer Effekt zeigte sich in einer, allerdings ungeplanten Re-Analyse der STAMPEPE-Studie [\[1132\]](#). Die Autoren zeigten einen mit der Zunahme der Zahl an Knochenmetastasen abnehmenden Überlebensvorteil. In den Subgruppenanalysen konnte dieser Vorteil in der M1a-Situation mit nicht-pelvinen Lymphknotenmetastasen sowie bei bis zu 3 Knochenmetastasen nachgewiesen werden (HR 0,62 für Überleben, 95 % KI 0,46–

0,83). In der vierarmigen prospektiv randomisierten PEACE-1-Studie (SOC, SOC + Abirateron, SOC + RT sowie SOC + Abirateron + RT) [1127] mit 1.172 randomisierten Patienten zeigte sich durch die zusätzliche Bestrahlung der Prostata (Gesamtdosis 74 Gy, 37 Fraktionen) eine signifikante Verbesserung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (co-primärer Endpunkt der Studie neben dem Gesamtüberleben) von 4,4 (99,9 % KI 2,5-7,3 – 74/126) auf 7,5 Jahre (99,9 % KI 4,0-nicht erreicht – 55/126) in der mit ARPI behandelten low-volume-metastasierten Gruppe ($p=0,019$, HR 0,65, 99,9 % KI 0,36-1,19). Zusätzlich verbesserte sich das Eintreten der Kastrationsresistenz von median 2,5 Jahre (95 % KI 2,1-2,9) auf median 3,4 Jahre (2,8-4,5, $p=0,0069$; HR 0,74, 95 % KI 0,6-0,92). Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte sich, möglicherweise wegen der insgesamt kleinen Gruppengrößen bei komplexem Studiendesign, nicht.

In einer Netzwerk-Metaanalyse untersuchten Roy et al. [1126] anhand einer Re-Evaluation die publizierten Daten aller randomisierten Studien, bei denen SOC + ARPI, SOC + RT der Prostata sowie SOC + ARPI + RT gegenüber SOC behandelt worden waren. Insgesamt wurden die Patienten von zehn RCTs untersucht. In der SOC-Gruppe fanden sich 2.043 Patienten, in der SOC + ARPI-Gruppe 1.629 Patienten, in der SOC + RT-Gruppe 625 Patienten und in der SOC + ARPI + RT-Gruppe 126 Patienten. Die mediane Nachbeobachtungszeit dieser RCTs betrug zwischen 42,4 und 73 Monaten. In der statistischen Analyse (paarweise Vergleiche der Behandlungsgruppen der randomisierten Studien) sowie anschließend ohne den Einsatz von Docetaxel zeigte sich eine 23 %ige Reduktion der HR für den Todesfall (HR 0,77) für den Einsatz der SOC + ARPI + RT. Diese war statistisch nicht signifikant, insofern ist dieses Ergebnis nicht als sicher zu betrachten. In der Summe schätzen die Autoren das Ergebnis so ein, dass die Daten der Metaanalyse bei SOC + ARPI + RT als beste der vier untersuchten Strategien einen Überlebensvorteil bei Patienten mit low volume de novo mHSPC gezeigt haben. Diese Ergebnisse müssten durch eine individuelle Analyse der Patientendaten der zehn RCTs überprüft werden.

Neben der in der Regel prognosedeterminierenden Fernmetastasierung sind auch lokale Komplikationen durch den Primärtumor ein alltagsrelevantes Problem von Patienten mit mHSPC. Die Strahlentherapie ist hier – unabhängig von der Metastasenlast (also bei low- und high volume-Erkrankung) – eine sinnvolle Intervention. In der prospektiv randomisierten PEACE-1-Studie [1127] war die Vermeidung ernsthafter urogenitaler Komplikationen (z. B. Obstruktion, Blutung, Schmerz, Erfordernis eines Doppel-J-Katheters, TUR-P etc.) ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt, der in dieser prospektiven Kohorte allerdings retrospektiv ausgewertet wurde. Die Ergebnisse sind deshalb hypothesengenerierend. Die zusätzliche Bestrahlung der Prostata führte bei Patienten mit low-volume-Erkrankung zu einer signifikanten Reduktion schwerer urogenitaler Komplikationen durch lokale Tumorprogression um 58 % (26 % versus 11,1 %), bei dem Gesamtkollektiv von high- und low volume-metastasierten Patienten betrug die Reduktion 46 % (22,3 % versus 12,2 %) ($p<0,0002$ bzw. $p<0,0001$). Dieser Effekt war bei high-volume metastasierten Patienten vergleichbar. Analog zeigte auch die sekundäre Auswertung von 1.705 Patienten der STAMPEDE-Studie (Vergleich der Arme A und H) durch die zusätzliche Radiotherapie der Prostata (bei in der Regel hypofraktionierter Bestrahlung) eine signifikante Reduktion der Rate ernster urogenitaler Komplikationen um 43 % ($p=0,017$, HR 0,57) bei low volume und high volume metastasierten Patienten [1133]. In beiden Studien zeigte sich durch die zusätzliche Bestrahlung der Prostata keine signifikant erhöhte Toxizität schwerer ($\geq$ Grad 3) Nebenwirkungen [1133].

Die zusätzliche Radiotherapie der Prostata kann bei Karzinomen eingesetzt werden, die ein erhöhtes lokales Progressionsrisiko wie z.B. ISUP 4-5 oder cT3/T4 haben. Dieses erhöhte Progressionsrisiko ist bei lokal begrenzten high risk – oder lokal fortgeschrittenen Karzinomen u.a. durch ungeplante Subgruppenanalysen randomisierter Studien [\[1134\]](#), [\[1135\]](#), [\[1136\]](#) belegt.

In einer Subgruppenanalyse von 120/875 Patienten der SPCG-7 Studie mit high-risk-Karzinomen wurden Probebiopsien im Median 45 Monate nach Radiotherapie entnommen. Die Patienten erhielten entweder eine alleinige endokrine Therapie oder zusätzlich eine perkutane Bestrahlung der Prostata. Ein Tumorrezidiv wurde in 66% (N= 63) der nur endokrin behandelten Patienten versus in 22% (N=57) der kombiniert behandelten Patienten gefunden ($p<0,0001$, HR 7,49 – 3,18-17,7)), die große Mehrzahl der Rezidive entsprach einem ISUP 4 oder 5 [\[1134\]](#). Vergleichbare Ergebnisse wurden in der UK RR-07-Phase-3-Studie bei lokal fortgeschrittenem PCa erzielt. 1205 Patienten wurden randomisiert (1057 mit T3/4 Tumoren) in eine RT der Prostata (N=603) oder eine RT + eine lebenslange ADT (N=602). Die mediane Nachbeobachtung betrug 6 Jahre. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die kombinierte Gruppe (ÜL 7 Jahre 74% versus 66%, $p<0,05$. HR 0,77). 111 Patienten zeigten eine lokale Tumorprogression als ersten Progressionsort, 97 (87,4%) in der ADT Gruppe und 14 (12,6%) in der kombinierten Gruppe ($p<0,05$, keine nähere Angabe) [\[1135\]](#).

Darüber hinaus war das Lokalrezidivrisiko bei high-risk Karzinomen abhängig von der Gesamtdosis der Radiotherapie. In der LEVIATHAN-Studie (Metaanalyse von 18 Phase-3-Studien mit u.a. 6288 high risk Karzinomen) betrug das Lokalrezidivrisiko bei einer Gesamtdosis von >74 Gy 8% versus 12% bei einer Gesamtdosis <74 Gy ($p<0.0007$) [\[1136\]](#).

In der Gesamtbewertung unter Berücksichtigung eines möglichen Überlebensvorteils sowie der signifikanten Senkung des Risikos schwerer tumorbedingter Komplikationen entspricht die Evidenz daher einer „kann“-Empfehlung für eine lokale RT der Prostata bei oligometastasiertem Prostatakarzinom („low volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging). Der Effekt der signifikanten Senkung des Risikos schwerer tumorbedingter Komplikationen betraf in vergleichbarem Ausmaß auch die Patienten mit „high volume“ Metastasen nach CHAARTED-Kriterien. Die Evidenz entspricht auch für diese Patienten einer „kann“-Empfehlung. Die lokale RT kann bei diesen Patienten mit hohem lokalem Progressionsrisiko (z.B. T3/4-Tumore, ISUP 4-5) eingesetzt werden.

Zu [Empfehlung 7.64](#) bis [Empfehlung 7.65](#)

Zum Einsatz der radikalen Prostatektomie beim oligometastasierten Prostatakarzinom gibt es bisher keine abgeschlossenen randomisierten Studien [\[1137\]](#). Retrospektive Vergleiche sind hier aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos nur beschränkt aussagefähig. Es kann daher nicht sicher abgeschätzt werden, ob beim oligometastasierten Prostatakarzinom die radikale Prostatektomie hinsichtlich der Mortalitätsreduktion ähnlich wirksam ist wie die perkutane Strahlentherapie. Dennoch wurde durch die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung für die radikale Prostatektomie ausgesprochen, diese aber unter den Vorbehalt einer Beratung in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt. Zusätzlich wird der multimodale Charakter (Kombination mit Androgendeprivation, Strahlentherapie, erweiterter Systemtherapie) dieser Therapiestrategie betont. Nicht für eine radikale Prostatektomie beim oligometastasierten Prostatakarzinom geeignet sind Patienten,

bei denen eine ausgedehnte lokale Tumorf infiltration dies nicht sinnvoll erscheinen lässt oder Patienten, welche die mit der Operation möglicherweise verbundene Morbidität (z. B. Inkontinenz bei Kombination mit adjuvanter Strahlentherapie) nicht zu tolerieren bereit sind. Die radikale Prostatektomie beim oligometastasierten Prostatakarzinom wird erwogen, um lokalenprogressionsbedingten Komplikationen im Bereich des unteren Harntraktes vorzubeugen [\[1137\]](#), [\[1128\]](#).

Zu [Empfehlung 7.66](#) und [Empfehlung 7.67](#) und [Empfehlung 7.68](#)

Die onkologische Wirksamkeit der metastasengerichteten Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom ist bisher nicht hinreichend belegt. Dies gilt insbesondere für die Überlebensendpunkte. Eine Verzögerung der Androgendeprivation oder der Tumorprogression ist durch eine metastasengerichtete Therapie möglich [\[1128\]](#), [\[1130\]](#). Weitere, insbesondere randomisierte Studien sind erforderlich, um zu prüfen, ob diese Effekte den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen oder das Überleben verlängern [\[1130\]](#). In der ORIOLE Studie wurde in einem randomisiert prospektiven Phase II Setting der Einfluss einer metastasengerichteten ablativen Bestrahlung bei Patienten mit (metachron) oligometastasiertem hormonsensitiven PCA untersucht. Die Eingangsdiagnostik verlangte dabei noch keine PSMA-Bildgebung, sodass protokollgemäß Läsionen, die nur in fakultativ durchgeführten PSMA-PETs darstellbar waren, nicht zwingend mitbehandelt wurden. Durch die metastasengerichtete Therapie wurde in der gesamten Interventionsgruppe der PSA Progress signifikant verlängert, höhergradige Nebenwirkungen ($\geq G3$) wurden nicht beobachtet. In einer Subgruppenanalyse einer Kohorte, in der alle PSMA positiven Läsionen einer ablativen Bestrahlung zugeführt wurden, zeigte sich darüber hinaus auch ein längeres metastasenfreies Überleben [\[1129\]](#).

Im Falle einer metastasengerichteten Therapie bei oligometastasierter Erkrankung erscheint es aber sinnvoll, die Patienten zusätzlich über die Möglichkeit einer intensivierten systemischen Therapie aufgeklärt werden. Bis zum Beweis des Gegenteils ist davon auszugehen, dass die metastasengerichtete Therapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom eine intensiverte systemische Therapie (d. h. mit Abirateron, Apalutamid, Docetaxel oder Enzalutamid) nicht dauerhaft ersetzen kann.

7.6 Therapie von Knochenmetastasen

7.69	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Die Therapie symptomatischer ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlung 7.54 , Empfehlung 7.55 , Empfehlung 7.71). Patienten mit ossären Metastasen soll zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: • medikamentöse Schmerztherapie • lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 7.70 • operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung).	
Evidenzlevel -	[1070] , [1138] , [1139] -: Evidenzlevel: siehe die jeweiligen Empfehlungen	
	Mehrheitliche Zustimmung	

7.70	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden: • Persistierende lokalisierte Knochenschmerzen • drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention) • nach operativer Stabilisierung • erhöhtes Frakturrisiko	
Evidenzlevel 1++	[1138]	
	Starker Konsens	

7.71	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Radionuklide können bei multiplen Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Für die Indikation zu Radium-223 wird auf die Empfehlung 7.54 und Empfehlung 7.55 verwiesen.	
Evidenzlevel 1+	[1139]	
	Starker Konsens	

7.72	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad B	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im Hormon-naiven Stadium sollten Bisphosphonate nicht eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad: B) Die Wirkung von Denosumab in diesem Stadium kann derzeit nicht beurteilt werden. (Statement)	
Evidenzlevel 1+, 4	[1007], [1140], [1141], [1142], [1143], [1144], [1145] 1+: Zoledronsäure 4: andere Bisphosphonate, Denosumab	
	Starker Konsens	

7.73	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im kastrationsresistenten Stadium soll der monoklonale Antikörper Denosumab oder als Bisphosphonat Zoledronsäure unter Aufklärung von Nutzen und Schaden angeboten werden.	
Evidenzlevel 1+	[1140], [1142]	
	Starker Konsens	

7.74	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab - eine zahnärztliche Untersuchung und ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie - eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden.	
Evidenzlevel 3	[1140], [1146]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.69](#)

Bei über 80 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom liegen Knochenmetastasen vor [\[1147\]](#), [\[1148\]](#). Typische Prädilektionsstellen sind die Wirbelsäule, das Becken und der Brustkorb [\[1149\]](#). Beim Prostatakarzinom treten überwiegend osteoblastische Metastasen auf. Die mediane Überlebenszeit bei bekannten Knochenmetastasen beträgt ca. drei Jahre [\[1150\]](#). Symptomatische Komplikationen sind vorwiegend Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologische Frakturen und Rückenmarkskompression bei Wirbelkörperfrakturen.

Für die genannten Behandlungsverfahren (perkutane Bestrahlung, systemische Applikation von Radionukliden) liegen randomisierte kontrollierte Studien zur Prävention skelettaler Ereignisse bei Knochenmetastasen vor [\[1151\]](#), [\[1152\]](#), [\[1153\]](#). Die Indikationsstellungen werden in den folgenden Empfehlungen ausgeführt. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind zu beachten. Aufgrund der vorliegenden Daten muss derzeit geschlossen werden, dass eine Lebensverlängerung bei der spezifischen Therapie von Knochenmetastasen auch bei Therapie singulärer Metastasen in der Regel nicht erreicht wird. Einzelnen Studien zum Nutzen der perkutanen Bestrahlung oder zur Gabe von Radionukliden, in denen positive Überlebenszeiteffekte erzielt wurden, stehen andere Studien gegenüber, in denen solche Effekte nicht nachweisbar waren [\[1154\]](#).

Standard der medikamentösen Schmerztherapie von Tumorpatienten ist das WHO-Stufenschema. Zusammengefasst sieht dieses Schema in Stufe I ein Nicht-Opioid-Analgetikum und/oder Adjuvantien, in Stufe II ein schwach wirkendes Opioid (nicht unter BtMVV) kombiniert mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien und in Stufe III ein stark wirkendes Opioid (BtMVV) kombiniert mit einem Nicht-Opioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuvantien vor [\[1155\]](#).

Zu [Empfehlung 7.70](#)

Die lokale perkutane Bestrahlung von schmerzhaften singulären Knochenmetastasen ist eine palliative Maßnahme. Die vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien zeigen eine partielle oder komplette Schmerzlinderung nach ca. drei bis acht Tagen bei mehr als 80 % der Patienten. Bei mindestens 50 % der Patienten hält diese Schmerzlinderung sechs Monate oder länger an. Eine Einmal-Applikation von mind. 6 Gy (in der Regel 8 Gy) vorausgesetzt, korrelieren der Grad und die Dauer der Schmerzlinderung in den Studien nicht signifikant mit dem eingesetzten Bestrahlungsschema (Einzeldosis versus fraktionierte Gabe) [\[1156\]](#), [\[1157\]](#), [\[1158\]](#). Die Daten zeigen jedoch nach Einmal-Bestrahlung eine signifikant erhöhte Rate an späterer erneuter Behandlung im Vergleich zu einem fraktionierten Schema [\[1159\]](#), [\[1160\]](#).

Akute unerwünschte Wirkungen der Bestrahlung sind Übelkeit und Erbrechen in ca. einem Viertel der Fälle [\[1161\]](#). Die Häufigkeit des Auftretens von Kompressionen des Rückenmarks oder pathologischen Frakturen im Bereich des Zielvolumens sind im weiteren Verlauf niedrig. Die Inzidenz liegt in randomisierten kontrollierten Studien bei 1-2 % für Spinalkanalstenosen und bei 1-4 % für pathologische Frakturen [\[1162\]](#). Für die Einmal-Bestrahlung wird eine zwei- bis dreifach erhöhte Inzidenz von pathologischen Frakturen im Vergleich zu einer fraktionierten Bestrahlung bei Auswertung der Studien bis 2001 berichtet [\[1160\]](#). Eine neuere Metaanalyse mit

sieben zusätzlichen Studien bis Juli 2006 fand keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf pathologische Frakturen [1163]. Die Remineralisierung nach sechs Monaten ist bei fraktioniert bestrahlten Patienten signifikant besser im Vergleich zu Patienten mit Einmal-Bestrahlung (Daten aus einer Studie, [1164]).

Zum Effekt einer Bestrahlung bei tumorbedingter Spinalkanalstenose bzw. bei Rückenmarkskompression liegen Daten aus einer retrospektiven und vier prospektiven Fallserien (mit insgesamt 545 Patienten) vor [1165]. 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 ([1166], die Definitionen hierfür sind jedoch heterogen.

Zum Vergleich einer primären kombinierten Therapie mit operativer Dekompression und perkutaner Strahlentherapie (10 x 3 Gy) vs. alleiniger Strahlentherapie liegt ein RCT von 2005 vor [1167]. Ein Cochrane Review zum Thema identifizierte bis 2008 keine weiteren Studien zur operativen Dekompression kombiniert mit Strahlentherapie vs. Strahlentherapie allein [1168]. Auch die Recherche bis 3/2011 erbrachte keinen neuen RCT zum Thema. Der RCT zeigte bei Patienten (n = 103) mit einer nachgewiesenen Spinalkanalkompression und neurologischen Symptomen <48 Stunden signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Erhaltung oder Wiedererlangung der Gehfähigkeit bei kombinierter Therapie (84 % vs. 57 % und 62 % vs. 19 %). Die Interventionen wurden jeweils innerhalb von 24 h durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Symptomatik durch eine unilokuläre komprimierende Metastase eines primär nicht hochstrahlensensiblen Tumors bedingt war. Der chirurgische Eingriff nach erfolgloser Strahlentherapie zeigte in diesem RCT weit schlechtere Ergebnisse als die primäre kombinierte Behandlung. Aufgrund des signifikanten Ergebnisses zugunsten der Kombinationstherapie wurde der RCT nach der Zwischenauswertung nicht weitergeführt. Unter den eingeschlossenen Patienten waren 19 Patienten mit Prostatakarzinom. Es wird nicht differenziert, ob dieses hormonnaiv oder kastrationsresistent war.

Bei hormonnaiven Patienten mit Symptomen einer spinalen Kompression ohne pathologische Fraktur besteht auch die Möglichkeit einer (notfallmäßigen) Hormonentzugstherapie.

Die Entscheidung zu einer operativen Intervention soll individuell getroffen werden. Eine operative Stabilisierung ist in der Regel bei drohender Frakturgefährdung oder nach pathologischer Fraktur, je nach Lokalisation, in Betracht zu ziehen. Die Indikation ist interdisziplinär unter Einbeziehung eines Facharztes für radiologische Diagnostik, eines Strahlentherapeuten und eines Vertreters eines operativen Fachs (Neurochirurg, Orthopäde oder Unfallchirurg) festzulegen. Häufig handelt es sich um eine Notfallsituation, die zumeist eine sofortige Steroidmedikation erfordert.

Eine postoperative lokale Strahlentherapie (10 x 3 Gy) verringert die Rate von Reoperationen aufgrund von Prothesenlockerungen signifikant [1169].

Zu Empfehlung 7.71

Radionuklide haben sich in randomisierten kontrollierten Studien als wirksam zur Schmerzreduktion bei multiplen diffusen Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium erwiesen.

Für die Indikation zugelassene Radionuklide sind die genannten Substanzen Strontium-89 (St-89), Samarium-153 (Sm-153) und Rhenium-186 (Re-186). Die Radionuklide Sr-89 in einer Dosierung von 150-200 MBq und Sm-153 in einer Dosierung von 1,0 mCi/kg sind für die Intervention am besten untersucht (jeweils Vorliegen mehrerer Phase-III-RCTs). Bei der Applikation von Sr-89 setzt die Schmerzentlastung mit zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn etwas später ein als bei der Applikation von Sm-153 [1170] mit ein bis zwei Wochen. Für Sr-89 ist das Auftreten weniger neuer Schmerzherde im Vergleich zu Sm-153 beschrieben. Für die Wirksamkeit der Substanz Re-186 liegt ein Phase-III-RCT vor.

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

Die in 60-80 % erzielte Schmerzlinderung hält bei dem überwiegenden Teil der Patienten im Median zwei bis vier Monate an. Darüber hinaus werden im Vergleich zu Placebo weniger neue schmerzhaft Herde angegeben [1171], [1172]. Bei der Indikationsstellung sind die zu erwartenden Nebenwirkungen zu beachten. Übelkeit und/oder Erbrechen tritt nur bei wenigen Patienten (bis zu 10 %) auf [1173]. Die Behandlung führt jedoch regelhaft zu einer milden bis moderaten Myelosuppression [1174], [1175]. Eine Erholung der Leukozytenzahl auf Ausgangswerte wird bei Sm-153 nach ca. acht Wochen beobachtet [1176]. Dieser Zeitraum ist auch bei Applikation von Re-186 zu erwarten, während die Leukozyten nach Applikation von Sr-89 erst nach ca. zwölf Wochen wieder den Ausgangswert erreichen. Die Patienten sind darüber hinaus über eine möglicherweise auftretende vorübergehende Zunahme der Beschwerden (Flare-Phänomen) vor definitiver Schmerzlinderung aufzuklären (GCP).

Die Datenlage zu Radium-223 wird bei der Empfehlung 7.49 diskutiert [Parker, C. et al. 2013].

Zu [Empfehlung 7.72](#) bis [Empfehlung 7.74](#)

Die Leitliniengruppe entschloss sich im Hinblick auf die Behandlung von Knochenmetastasen zur Verhinderung bzw. Verzögerung symptomatischer skelettaler Ereignisse, sowohl den RANKL Antikörper Denosumab als auch das Bisphosphonat Zoledronsäure zu empfehlen. Diese Empfehlung bezieht sich nur auf Patienten im kastrationsresistenten Stadium. Bei Hormon-naiven Patienten mit Knochenmetastasen wird dagegen von der Gabe osteoprotektiver Substanzen abgeraten: Die identifizierten Studien zeigen mehrheitlich keinen Vorteil des Einsatzes von Zoledronsäure bei hormonnaiven Patienten hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse (SRE) und Überleben, zu anderen Bisphosphonaten und Denosumab konnten keine Studien für diese Patientengruppe identifiziert werden. Bei unsicherem bzw. nicht belegtem Nutzen gehen die Wirkstoffe mit potenziellen Risiken einher: Nierenfunktionsstörungen (Zoledronsäure [1177] bzw. Kieferosteonekrosen und Hypokalzämie (Denosumab [1178], [1179] (siehe auch [Empfehlung 7.74](#))), Auf dieser Grundlage raten die Autoren der Leitlinie vom Einsatz osteoprotektiver Substanzen bei Hormon-naiven Patienten mit Knochenmetastasen ab. Sofern eine Behandlung aufgrund von Osteoporose indiziert ist, bleibt diese von der negativ-Empfehlung ausgeschlossen. Wie in der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) [1081] generell empfohlen, sollen zu beiden Wirkstoffen tgl. oral mind. 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D gegeben werden. Die Evidenz für die Bisphosphonate bzw. für den RANKL Antikörper bei Knochenmetastasen-Komplikationen ist im

Folgenden dargestellt. Zu einem „Switch“ einer laufenden Therapie mit Zoledronsäure auf eine Therapie mit Denosumab liegen keine Daten vor.

Evidenz zu Bisphosphonaten

Die vorliegenden Studien zeigen in der gemeinsamen Auswertung einen grenzwertig signifikanten Effekt bei Einsatz verschiedener Bisphosphonate im Hinblick auf das Auftreten von skeletalen Ereignissen bei Knochenmetastasen kastrationsrefraktärer Prostatakarzinome (Odds-Ratio: 0,79; 95 % KI: 0,62-1,0; $p=0,05$). In den vorhandenen Studien zur Auswertung für diese Fragestellung wurden die Substanzen Clodronat, Pamidronat und Zoledronat eingesetzt [1180]. Die meisten Bisphosphonate wirken nur bei Knochenmetastasen mit osteolytischen Anteilen, dies erklärt die teilweise fehlende Wirksamkeit beim osteoblastisch metastasierenden Prostatakarzinom. Zu den Risiken siehe Empfehlung 7.65 zu Kieferosteonekrosen.

In der Einzelanalyse zeigte Zoledronsäure in der Kombination mit Vitamin D und Kalzium als einzige untersuchte Substanz für das Auftreten skelettaler Ereignisse eine signifikante Senkung im Vergleich zu einer Placebogabe (+ Vitamin D und Calcium), insbesondere für pathologische Frakturen [1181], [1150], [1182]. Daher wurde die Empfehlung zu Zoledronsäure als Bisphosphonat in der zweiten Leitlinien-Aktualisierung 2014 in eine starke Empfehlung geändert. Dabei ist zu beachten, dass der Nachweis des Effekts von Zoledronsäure auf einer einzigen Studie beruht ($n=634$). Der absolute Unterschied im Vergleich zu Placebo für das Auftreten von skelettalen Ereignissen beträgt 11 % (44,2 % in der Placebogruppe, 33,2 % in der Gruppe mit Zoledronsäure). Der Zeitraum bis zum Auftreten der skelettalen Ereignisse war mehrere Monate länger, dies war statistisch signifikant (Placebo im Median 321 Tage, Zoledronsäure nach 15 Monaten Median noch nicht erreicht; $p=0,01$). Eine update-Recherche zur dritten Aktualisierung identifizierte vier weitere RCT (drei open label, eine verblindete Studie) [1183], [1184], [1185], [1186]. Drei Studien finden keine signifikanten Effekte im Vergleich zu Placebo in Bezug auf das Zeitintervall bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse (SRE). Die kleinste Studie ($n=188$) [1187] berichtet eine signifikante Verlängerung des SRE-freien Intervalls um 2,4 Monate (von 11,2 auf 13,6 Monate, die eingeschlossenen Patienten in dieser Studie waren jedoch bereits kastrationsresistent. Weitere Endpunkte einschließlich progressionsfreies und Gesamtüberleben unterschieden sich auch hier nicht zwischen Zoledronsäure- und Placebo-Gruppen. Bisphosphonate einschließlich Zoledronsäure sind für die Indikation der Schmerztherapie nicht zugelassen, die Anwendung stellt einen Off-Label-Use dar.

Evidenz zu Denosumab

Der humane monoklonale Antikörper Denosumab richtet sich gegen RANKL und hemmt dadurch die osteoklastenvermittelte Knochendestruktion.

Fizazi et al. publizierten im Frühjahr 2011 [1188] die Ergebnisse eines multizentrischen Nicht-Unterlegenheits RCT ($n=1.904$). Primärer Endpunkt dieser Studie war der Vergleich von Denosumab mit Zoledronsäure hinsichtlich der Dauer bis zum Auftreten des ersten skelettalen Ereignisses (definiert als pathologische Fraktur, perkutane ossäre Strahlentherapie, chirurgische ossäre Intervention oder Rückenmarkskompression) bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Patienten mit einer Kreatininclearance von $<0,5\text{mL/s}$ wurden nicht eingeschlossen, da Zoledronsäure dann nicht appliziert werden kann. Denosumab wird im Unterschied zu Zoledronsäure (i. v.) subkutan appliziert und kann auch bei eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden. Unter Denosumab trat das erste

skelettale Ereignis im Median 3,6 Monate später auf als unter Zoledronsäure (20,7 Monate versus 17,1 Monate) bei einer Gesamtüberlebenszeit beider Gruppen von im Mittel 22 Monaten. Die Auswertung erfolgte nach Intention to treat. Der Unterschied war in Bezug auf die Hazard Ratio statistisch signifikant zugunsten von Denosumab – im Sinne der Nichtunterlegenheit, aber auch bei Prüfung auf Überlegenheit. Allerdings überlappen die Konfidenzintervalle der absoluten Ergebnisse in Monaten. Bei Denosumab (Median 17,1 Monate) liegt die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls bei 18,8 Monaten (obere Grenze 24,9 Monate), bei Zoledronsäure liegt die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls bei 19,4 Monaten (untere Grenze 15 Monate). Das bedeutet, dass anhand der in den Konfidenzintervallen angegebenen Unter- und Obergrenzen für den „wahren Wert“ eine Unsicherheit hinsichtlich einer Überlegenheit von Denosumab besteht. Aus diesem Grund wird das Ergebnis so eingeschätzt, dass aus den Studienergebnissen die Gleichwertigkeit von Denosumab mit Zoledronsäure hinsichtlich der Zeitdauer bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse sicher abgeleitet werden kann, nicht jedoch die Überlegenheit.

Der Unterschied der absoluten Ereignisse im gesamten Beobachtungszeitraum liegt bei 5 % (36 % Denosumab, 41 % Zoledronsäure). Die mit der update-Recherche identifizierte weitere Studie [1189] mit gleichem Studiendesign berichtet ebenfalls eine absolute Risikoreduktion für skelettale Ereignisse von 4,7 % (35,9 % Denosumab, 40,6 % Zoledronsäure). Bei dieser Studie ist zu beachten, dass sie erhebliche methodische Mängel hat (Patientencharakteristika nicht angegeben, Statistik intransparent) und vom Hersteller des monoklonalen Antikörpers bei der Manuskript-Erstellung „unterstützt“ wurde.

Im Hinblick auf einzelne unerwünschte Wirkungen zeigten sich unter Denosumab statistisch signifikant mehr Hypokalzämien (13 % Denosumab, 6 % Zoledronsäure). Signifikant höher sind v. a. dadurch Grad 3+4 adverse Ereignisse insgesamt (72 % vs. 66 %) bei Verwendung der Einteilung nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0). In einem Rote-Hand-Brief der Herstellerfirma [1155] wurde bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, über schwere symptomatische Hypokalzämien, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet. Zur Minimierung des Risikos wurde von der Herstellerfirma bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten eine Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen. Die S3-Leitlinie zur supportiven Therapie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) [1081] empfiehlt präventiv die gleichzeitige Gabe von tgl. oral mind. 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D.

Unter Denosumab traten 2 % und unter Zoledronsäure 1 % Kieferosteonekrosen und jeweils genau so häufig sekundäre Malignome auf. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. Zu bedenken ist die relative kurze Nachbeobachtungszeit. Das Risiko für Kieferosteonekrosen steigt bei längerer Behandlungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer. Zur Prävention von Kieferosteonekrosen wird auf die entsprechende S3-Leitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-091.html>) verwiesen.

7.7 Bildgebung für das Therapiemonitoring beim mHSPC und mCRPC

7.75	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patienten mit einem metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom sollte vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt des PSA-Nadirs eine konventionelle Bildgebung mittels Computertomographie (Abdomen/Thorax/Becken) und Knochenszintigraphie erfolgen.	
	Konsens	

7.76	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei stabilem Krankheitsverlauf sollte alle 6-12 Monate eine erneute Bildgebung erfolgen. Unabhängig davon sollte eine Bildgebung erfolgen • Bei Verdacht auf klinischen Progress • Bei PSA-Progress (Kriterien siehe Hintergrundtext)	
	Konsens	

7.77	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom sollte alle 3-6 Monate eine konventionelle Bildgebung mittels Computertomographie (Abdomen/Thorax/Becken) und Knochenszintigraphie erfolgen. Unabhängig davon sollte eine Bildgebung erfolgen • Bei Verdacht auf klinischen Progress • Bei PSA-Progress (Kriterien siehe Hintergrundtext)	
	Konsens	

7.78	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Alternativ zur konventionellen Bildgebung kann eine PSMA-PET/CT durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2++, 2+	[1190] , [1191]	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.75](#) und [Empfehlung 7.76](#)

Für die Empfehlungen zur Bildgebungsmodalität und Frequenz beim metastasierten Prostatakarzinom wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Literatursuche brachte keine systematische Übersichtsarbeit hervor, die sowohl mit der Fragestellung, den Vergleichsgruppen und den definierten Endpunkten übereinstimmte. Daher wurden als indirekte Evidenz vier systematische Reviews eingeschlossen [\[1192\]](#), [\[1193\]](#), [\[1190\]](#), [\[1194\]](#), von denen eines [\[1190\]](#) eine Metaanalyse zum Vergleich PSMA-PET, PET/CT oder PET/MRI vs. PSA durchführte. Eine ergänzende Suche nach RCTs wurde nicht vorgenommen, da sich während der Aufbereitung der Übersichtsarbeiten herausstellte, dass zum jetzigen Zeitpunkt die Fragestellung bisher nicht mithilfe von RCTs untersucht wurde. Allerdings erfolgte eine Sichtung und Übernahme von Empfehlungen aus vorhandenen Leitlinien (ASCO, ESMO, EAU) sowie der Einschluss indirekter Evidenz aus RCTs und systematischen Reviews zu medikamentösen Therapien beim mHSPC und mCRPC.

Zu [Empfehlung 7.77](#)

In einer aktuellen Metaanalyse der Zulassungsstudien beim mHSPC zeigte sich, dass die mediane Zeit bis zur radiographischen Progression über alle Studien bei 2,4 Jahren liegt [\[1195\]](#). Dabei wurde bei knapp 25 % der Patienten der radiographische Progress bereits innerhalb des ersten Jahres detektiert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei einem relevanten Teil der Patienten beim mHSPC ein radiographischer Progress bereits vor einem definierten PSA-Progress gemäß PCWG-Kriterien auftreten kann. In der TITAN-Studie mit Apalutamid war dies bei 52 % der Patienten mit einem radiografischen Progress der Fall [\[1196\]](#), in der ARCHES-Studie mit Enzalutamid bei 67 % der Patienten mit einem radiografischen Progress [\[1001\]](#).

Es existieren keine Daten aus RCTs, in denen der Einfluss der Bildgebungsmodalität und deren Frequenz auf onkologische Endpunkte hin untersucht wurde. Eine Leitlinienadaptation ist darüber hinaus nur bedingt möglich. Die Leitlinien der AUA und der ESMO geben keine expliziten Empfehlungen zur Bildgebungsmodalität und/oder Frequenz der Bildgebung beim metastasierten Prostatakarzinom. Die ASCO-Leitlinie empfiehlt ein regelmäßiges konventionelles Staging, ohne das Intervall näher zu spezifizieren. Dabei bezieht sich die Leitlinie auf die Empfehlungen der APCCC

2017, in der 51 % des Panels für das mHSPC eine Bildgebung zur Baseline, beim PSA-Nadir und zum Zeitpunkt der Progression empfiehlt (PSA-Progression und/oder klinischer Progress). Eine regelmäßige Bildgebung alle 3-6 Monate wurde von 31 % des Panels favorisiert. Beim mCRPC wurde von der Mehrheit des Panels (54 %) für eine regelmäßige Bildgebung alle 3-6 Monate gestimmt [\[1197\]](#).

Die EAU-Leitlinie empfiehlt beim mCRPC eine Bildgebung zumindest alle 6 Monate und bezieht sich dabei auf eine Abstimmung bei der APCCC-Konferenz 2015 [\[1198\]](#). Unabhängig von der regelmäßig durchgeführten Bildgebung hat bei Verdacht auf einen Progress der Erkrankung (klinischer Progress oder PSA-Progress) eine Bildgebung zu erfolgen.

Der PSA-Progress wird in den einzelnen Studien teilweise unterschiedlich definiert, beruht im Grundsatz aber auf den Empfehlungen der Prostate Cancer Working Group 3 [\[324\]](#). Ein PSA-Progress nach initialem PSA-Abfall unter Therapie wird dabei als Anstieg $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/mL über den Nadir mit einer Wiederholung der PSA-Messung mindestens 3 Wochen später definiert. In Fällen ohne initialen PSA-Abfall reicht ein Anstieg $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/mL nach 12 Wochen unter Therapie über den Baseline-PSA aus, um einen PSA-Progress zu definieren.

Zu Empfehlung 7.78

Neben dem Standard der konventionellen Bildgebung kann auch eine Next-Generation-Bildgebung mittels PSMA-PET/CT durchgeführt werden. Die Evidenz aus der systematischen Literaturrecherche erbrachte, dass das PSMA-PET sensitiver als die konventionelle Bildgebung beim metastasierten Prostatakarzinom ist [\[1192\]](#), [\[1199\]](#), [\[1190\]](#), [\[1200\]](#). Dabei zeigte sich, dass in ca. 25 % der Fälle eine Diskordanz zwischen dem PSA-Ansprechen und dem Ansprechen in der PSMA-PET besteht [\[1190\]](#). Ein Ansprechen in der PSMA-PET korreliert jedoch mit einer verlängerten Zeit bis zum radiographischen Progress und Gesamtüberleben [\[1201\]](#), [\[1190\]](#).

7.8 Supportivtherapie

Mit den heute verfügbaren medikamentösen und zytostatischen Systemtherapien sind erhebliche Lebensverlängerungen beim PSA-Rezidiv nach kurativ intendierter Lokaltherapie wie auch in metastasierten Stadien des Prostatakarzinoms möglich. Auch wenn in metastasierten Stadien keine Heilung mehr möglich ist, können beträchtliche Lebenszeitverlängerungen erreicht werden. Diese Therapien gehen oft mit unerwünschten Wirkungen einher, sodass eine supportive Therapie oft notwendig ist, um Einschränkungen der Lebensqualität abzumildern oder zu minimieren.

7.8.1 Definition

Unter Supportivtherapie werden unterstützende Maßnahmen verstanden, die die Sicherheit und Verträglichkeit systemischer Therapien, operativer Eingriffe, strahlentherapeutischer Behandlungen und/oder einer Radionuklidbehandlung beim Prostatakarzinom verbessern.

Supportive Maßnahmen gehören unverzichtbar zum onkologischen Behandlungskonzept mit dem Ziel der Prävention und Behandlung von unerwünschten Wirkungen der Krebstherapie. Wesentliches Ziel der Supportivtherapie ist es, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten oder zu verbessern und auch moderne Therapiestrategien möglichst ohne Abbruch, Dosisreduktion oder Intervallverlängerung durchführen zu können.

Supportive Maßnahmen können sich auf das Management von physischen und/oder psychischen Symptomen oder auf die Behandlung von Nebenwirkungen über den gesamten Behandlungsprozess und Krankheitsverlauf beziehen, beginnend mit der Diagnose über die Tumorthherapie bis hin zur Nachsorge.

Dieses Kapitel mit den Empfehlungen und Hintergrundtexten orientiert sich an der [S3-Leitlinie "Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen"](#), fokussiert aber auf relevante Inhalte für die Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom. Für weiterführende Informationen zu Hintergründen und Datenlage wird auf diese S3-Leitlinie verwiesen. Dort sind vor allem ergänzend zu den hier gemachten Empfehlungen die nachfolgend genannten Themen mit den Hintergrundtexten für die Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom relevant:

- Medikamentös induzierte Übelkeit und Erbrechen
- Strahlentherapie - induzierte Übelkeit und Erbrechen
- Neutropenie, febrile Neutropenie, Infektionen
- Anämie
- Neurotoxizität.

7.8.2 Allgemeine supportive Maßnahmen

7.79	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Patienten sollen auf die Notwendigkeit körperlicher Aktivität während der onkologischen Therapie hingewiesen werden, da diese sich positiv auf die körperliche Fitness, die Verträglichkeit der Therapie und die Ausführung täglicher Aktivitäten (activities of daily living -ADL) auswirkt.	
	Starker Konsens	

7.80	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten mit Prostatakrebs sollte eine ausgewogene Ernährung mit einem hohen Anteil pflanzlicher Lebensmittel empfohlen werden. Darüber hinaus gibt es keine ausreichende Evidenz für spezifische Empfehlungen zur Ernährung beim Prostatakarzinom – weder für die Prävention noch zur Beeinflussung des Erkrankungsverlaufes.	
	Starker Konsens	

7.81	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Es gibt keine ausreichende Evidenz zum Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln beim Prostatakarzinom – weder für die Prävention noch zur Beeinflussung des Erkrankungsverlaufes.	
	Starker Konsens	

7.82	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Es gibt keine ausreichende Evidenz zum Einsatz komplementärer medizinischer Methoden für die Prävention oder die Beeinflussung des Erkrankungsverlaufes.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.79](#)

Der präventive Einfluss von regelmäßiger körperlicher Aktivität zur Vorbeugung von diversen Tumorerkrankungen konnte bereits in einer Vielzahl epidemiologischer Studien klar aufgezeigt werden [\[1202\]](#).

Besonders gut belegt ist die tumorpräventive Wirkung von Bewegung und Sport bei Kolon-, Mamma-, Prostata-, Lungen- und Endometriumkarzinomen. Metaanalysen zufolge lässt sich das Risiko für die Entstehung einer dieser Tumorentitäten durch einen körperlich aktiven Lebensstil um etwa 20–40 % verringern [\[1203\]](#), [\[1204\]](#), [\[1205\]](#), [\[1206\]](#), [\[1207\]](#). Aber auch für andere Krebsarten gibt es eine zunehmende Zahl an Untersuchungen, die auf einen vorbeugenden Effekt durch ausreichende Bewegung hindeuten [\[1208\]](#). Die meisten Studien weisen auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und dem Erkrankungsrisiko hin und verdeutlichen eine starke inverse Beziehung zwischen dem Bewegungsumfang und der Risikoreduktion für diese malignen Erkrankungen [\[1206\]](#), [\[1209\]](#), [\[1210\]](#).

Von hoher prognostischer Bedeutung ist die kardiorespiratorische Fitness, die ein objektiver und reproduzierbarer Marker für den Aktivitätsstatus ist. Der Grad der kardiorespiratorischen Fitness ist von der Leistungsfähigkeit der respiratorischen, kardiovaskulären und muskulären Systeme abhängig und wird durch die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) bei spiroergometrischen Untersuchungen quantifiziert.

So zeigte sich beispielsweise in einer großen prospektiven Kohortenstudie, dass Personen, die anhand ihrer kardiorespiratorischen Fitness in das unterste Quartil des beobachteten Kollektivs kategorisiert wurden, ein fast 50% höheres Risiko aufwiesen, an einer Krebserkrankung zu sterben, als Personen aus dem höchsten Quartil [\[1211\]](#).

Eine Metaanalyse von Bourke et al. (2016) über 16 RCTs erfasste Fatigue, Lebensqualität und mögliche Nebenwirkungen von physischer Aktivität bei Patienten mit einem Prostatakarzinom [\[1212\]](#). Darin wurden signifikante positive Wirkungen von körperlicher Aktivität festgestellt.

Zu [Empfehlung 7.80](#)

Auch beim Prostatakarzinom spielt die Ernährung eine Rolle bei der Prävention und dem Verlauf der Erkrankung. Epidemiologische Studien legen nahe, dass eine mediterrane Ernährung, die reich an Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Fisch und gesunden Fetten wie Olivenöl ist, mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung von Prostatakrebs verbunden ist [\[1213\]](#).

Lycopin, ein in Tomaten enthaltenes Antioxidans, das entzündungshemmende Eigenschaften hat, hemmt möglicherweise das Tumorwachstum beim Prostatakarzinom [1214]. Ebenso könnte eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren vorteilhaft sein, da diese die Zellgesundheit fördern und entzündungshemmend wirken [1215].

Eine hohe Aufnahme von rotem Fleisch und gesättigten Fettsäuren ist dagegen mit einem erhöhten Risiko assoziiert [1216]. Auch ein übermäßiger Konsum von Milchprodukten und Calcium wurde in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung aggressiver Formen von Prostatakrebs verbunden [1217].

Insgesamt wird empfohlen, eine ausgewogene Ernährung mit einem hohen Anteil pflanzlicher Lebensmittel zu bevorzugen und stark verarbeitete sowie fett- und zuckerreiche Lebensmittel zu vermeiden. Allerdings gibt es derzeit auch weiterhin keine Evidenz für eine prostataspezifische Diät – weder zur Prävention, noch zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufes.

Zu [Statement 7.81](#)

Für die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln im Zusammenhang mit Prostatakrebs gibt es keine wissenschaftliche Grundlage. Die SELECT-Studie (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) zeigte, dass die Einnahme von Vitamin E das Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln sogar erhöhen kann, und dass die Einnahme von Selen keine präventive Wirkung hatte [1218].

Omega-3-Fettsäuren, die als entzündungshemmend gelten, haben keine präventive Wirkung; Studien deuten darauf hin, dass ein hoher Spiegel an Omega-3-Fettsäuren sogar mit einem gering erhöhten Risiko für die Entwicklung aggressiver Prostatakrebsformen assoziiert sein könnte [1219].

Vitamin D und Lycopin (aus Tomatenprodukten) haben möglicherweise positive Effekte auf die Prostatagesundheit, jedoch ist die Datenlage für eindeutige Empfehlungen nicht ausreichend [1220]. In einer Fall-Kontroll-Studie von van Gils et al. (2002) war eine geringe Lycopineinnahme nur in Kombination mit einer Schwäche der DNA-Basenexzisionsreparatur (BER) mit einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs assoziiert [1221].

Als generelle Empfehlung gilt, die benötigten Nährstoffe und Spurenelemente über eine ausgewogene Ernährung aufzunehmen, da hohe Dosen von Nahrungsergänzungsmitteln auch Risiken bergen können.

Zu [Statement 7.82](#)

Unter dem Begriff Komplementärmedizin, auch als Alternativmedizin oder Paramedizin bezeichnet, versteht man eine Vielzahl von Behandlungsmethoden und diagnostischen Konzepten, die sich als Alternative oder Ergänzung zur wissenschaftlich begründeten Medizin („Schulmedizin“) verstehen.

Zu den alternativmedizinischen Behandlungsmethoden gehören Naturheilverfahren, Körpertherapieverfahren, manche Entspannungsverfahren, Homöopathie, Osteopathie, Eigenbluttherapie, anthroposophische Medizin und traditionelle chinesische Medizin. Für die alternativmedizinischen Therapien kann weder ein wissenschaftlich plausibler Wirkmechanismus nachgewiesen werden, noch eine

Wirkung, die über einen Placeboeffekt hinausgeht. Einige Verfahren der Alternativmedizin lassen sich auch den Pseudowissenschaften zuordnen.

Viele Patienten haben den Wunsch, durch eigene Maßnahmen zur Bewältigung ihrer Erkrankung beizutragen. Fast die Hälfte aller Krebspatienten nimmt Methoden der Alternativmedizin in Anspruch, besonders in den letzten Krankheitsphasen [1222]. Eine Erklärung für die Attraktivität der alternativen Medizin liegt auch in der häufig negativen Bewertung der medikamentösen Tumortherapien. Im Gegensatz dazu werden nicht-evidenzbasierte Alternativmethoden oft als ‚sanft, natürlich und frei von Nebenwirkungen‘ empfunden.

Gefährlich wird die Zuwendung zur Komplementärmedizin, wenn gleichzeitig erforderliche wirksame Behandlungen verweigert werden, was nicht selten bei Bestrahlungen und Chemotherapien der Fall ist [1223].

Aufgrund der hohen Nachfrage nach Komplementärmedizin durch Krebspatienten besteht deshalb Forschungsbedarf, um den Nutzen solcher Methoden besser zu bewerten. Dies geschieht zum Beispiel durch das KOKON (interdisziplinäres Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie), gefördert von der Deutschen Krebshilfe.

Bislang ist die evidenzbasierte Datenlage zum Einsatz komplementärer Methoden beim Prostatakarzinom sehr begrenzt. Dennoch gibt es einige randomisierte Studien, die den Einsatz einiger Methoden im Zusammenhang mit der Behandlung eines Prostatakarzinoms untersucht haben:

Elektroakupunktur zur Reduktion postoperativer Schmerzen

Ntritsou et al. (2014) randomisierten 70 Patienten vor radikaler Prostatektomie in zwei Gruppen, welche zusätzlich zur standardisierten postoperativen Schmerztherapie präoperativ entweder mit Elektroakupunktur oder mit Sham-Akupunktur behandelt wurden. Bestimmt wurden im postoperativen Verlauf Schmerz und Analgetikaverbrauch sowie Angst. Bis 24 Stunden nach OP zeigten sich in Bezug auf die Angst keine Gruppenunterschiede, allerdings eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität in der Verum-Gruppe [1224].

Reiki (Anwendung von ‚Energiefeldern‘) bei externer Strahlentherapie

In einer Studie zur externen Radiotherapie wurden 54 Patienten über 12 Wochen nachbeobachtet. Die Gruppe war dreiarig randomisiert: ein Arm mit Reiki, ein Vergleichsarm mit Relaxation Response Therapy /Kognitiver Restrukturierung und ein Kontrollarm ohne weitere Intervention. In Bezug auf Angst und Depressivität zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede [1225].

Für weitere Informationen zum Einsatz komplementärer Methoden wird auf die [S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen](#), Version 2.0 – Mai 2024, AWMF-Registernummer: 032-055OL, verwiesen.

7.8.3 Spezifische supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen

7.8.3.1 Lokale Therapie – Radikale Prostatektomie

7.83	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden: • erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 8 • Inkontinenz: siehe Empfehlungen im Kapitel 8 • Anastomosenstriktur (siehe Hintergrundtext): konservative oder operative Behandlung möglich • Lymphozelen: siehe Empfehlung 7.84 bis Empfehlung 7.86	
	Starker Konsens	

Lymphozelen

7.84, 7.85, 7.86	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert	modifiziert 2025 : 7.84, 7.85 neu 2025 : 7.86
EK	7.84 Nach Lymphadenektomie sollte eine Ultraschalluntersuchung - ggf. mit Dopplerflowmessung - postoperativ zur Diagnostik von Lymphozelen erfolgen.	
EK	7.85 Lymphozelen nach Lymphadenektomie sollen behandelt werden, wenn sie symptomatisch und/oder gefäßkomprimierend sind.	
EK	7.86 Asymptomatische und nicht gefäßkomprimierende Lymphozelen sollen ohne Intervention weiter kontrolliert werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.83](#)

Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sind die erektile Dysfunktion, eine Inkontinenz unterschiedlichen Ausmaßes und Anastomosenstrikturen. Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und einer Inkontinenz wird auf [Kapitel 8](#) dieser Leitlinie verwiesen.

Anastomosenstriktur

Die Häufigkeit von Anastomosenstrikturen nach radikaler Prostatektomie wird in der Literatur mit 0,5 bis 9% angegeben [895], [1226], für Deutschland wird die Häufigkeit zwischen 2-5% angegeben [1227]. Therapieoptionen sind Bougierung der Urethra, auch wiederholt, oder verschiedene operative Verfahren (Anastomosenschlitzungen, plastische Rekonstruktion).

Weitere seltene unerwünschte Wirkungen nach radikaler Prostatektomie können als passager erhöhte Stuhlfrequenz oder Stuhlinkontinenz auftreten. Hierbei soll eine symptomatische Behandlung erfolgen.

Für die Bewertung des Schweregrades von unerwünschten Wirkungen nach radikaler Prostatektomie kann die Clavien-Dindo-Klassifikation genutzt werden [1228].

Lymphozelen

Zu [Empfehlung 7.84](#) bis [Empfehlung 7.86](#)

Lymphozelen nach Lymphadenektomie treten in klinischen Serien mit einer Häufigkeit von ca. 10-18 % auf. Bei systematischer sonographischer Suche liegt die Häufigkeit bei über 30% [1229]. Die Häufigkeit korreliert mit dem Ausmaß der Lymphadenektomie [1230], [1231]. Auch ist das Auftreten operateurabhängig [1230]. Lymphozelen können die großen Venen im Becken komprimieren und damit den venösen Fluss in den Beckengefäßen beeinträchtigen; sie können damit thromboembolische Ereignisse auslösen (OR 2,8; [1229]. Postoperativ sollte deshalb sonographisch auf das mögliche Vorliegen von Lymphozelen untersucht werden und im Nachweisfall mittels Duplexsonographie der venöse Fluss in den Beckengefäßen geprüft werden. Da Lymphozelen postoperativ auch zeitverzögert auftreten oder sich vergrößern können sind mehr als eine Untersuchung sinnvoll. Auch können Lymphozelen sich infizieren und zu Entzündungssymptomen führen.

Bei hämodynamischer Relevanz oder Auftreten anderer Symptome soll eine Lymphozele entlastet werden, in der Regel durch sonografisch gestützte Drainage [1229].

7.8.3.2

Lokale Therapie - Strahlentherapie

Im Rahmen der lokalen Strahlentherapie der Prostata kann es zu typischen unerwünschten Wirkungen kommen, die im Folgenden separat behandelt werden.

Akute Dermatitis:

Die akute Radiodermatitis entsteht durch die Schädigung von Hautzellen und Kapillaren und reicht von leichter Rötung bis hin zu ausgeprägten Entzündungen und Ulzerationen. Die empfohlenen Behandlungen basieren überwiegend auf Erfahrungswerten. Topische Kortikosteroide, wie Hydrocortison oder Mometason, lindern Entzündung und Juckreiz [1232]. Auch feuchtigkeitsspendende Cremes mit Inhaltsstoffen wie Aloe vera pflegen die Haut und fördern die Regeneration [1233].

Zusätzlich können nicht-adhäsive Wundverbände bei stärkeren Läsionen eingesetzt werden, um Infektionen vorzubeugen. Bei ausgeprägten Schmerzen können systemische Analgetika oder entzündungshemmende Medikamente notwendig sein [1234].

Es wird empfohlen, irritierende Stoffe wie parfümierte Pflegeprodukte zu vermeiden und die bestrahlte Haut vor mechanischer Belastung sowie Sonnenlicht zu schützen.

Neuere Ansätze wie die Anwendung von Honig-basierten Präparaten oder Silikonverbänden zeigen in ersten Studien Ergebnisse [\[1235\]](#).

Für die Prophylaxe einer Radiodermatitis gilt: eine prophylaktische topische Anwendung von Trolamin, Aloe vera oder Sucralfat oder die orale Gabe von Sucralfat oder Acetylsalicylsäure zur Verhinderung einer Radiodermatitis wird allgemein nicht empfohlen. Bei Risikopatienten (Hautdosis > 50 Gy, Hautfalten, Adipositas, Raucher) sollten zur Vermeidung einer Radiodermatitis Grad 2-3 topische Glukokortikoide eingesetzt werden. Hyaluronsäurehaltige Cremes sollten weder zur Prophylaxe noch zur Therapie einer Radiodermatitis angewendet werden [\[1081\]](#).

Akute Proktitis

Die Symptomatik der strahlenbedingten Proktitis ist vielfältig: erhöhte Stuhlfrequenz, Gefühl inkompletter Stuhlentleerung, verstärkte Flatulenz, fehlende Wahrnehmung von soliden und gasförmigen Stuhlinhalten, frustantes Pressen, unwillkürliche Zuckungen oder Krämpfe beim Stuhlgang, anorektale oder linksseitige Bauchschmerzen, rektale Blutungen oder Schleimabgang.

Für die Behandlung der akuten strahlenbedingten Proktitis mit topischem Sucralfat, Butyrat oder Hydrocortison wurde die Wirksamkeit in zwei randomisierten Studien mit allerdings kleinen Patientenzahlen von 20 [\[1236\]](#) bzw. 134 Patienten [\[1237\]](#) nachgewiesen. Für die rektale Anwendung von Butyrat liegt keine ausreichende Evidenz vor.

Das Risiko einer strahlenbedingten Diarrhoe hängt von der Größe des Zielvolumens ab. Klinisch steht die Behandlung der Folgen einer strahlenbedingten Enteropathie mit Ausgleich von Elektrolyten und Flüssigkeit im Vordergrund. Zur weiteren Behandlung der akuten strahlenbedingten Diarrhoe liegen RCTs vor, die eine klinische Wirksamkeit mehrerer Substanzen zeigen [\[900\]](#). Die akute strahlenbedingte Diarrhoe kann demnach sowohl mit Loperamid [\[1238\]](#) als auch mit Octreotid [\[1239\]](#) behandelt werden.

In einem placebokontrollierten RCT wurde die prophylaktische Wirksamkeit von topischem Beclometason Dipropionat (BDP) auf strahleninduzierte Rektumsymptome geprüft [\[1240\]](#). Topisches Beclometason Dipropionat halbierte dabei die Rate an rektalen Blutungen, reduzierte den endoskopisch bestimmten Mucositisgrad (Vienna Rectoscopy Score) und verbesserte die darmspezifische Symptomatik und Lebensqualität (Simple Clinical Colitis Activity Index, Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Index). Die Gesamtheit der rektalen unerwünschten Wirkungen war jedoch unverändert.

Bei fehlendem Ansprechen auf Tinctura opii oder Loperamid kann eine Therapie mit Octreotid erfolgen; dies ist off-label.

In einem ähnlichen RCT zur topischen Sucralfattherapie ergab sich kein Unterschied in der Häufigkeit, der Zeit bis zum Auftreten oder der Dauer einer strahleninduzierten Proktitis sowie der subjektiven Symptomatik. Bei einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren bestand auch in der Häufigkeit der chronischen Strahlenproktitis kein Unterschied [\[1241\]](#).

Da sich die Bestrahlungstechniken und Dosisvorgaben kontinuierlich verbessert haben, ist eine präzise Angabe der Inzidenzraten für die aktuellen Therapiekonzepte hinsichtlich akuter wie chronischer Proktitis schwierig. Marras et al. gaben die

Inzidenz der akuten Proktitis mit 35%, die der chronischen Proktitis mit 12%. an [1242], wobei vor allem die Inzidenz der chronischen Proktitis durch den Einsatz modernerer Strahlentechniken, wie der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) nach Pan et al. auf etwa 5% gesenkt werden kann [1243].

Aus einem weiteren systematischen Review [1244] geht hervor, dass es wenig Evidenz gibt, um spezielle Ernährungskonzepte bei strahleninduzierten chronischen gastrointestinalen Symptomen zu empfehlen. Dies gilt auch für die akute strahlenbedingte Toxizität. Die Behandlung der späten strahlenbedingten Proktopathie ist deshalb individuell symptomorientiert vorzunehmen.

Übelkeit

Auch bei der Strahlentherapie kann es in Abhängigkeit von der bestrahlten Region (Bestrahlung ossärer Metastasen, zerebraler Metastasen oder Weichteilmetastasen) zu Übelkeit kommen, der durch prophylaktische Maßnahmen begegnet werden kann. Auch hier kommen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason zum Einsatz.

Die antiemetische Therapie muss sich am emetogenen Risiko der jeweiligen Strahlentherapie orientieren; dies ist umso größer, je größer die der Strahlung ausgesetzte Körperregion ist.

Tabelle 31: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe

Emesis-Risiko	Bestrahlte Körperregion	Antiemetische Prophylaxe
Moderat	Oberes Abdomen, Brustwirbelsäule/ Lendenwirbelsäule, Neuroachse in Abhängigkeit von der Technik	5-HT ₃ -RA und Dexamethason
Gering	Becken, Hirnschädel, Hals-Nasen-Ohren- Bereich	5-HT ₃ -RA oder Rescue-Therapie
Minimal	Extremitäten, Brust	Keine Routineprophylaxe

Müdigkeit und Abgeschlagenheit:

Auch während und nach einer Strahlentherapie kommt es oft zu Fatigue-Beschwerden [1245], [1246]. Meist beginnt diese in den ersten Wochen nach Beginn der Bestrahlung, bleibt dann stabil und geht nach dem Ende der Behandlung zurück. Eine persistierende Fatiguesymptomatik kann jedoch in bis zu 18% der Fälle auftreten [1247]. Zur Behandlung von Müdigkeit und Abgeschlagenheit nach Strahlentherapie kann aus der Studienlage keine Standardtherapie abgeleitet werden.

Anämie:

Je nach Lokalisation und Zielvolumen einer Strahlentherapie kann diese eine Anämie verursachen oder verstärken. Dies ist für das Prostatakarzinom in bis zu 32% der Fälle beschrieben [1248]. Daher sollten die entsprechenden Laborparameter vor, während und nach einer Strahlentherapie kontrolliert werden.

Chronische Strahlenproktitis:

7.87	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Zur Behandlung der chronischen Strahlenproktitis kann aus der Studienlage keine Standardtherapie abgeleitet werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.87](#)

Das Risiko einer radiogenen Spätreaktion am Rektum nimmt mit dem Volumen des Rektums, das eine bestimmte Dosis erhält, zu. Das Risiko einer chronischen Strahlenproktitis steigt mit dem Expositionsvolumen des Rektums und hängt von Fraktionierung und Bestrahlungstechnik ab [\[1249\]](#).

Genaue Angaben zur aktuellen Häufigkeit der akuten wie chronischen Strahlenproktitis sind schwierig, da Bestrahlungstechniken häufig geändert und verbessert werden. Eine behandlungsbedürftige akute Proktitis tritt in 18% der Fälle bei dosiseskalierten oder multimodalen Therapieverfahren auf, rektale Blutungen in ca. 25% der Fälle und eine chronische Proktitis verschiedener Ausprägungen in bis zu 50 % [\[1250\]](#); [\[1251\]](#).

Für diese Form der Proktopathie gibt es nach Studienlage keine Standardtherapie. In einem Cochrane Review wurden sechs RCTs aufgeführt, die aber nicht Placebo-kontrolliert waren. Untersucht wurden topisches Sucralfat, Metronidazol, Hydrocortison, Betamethason, Leichtketten-Fettsäuren sowie lokale Wärmetherapie, jedoch ohne ausgeprägte Wirksamkeit [\[1250\]](#). Die Behandlung muss deshalb individuell und symptomorientiert erfolgen. Aufgrund empirischer Erfahrungen werden topisches Beclomethason Dipropionat und Sucralfat angewendet.

Nach Ausschluss anderer Ursachen ist die Therapie der nicht blutenden chronischen Strahlenproktitis unspezifisch und besteht in Abhängigkeit von der Symptomatik aus einer Kombination von diätetischen, physikalischen oder medikamentösen Maßnahmen [\[1252\]](#). Eine Beurteilung der Wirksamkeit der topischen Therapie muss individuell erfolgen. Die Behandlungsdauer muss mindestens 8 Wochen betragen, um die Wirksamkeit sicher beurteilen zu können.

Diätetische Maßnahmen beeinflussen die akuten und chronischen strahlenbedingten gastrointestinalen Auswirkungen nicht [\[1244\]](#).

Eine rektale Biopsie kann zu chronischer Ulkus- und Fistelbildung führen und sollte nicht durchgeführt werden.

7.8.4 Unerwünschte Wirkungen der Hormonentzugstherapie

7.88	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Patienten sollen über die typischen und häufigen unerwünschten Wirkungen der hormon-ablativen Therapie sowie deren Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.88](#)

Die hormonelle Therapie erfolgt im Wesentlichen durch Kastration (operativ oder medikamentös) oder über die Gabe von Antiandrogenen. Gegebenenfalls erfolgt auch die Kombination beider Konzepte im Sinne einer kompletten oder maximalen Androgenblockade (siehe [Kapitel 6.6](#) und [Kapitel 7.3](#)). Die unerwünschten Wirkungen und ihre Behandlungsmöglichkeiten sind in der nachfolgenden [Tabelle 32](#) 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 in einer Dosierung von 50 mg 2 x 1 Tbl. pro Tag oder 300 mg i.m. alle zwei Wochen. 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 [\[1253\]](#), [\[1254\]](#).

Osteoporose

Bereits bei „hormon-naiven“ Patienten mit Prostatakarzinom kann die Knochendichte erniedrigt sein [\[1255\]](#). Insbesondere bei Langzeitanwendung von LHRH-Analoga besteht ein hohes Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln. Das Frakturrisiko (Ermüdungsbruch, Low-Trauma-Fracture) steigt nach mehr als einjähriger Behandlung deutlich an [\[1255\]](#), [\[1256\]](#), [\[1257\]](#). 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 [\[1258\]](#), [\[1259\]](#).

Die Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der Osteoporose ist ausführlich in der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ beschrieben (www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/).

Gewichtszunahme, metabolische Veränderungen, kardiovaskuläre Erkrankungen

Über den durch Kastration verursachten Hypogonadismus kommt es zu Veränderungen des Metabolismus, einer Reduktion der Muskelmasse, Gewichtszunahme, Lipidstoffwechselstörungen, Insulinresistenz, Hyperglykämie und

auf dieser Grundlage möglicherweise zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen [1260], [1261], [1262], [1263]). Die Auswirkungen dieser Veränderungen auf die Lebensqualität oder Lebenserwartung sind bislang nicht ausreichend untersucht. Die Androgendeprivationstherapie stellt einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten und Typ-2 Diabetes dar.

Anämie

Eine Anämie führt zu Leistungsverlust und Schwächezuständen (Fatigue-Syndrom). Sie belastet damit die Lebensqualität des Patienten erheblich. Die Anämie als eine Nebenwirkung der androgenablativen Behandlung korreliert mit der Dauer der Behandlung sowie mit der Lebenserwartung der Patienten [1264]. Die Behandlung besteht symptomabhängig in der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und der Gabe von Erythropoietinen. Erythropoietine haben in prospektiv randomisierten Studien einen Effekt auf die Anämie gezeigt [1265], [1266]. 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 [1267], sollte die Indikation zur Gabe von Erythropoietinen mit Zurückhaltung erfolgen.

Weiterführend sind Diagnostik und Therapie der Tumorthherapie induzierten Anämie in der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ beschrieben (www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/).

Gynäkomastie/Gynäkodynie

Gynäkodynie und/oder Gynäkomastie treten ohne Prophylaxe bei etwa jedem zweiten Patienten unter Antiandrogentherapie (z. B. Bicalutamid) auf [1268]. Sie führen bei einem Teil der Patienten zum Therapieabbruch. Dementsprechend sollten supportive Maßnahmen ergriffen werden. Die prophylaktische Bestrahlung vor Einleitung einer antiandrogenen Therapie gilt als wirksame Therapie [1269], [1270].

In einem prospektiv randomisierten Vergleich war die Behandlung mit Tamoxifen der Strahlentherapie überlegen [1271]. Tamoxifen ist jedoch für diese Indikation nicht zugelassen.

Tabelle 32: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormon-ablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung

Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	Prophylaxe/Behandlung
Kastration	
Libidoverlust	keine
Erektile Dysfunktion	Phosphodiesterasehemmer (PDE5-Hemmer), intrakavernöse Injektionen (ICI, SKAT), MUSE Vakuumpumpen, Penisimplantate
Hitzewallungen (55-80 % aller Patienten während der hormonablativen Therapie)	Cyproteronacetat, Antidepressiva (Venlafaxin), Clonidin
Gynäkomastie und Brustschmerz: 50 % bei kompletter Androgenblockade (CAB), 10-20 % nach Kastration)	Prophylaktische Bestrahlung, Mastektomie, Tamoxifen (die Verordnung von Tamoxifen entspricht einem off-label-use)
Zunahme des Körperfetts	körperliche Aktivität/Sport, Ernährungsberatung
Muskelabbau	körperliche Aktivität/Sport
Anämie (schwere Form in 13 % der CAB-Patienten)	Transfusion bei symptomatischer Anämie, Erythropoese-stimulierende Substanzen (Erythropoietin u. a.) unter sorgfältiger Abwägung der Risiken
Reduktion der Knochendichte	körperliche Aktivität/Sport, Kalzium + Vitamin D, Bisphosphonate / RANK-Ligand Antikörper bei Osteoporosenachweis
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.

Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	Prophylaxe/Behandlung
Nichtsteroidale Antiandrogene	
Hauptnebenwirkungen der Wirkstoffgruppe: Gynäkomastie (49-66 %), Brustschmerz (40-72 %), Hitzewallungen (9-13 %)	Prophylaktische Bestrahlung der Brustdrüse, Tamoxifen bzw. Aromatase-Inhibitoren (die Verordnung von Tamoxifen entspricht einem off-label-use)
Quelle: [464]	

7.8.5 Unerwünschte Wirkungen der Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren (ARPI) bzw. Abirateron

7.89	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger unerwünschter Wirkungen der kombinierten Behandlung mit einer Androgendeprivationstherapie und einem Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitor bzw. Abirateron aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.89](#)

Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren (ARPIs) bzw. Abirateron werden heute vielfach in Kombinationen mit anderen systemischen Therapien angewendet, da verschiedene Zulassungsstudien eine bessere Wirksamkeit von Kombinationstherapien gezeigt haben (duale Therapie, Tripeltherapie).

So können die ARPIs Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid) sowie Abirateron/Prednis(ol)on bei verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms als Monotherapie bzw. in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) eingesetzt werden.

Des Weiteren kommen sie in Kombinationen mit Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARPIs) zur Anwendung: Olaparib (mit Abirateron), Niraparib (mit Enzalutamid), Talazoparib (mit Abirateron). Der ARPI Darolutamid kann auch in Kombination mit ADT und Docetaxel angewendet werden (siehe [Kapitel 7](#)).

Die unerwünschten Wirkungen dualer Therapie und der Tripeltherapien sind in der Regel stärker ausgeprägt und häufiger als bei Monotherapien [\[1272\]](#). Die Auswahl der jeweiligen Kombinationstherapien hängt dabei auch vom Nebenwirkungsprofil sowie den individuellen Komorbiditäten, möglichen Arzneimittel-Interaktionen sowie den Präferenzen von Arzt und Patient ab. Einige der häufigen unerwünschten Wirkungen von ARPIs sind Veränderungen der Leberwerte, Hypertonie und bei Abirateron

Mineralokortikoidüberproduktion mit Hypokaliämie und Ödembildung sowie Steroid-induzierter Diabetes. Andere Nebenwirkungen können kardialer Art sein und werden im Punkt ‚Kardiotoxizität‘ behandelt.

Bei Behandlung mit ARPIs/Abirateron (und ADT) wurden Fatigue/Erschöpfungszustände, Stürze, Frakturen, kognitive Einschränkungen und vereinzelt auch Krampfanfälle beschrieben [986], [987], [988], [989]. Für unerwünschte Reaktionen der Haut, siehe entsprechender Abschnitt. Fälle von Hypothyreose wurden bei der Behandlung mit Apalutamid dokumentiert.

Im Allgemeinen ist die Lebensqualität unter diesen Kombinationstherapien jedoch gut [1273], [974], [1274], [1272].

Nebenwirkungen, die unter Therapie mit den jeweiligen Medikamenten in den zulassungsrelevanten Studien auftraten, sind in den entsprechenden Kapiteln einzeln aufgeführt (Kapitel 7.3, Kapitel 7.4).

Ossäre Komplikationen

Bei ARPI-Therapie sind Stürze und Frakturen ein häufiges unerwünschtes Ereignis. Vor Einführung von ARPIs bzw. Abirateron verblieben Patienten für ein relativ kurzes Zeitintervall im mHSPC-Stadium, bevor sie einen Progress zum mCRPC erfuhren. Die Patienten erhalten nun im mHSPC Stadium bereits eine länger andauernde Therapie mit ADT und ARPIs, sodass sich bereits in diesem Stadium eine Osteoporose entwickeln kann. Experten gehen daher davon aus, dass eine Osteoporoseprophylaxe auch bereits in mHSPC-Stadium sinnvoll sein kann [1275]. Daher sind eine präventive Gabe von Inhibitoren des RANK-Liganden (Denosumab) oder Bisphosphonaten (u.a. Zolendronsäure) oder alternativ jährliche Knochendichtemessungen mit dann ggf. nachfolgender Therapie entsprechend der Leitlinien zu diskutieren. Calcium und Vitamin D3 sind zusätzliche mögliche supportive Maßnahmen.

Weitere Hinweise zur Behandlung liefert außerdem die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ (www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie).

Für Empfehlungen zur Osteoprotektion im Zusammenhang mit der Therapie von Knochenmetastasen (bei vorheriger Androgendeprivationstherapie) siehe [Empfehlung 7.73 bis Empfehlung 7.74](#)).

Kardiotoxizität

Hypertonie ist sowohl für die Therapie mit Apalutamid, Enzalutamid und Abirateron sehr häufig beschrieben ($\geq 10\%$), während dieses Risiko bei Darolutamid geringer zu sein scheint. Unter Apalutamid und Abirateron traten außerdem sehr häufig Hyperglykämien durch Insulinresistenz auf. Des Weiteren ist eine Verlängerung der QT-Zeit als Nebenwirkung der ADT beschrieben [1276], [986], [987], [988], [989].

Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vorausgegangenen sechs Monaten waren von den klinischen Zulassungsstudien der ARPIs und Abirateron ausgeschlossen worden. Daher ist die Sicherheit dieser Therapien bei diesen Patienten nicht erwiesen. Eine Aufklärung der Patienten hinsichtlich relevanter Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie oder anderen relevanten metabolischen Störungen ist deshalb anzuraten [1277].

Deshalb ist bei Patienten mit kardialen Komorbiditäten Vorsicht geboten. Zur Diagnostik vor Beginn einer möglicherweise mit kardialen Risiken behafteten Therapie werden deshalb neben Anamnese und klinischer Untersuchung ein 12-Kanal EKG sowie die Überprüfung von Nierenfunktion, HbA1C und Lipidprofil empfohlen (nicht bei Patienten <40 Jahren und ohne Risikoprofil) [siehe Leitlinie Supportivtherapie]. Für ein zusätzlich empfohlenes kardiovaskuläres Monitoring unter Therapie, die Behandlung einer kardialen Dysfunktion sowie eine kardiologische Nachsorge finden sich detaillierte Empfehlungen in der S3-Leitlinie „[Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen](#)“.

Unerwünschte Reaktionen der Haut

Für Apalutamid wurden sehr häufig Ausschläge (>10%) berichtet, für Abirateron und Darolutamid immerhin häufig (>1%). Für Enzalutamid ist die Häufigkeit von Hautausschlägen nicht genau bekannt: in den Studien wurden keine Hautausschläge berichtet, es gab jedoch nach Markteinführung entsprechende Meldungen.

Für Apalutamid wurden weitere schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut berichtet: mit Eosinophilie und systemischen Symptomen verbundene Ausschläge (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) sowie Fälle von Stevens-Johnson Syndrom (toxische epidermale Nekrolyse), die tödlich verlaufen können [1278]; [1279]. Auch für Enzalutamid wurden weitere schwere Hautreaktionen inklusive von Stevens-Johnson Syndrom berichtet. Die Patienten sollten deshalb auf Anzeichen und Symptome von DRESS oder Stevens-Johnson Syndrom hingewiesen werden. Wenn diese Symptome beobachtet werden, muss die Therapie sofort abgesetzt und ein Arzt aufgesucht werden. Bei Bestätigung der Komplikationen darf die Therapie nicht wiederaufgenommen werden.

Grundsätzlich besteht die Behandlung bei Hauttoxizität in der Unterbrechung der Therapie, der Anwendung topischer und/oder systemischer Glukokortikoide und intensiver schonender Hautpflege.

Für Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Tumorthherapie-induzierten Hauttoxizität siehe auch S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ (www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie).

Hepatotoxizität

Für Darolutamid wurden Fälle von arzneimittelinduzierten Leberschäden (drug-induced liver injuries) berichtet. Bei Auftreten von erhöhten Leberwerten, die auf eine idiosynkratische arzneimittelinduzierte Leberschädigung hinweisen, soll die Behandlung mit Darolutamid beendet werden.

Auch unter Abirateron kann es zu Störungen der Leberfunktion kommen. Falls eine solche mit Erhöhung der Transaminasen auftritt (Anstieg über das 5-Fache der oberen Grenze des Normbereichs), soll die Behandlung ebenfalls beendet werden. Nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte kann eine die Behandlung mit reduzierter Dosis (500 mg statt 1000 mg einmal täglich) wieder aufgenommen werden. Dann ist eine regelmäßige Kontrolle der Transaminasen erforderlich (drei Monate alle zwei Wochen, anschließend einmal monatlich). Tritt die Störung der Leberfunktion unter reduzierter Dosis erneut auf, soll die Behandlung beendet werden. Auch wenn bei der ersten Reaktion sehr ausgeprägte Funktionsstörungen auftreten (Anstieg der Transaminasen auf das ≥ 20 -fache der oberen Grenzwerte), muss die Behandlung dauerhaft beendet werden.

Dosisanpassung

Wenn eine Toxizität $\geq$ Grad 3 oder eine nicht tolerierbare unerwünschte Wirkung auftritt, sollte die von Einnahme von APRIs bzw. Abirateron zunächst unterbrochen werden. Sind die Symptome auf $\leq$ Grad 1 oder den ursprünglichen Schweregrad abgeklungen, kann zum üblichen Einnahmeplan zurückgekehrt werden, ggfs. mit einer verringerten Dosierung [1280], [1281].

Tabelle 33: Standarddosierungen und mögliche Dosisreduktionen bei Auftreten unerwünschter Wirkungen

	Standarddosierung	Reduzierte Dosierungen	
Apalutamid	240mg 1x täglich	180mg 1x täglich	120mg 1x täglich
Darolutamid	600mg 2x täglich	300mg 2x täglich	
Enzalutamid	160mg 1x täglich	120mg 1x täglich	80mg 1x täglich
Abirateron + Prednis(ol)on	1000mg 1x täglich + 5mg täglich (mHSPC) bzw. 10mg täglich (mCRPC)	500mg 1x täglich + 5mg täglich (mHSPC) bzw. 10mg täglich (mCRPC)	

7.8.6 Spezifische unerwünschte Wirkungen der Chemotherapie mit Taxanen

Bei der systemischen Therapie des Prostatakarzinoms kommen die Taxane Docetaxel und Cabazitaxel in unterschiedlichen Behandlungssituationen und Kombinationen zum Einsatz. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen werden im Folgenden separat abgehandelt. Die Therapien der häufigsten Taxan-induzierten unerwünschten Wirkungen werden gemeinsam abgehandelt.

Das Potential, unerwünschte Wirkungen zu induzieren, ist jedoch unterschiedlich. Docetaxel führt insgesamt seltener zu unerwünschten Wirkungen. Dies mag aber auch daran liegen, dass Docetaxel als Erstlinienchemotherapie beim Prostatakarzinom angewandt wird, während Cabazitaxel erst bei Progress nach Docetaxel eingesetzt wird.

Zur supportiven Behandlung unerwünschter Wirkungen der Chemotherapie mit Taxanen wird auch auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ verwiesen (www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/).

7.90	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger unerwünschter Wirkungen der Behandlung mit Docetaxel aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

7.91	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger unerwünschter Wirkungen der Behandlung mit Cabazitaxel aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

7.92	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei systemischer Therapie mit Taxanen sollen regelmäßige Blutbildkontrollen vor und nach der Behandlung erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.93	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei systemischer Therapie mit Cabazitaxel kann G-CSF prophylaktisch gegeben werden, um das Risiko einer symptomatischen Neutropenie zu verringern.	
	Starker Konsens	

7.94	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Eine Untersuchung des neurologischen Status soll vor Einleitung einer potentiell neurotoxischen Tumorthherapie zur Erhebung des Ausgangsbefundes und Identifizierung von Risikopatienten erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.90](#)

Chemotherapie mit Docetaxel

Die Erstlinien-Chemotherapie mit Docetaxel wird vor allem entweder in Kombination mit ADT aufgrund der CHARTED-Studie [\[973\]](#) oder als Triple-Therapie aufgrund der ARASENS- und der PEACE-1-Studien [\[978\]](#), [\[979\]](#) im metastasierten hormonsensitiven Stadium eingesetzt oder in weiter fortgeschrittenen Stadien nach Progression einer Kombinationstherapie von ADT/ARPI oder ADT/Abirateron.

Bei der Therapie des mCRPC mit Docetaxel ist bei gleichzeitiger Gabe von Prednison oder Prednisolon das empfohlene Regime für die Prämedikation mit Dexamethason 8 mg oral, jeweils 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Infusion von Docetaxel.

Bei der Therapie des mHSPC wie auch des mCRPC wird unabhängig von einer gleichzeitigen Gabe von Prednison/Prednisolon eine Prämedikation mit Dexamethason empfohlen (Dexamethason 8 mg p.o. 12, 3 und eine Stunde vor der Infusion von Docetaxel).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Docetaxel sind Neutropenie, Anämie, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe, Asthenie und Veränderungen der Fingernägel.

Onychodystrophie/Onycholyse

Eine spezifische und häufige Nebenwirkung der Therapie mit Docetaxel sind Onychodystrophie und Onycholyse [\[1282\]](#). Diese Nebenwirkung an den Nägeln von Händen und Füßen tritt häufiger bei der wöchentlichen als bei der dreiwöchentlichen Gabe auf. In zwei kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass durch lokale Kälteapplikation (ggfs. mit speziellen Handschuhen) sowohl die Häufigkeit als auch das Ausmaß dieser Nebenwirkung reduziert werden kann [\[1283\]](#), [\[1284\]](#).

Zu [Empfehlung 7.91](#)

Chemotherapie mit Cabazitaxel

Eine Chemotherapie mit Cabazitaxel wird im mCRPC-Stadium der Erkrankung nach einer vorangegangenen Therapie mit Docetaxel eingesetzt [\[1066\]](#). Die Sicherheit von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon wurde in drei randomisierten, offenen, kontrollierten Studien (TROPIC, PROSELICA und CARD) bei insgesamt 1.092 Patienten mit mCRPC geprüft, die mit 25 mg/m² Cabazitaxel einmal alle 3 Wochen behandelt wurden [\[1066\]](#), [\[1075\]](#), [\[1076\]](#). Die Patienten erhielten im Median 6 bis 7 Zyklen Cabazitaxel. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen aller Schweregrade aus der gepoolten Analyse dieser drei Studien waren: Anämie (99,0 %), Leukopenie (93,0 %), Neutropenie (87,9 %), Thrombozytopenie (41,1 %), Diarrhö (42,1 %), Fatigue (25,0 %) und Asthenie (15,4 %). Die häufigsten Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, waren Neutropenie (73,1 %), Leukopenie (59,5 %), Anämie (12,0 %), febrile Neutropenie (8,0 %) und Diarrhö (4,7 %).

Ein Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte in allen drei Cabazitaxel-Studien relativ häufig, in knapp 20% der Fälle (18,3 % in TROPIC, 19,5 % in PROSELICA und 19,8 % in CARD) [\[1066\]](#), [\[1075\]](#), [\[1076\]](#). Die häufigsten Nebenwirkungen ($> 1,0$ %), die zum Abbruch der Behandlung mit Cabazitaxel führten, waren Hämaturie, Fatigue und Neutropenie.

Zu [Empfehlung 7.92](#)

Anämie

Anämie ist bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom häufig und kann durch die Erkrankung sowie infolge der verschiedenen Therapien auftreten. Blutbildkontrollen sind deshalb notwendig und ggf. eine Behandlung der Anämie, da diese die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität deutlich reduziert. Bei ausgeprägter Anämie (Hb < 8 g/dL) sind Bluttransfusionen zur raschen Verbesserung der Sauerstoffversorgung indiziert.

Zu [Empfehlung 7.93](#)

Neutropenie

In der Zulassungsstudie zu Cabazitaxel beim CRPC trat eine Neutropenie Grad 3/4 nach CTCAE bei 82 % der Patienten auf [\[1066\]](#). Nach der Therapie sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich. Beim Auftreten von Infektzeichen müssen unverzüglich Diagnostik und eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika oder von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren ist im ersten Chemotherapiezyklus nicht zwingend erforderlich [\[1285\]](#), [\[1286\]](#).

In der CABASTY-Studie, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von zwei Cabazitaxel-Dosierungsschemata bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit mCRPC nach vorangegangener Docetaxel-Therapie untersuchte, wurden die Patienten in zwei Behandlungsarme randomisiert: Cabazitaxel 25 mg/m² alle 3 Wochen (q3w) plus Prednison und G-CSF versus Cabazitaxel 16 mg/m² alle 2 Wochen (q2w) plus Prednison und G-CSF. Die Studie konnte zeigen, dass die Rate von Neutropenien Grad ≥ 3 und/oder neutropenischen Komplikationen im q3w-Arm signifikant höher als im q2w-Arm (62,9% vs. 5,1%; $p < 0,001$) auftraten. Auch andere schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) traten im q3w-Arm häufiger auf (72,9% vs. 58,2 %). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich des

medianen Gesamtüberlebens (OS), des medianen radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFS), des PSA-Ansprechens ($\geq 50\%$) und des objektiven Tumoransprechens.

Aus diesem Grunde könnte das zweiwöchentliche Cabazitaxel-Schema (16 mg/m² q2w) in Kombination mit G-CSF wegen der deutlich geringeren Rate an schweren Neutropenien und neutropenischen Komplikationen bei vergleichbarer Wirksamkeit im Vergleich zum dreiwöchentlichen Schema (25 mg/m² q3w) eine vorteilhafte Therapieoption für ältere mCRPC-Patienten darstellen.

Tabelle 34: Empfohlene Dosisänderungen im Falle von Nebenwirkungen bei mit Cabazitaxel behandelten Patienten

Nebenwirkungen	Dosisänderung
Länger anhaltende Neutropenie $\geq$ Grad 3 (länger als 1 Woche) trotz entsprechender Behandlung einschließlich G-CSF	Behandlung bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von > 1.500 Zellen/mm ³ aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m ² auf 20 mg/m ² reduzieren
Febrile Neutropenie oder neutropenische Infektion	Behandlung bis zum Erreichen einer Verbesserung oder einer Normalisierung und einer Neutrophilenzahl von > 1.500 Zellen/mm ³ aussetzen, dann Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m ² auf 20 mg/m ² reduzieren

Diarrhoe

Neben der Behandlung durch Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sollte bei Diarrhö $\geq$ Grad 3 oder anhaltender Diarrhö trotz entsprechender Maßnahmen die Behandlung bis zur Normalisierung ausgesetzt werden und eine erneute Aufnahme der Therapie dann mit reduzierter Dosis von 20 mg/m² wieder begonnen werden.

Übelkeit und Erbrechen

Docetaxel und Cabazitaxel gehören in die Gruppe der Chemotherapeutika mit niedrigem emetogenem Potential (Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen ohne Prophylaxe in 10-30% der Fälle). Internationale Leitlinien [1287], [1288], [1289] empfehlen für diese Chemotherapeutika übereinstimmend die prophylaktische Gabe von Dexamethason (8 mg/24 h) zur Vermeidung sofort auftretender Übelkeit. Alternativ oder bei Kontraindikationen gegen Dexamethason ist die Gabe von Metoclopramid indiziert [1287]. Bei Therapieversagen von Dexamethason ist bei der nächstfolgenden Chemotherapie die prophylaktische Gabe von 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten indiziert, bei weiterem Therapieversagen die Kombination mit NK₁-Rezeptorantagonisten. Eine Prophylaxe von verzögerter Übelkeit bzw. Erbrechen (Auftreten > 24 h nach Applikation der Chemotherapie) wird in den drei Leitlinien übereinstimmend als nicht erforderlich erachtet [1290].

Tabelle 35: 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (5-HT₃-RA)

5-HT ₃ -RA	Empfohlene Dosis intravenös	Empfohlene Dosis oral
Granisetron*	1 mg	2 mg
Ondansetron	8 mg	16 mg
Palonosetron	0,25 mg	0,5 mg
Tropisetron	5 mg	5 mg

*auch als transdermales Pflaster mit 3,1 mg/24 h im Handel.

Bei Anwendung der 5-HT₃-RA sind folgende Grundsätze zu beachten (www.mascc.org):

- die geringste wirksame Dosis ist ausreichend,
- die tägliche Einmalgabe ist ausreichend,
- eine orale Gabe ist der intravenösen Gabe unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit gleichwertig.

Neurokinin1-Rezeptorantagonisten (NK1-RA)

NK1-Rezeptorantagonisten sind besonders wirksam in der Prophylaxe von verzögerter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumorthherapie [1291]. Die empfohlenen Dosierungen der drei in Europa zugelassenen NK1-Rezeptorantagonisten sind der [Tabelle 36](#) aufgeführt.

Tabelle 36: NK1-Rezeptor-Antagonisten

NK1-RA	Applikation	Empfohlene Dosis	Tag
Aprepitant	oral	125 mg	1
		80 mg	2-3
Fosaprepitant	intravenös	150 mg	1
¹ Netupitant + Palonosetron (NEPA)	oral	300 mg + 0,5 mg	1

¹ in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg

Zu [Empfehlung 7.94](#)

Vor der Einleitung einer potentiell neurotoxischen Tumorthherapie mit Taxanen soll die Untersuchung des neurologischen Status erfolgen. Zur Erfassung einer peripheren Neuropathie stehen verschiedene klinische Messmethoden zur Verfügung, die eine

Beurteilung der sensorischen, motorischen und autonomen Funktionen ermöglichen. Gegebenenfalls ist eine fachärztliche neurologische Untersuchung anzuraten.

Orientierend können klinische Untersuchungen und neurologische Scores eingesetzt werden. Zur klinischen Untersuchung geeignet sind sensorische Tests zur Beurteilung des Empfindens für Berührung, Schmerz, Temperatur und Vibration (Monofilament-Test, Semmes-Weinstein) zur Erkennung eines verminderten Berührungsempfindens, besonders bei diabetischer Neuropathie, Stimmgabeltest (128 Hz) für die Vibrationswahrnehmung zur Beurteilung von distalen Neuropathien sowie motorische Tests (Überprüfung der Muskelkraft, der Muskeleigenreflexe und der Koordination). Als klinische Scores eignen sich der Neuropathy Disability Score oder das Michigan Neuropathy Screening Instrument zur semiquantitativen Erfassung klinischer Zeichen und Symptome sowie der Total Neuropathy Score, der kombiniert klinische, sensorische und elektrische Parameter erfasst.

Prophylaxe

Zur Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie gibt es weder medikamentöse noch sonstige wirksame Verfahren [1292]. Somit hat eine frühe Diagnose besonderes Gewicht [1293]. Die Anwendung von Kryotherapie oder Kompressionstherapie kann erfolgen, eine positive Evidenzlage ist nicht vorhanden. Zur Vermeidung eines Funktionsverlustes infolge einer Taxan-induzierten Polyneuropathie kann prophylaktisch ein regelmäßiges Funktionstraining erfolgen.

Therapie der Chemotherapie-induzierten peripheren Polyneuropathie (CIPN)

Die Neurotoxizität im Zusammenhang mit der Therapie der Patienten mit einem Prostatakarzinom ist meist die Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN).

Hierbei handelt es sich um eine periphere Neuropathie, welche sowohl motorisch als auch sensorisch ausgeprägt sein kann. Die Symptome sind vielfältig. Häufig ist es auf leichte Parästhesien, Hypästhesie und Hyperästhesie beschränkt, betrifft meist Hände und Füße, z. T. kann ein oberflächlicher, brennender oder stechender neuropathischer Schmerz auftreten. Eine Beeinträchtigung des Vibrationsempfindens und des Lagesinns (Tiefensensibilität) können hinzukommen. Des Weiteren kann der neuropathische Schmerz die Lebensqualität des Patienten deutlich beeinträchtigen. Selten zeigt sich eine motorische Neuropathie der proximalen Muskelgruppen.

Zu den Risikofaktoren für das Auftreten einer Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie gehören u.a. eine bereits bestehende Neuropathie z.B. bei Diabetes, Niereninsuffizienz oder Alkoholabusus sowie ein erhöhtes Alter [1294].

Nach Abschluss der Chemotherapie bilden sich die Symptome meist innerhalb einiger Monate zurück. Die Therapie einer schmerzhaften Polyneuropathie kann mit Duloxetine erfolgen, die Wirksamkeit ist aber begrenzt [1292].

Tritt unter der Therapie eine periphere Neuropathie $\geq$ Grad 2 auf, muss die Chemotherapie bis zur Verbesserung ausgesetzt werden, anschließend kann bei weiter bestehender Therapienotwendigkeit die Cabazitaxel-Dosis von 25 mg/m² auf 20 mg/m² reduziert werden.

Darüber hinaus sei auf die Empfehlungen der jeweils gültigen S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ verwiesen.

Mukositis

Die allgemeinen Empfehlungen zur Chemotherapie-induzierten Mukositis betonen den prophylaktischen Wert einer sorgfältigen Mundhygiene [1295]. Beim Auftreten einer schweren Mukositis ist die Gabe von Analgetika einschließlich Morphinen indiziert. Eine spezifische, evidenzbasierte Prophylaxe der Docetaxel-induzierten Mukositis gibt es nicht. Analog zur Behandlung der 5FU-induzierten Mukositis kann das Lutschen von Eiswürfeln empfohlen werden.

7.8.7 Spezifische unerwünschte Wirkungen der systemischen Therapie mit Inhibitoren der Poly-(ADP-ribose)-Polymerasen (PARPi)

7.95	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten sollen über die typischen und häufigen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit einem Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor sowie deren Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.95](#)

Drei Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARPi) sind beim mCRPC in Kombination mit einer Androgendeprivation (ADT) zugelassen (Olaparib, Niraparib und Talazoparib), mehrheitlich in Kombination zusätzlich mit einem ARPI (siehe [Kapitel 7.4](#)):

Olaparib: bei Vorliegen von BRCA1/2-Mutationen und nach Progress nach ARPI bzw. Abirateron oder in Kombination mit Abirateron/Prednisolon, wenn eine Chemotherapie nicht indiziert ist,

Niraparib + Abirateron/Prednis(ol)on: bei Vorliegen von BRCA1/2-Mutationen, wenn eine Chemotherapie nicht indiziert ist,

Talazoparib + Enzalutamid: wenn eine Chemotherapie nicht indiziert ist.

Die Nebenwirkungen, die unter Therapie mit den PARP-Inhibitoren in den Zulassungsstudien auftraten, sind in [Kapitel 7.4](#) ausgewiesen.

Hämatologische Toxizität

Das Nebenwirkungsspektrum der PARPI ist von hämatologischer Toxizität geprägt (Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie). Diese treten auch häufig in den Schweregraden ≥ 3 gemäß CTCAE-Klassifikation auf.

Zur Behandlung der Anämie kommen Erythrozytentransfusionen und Erythropoietine zur Anwendung. Bei febrilen Neutropenien wird Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) eingesetzt. Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF wird nicht empfohlen, dafür aber regelmäßige Blutbildkontrollen.

Dosisanpassung

Informationen zu möglichen Dosisreduktionen zum Management von Nebenwirkungen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Einen Überblick gibt [Tabelle 37](#).

Tabelle 37: Standarddosierungen und mögliche Dosisreduktionen zum Management von Nebenwirkungen bei Therapie mit PARP-Inhibitoren

	Dosierung	PARPI	ARPI
Olaparib Monotherapie	Standard	300mg 2x täglich	-
	Reduziert 1	250mg 2x täglich	-
	Reduziert 2	200mg 2x täglich	-
Olaparib + Abirateron	Standard	300mg 2x täglich	1000mg 1x täglich ¹⁾
	Reduziert 1	250mg 2x täglich ²⁾	500mg 1x täglich ^{1),2)}
	Reduziert 2	200mg 2x täglich ²⁾	-
Niraparib + Abirateron	Standard	200mg 1x täglich	1000mg 1x täglich ³⁾
	Reduziert 1	100mg 1x täglich ⁴⁾	1000mg 1x täglich ^{3),4)}
Talazoparib + Enzalutamid	Standard	0,5mg 1x täglich	160 mg 1x täglich
	Reduziert 1	0,35mg 1x täglich ²⁾	120 mg 1x täglich ²⁾
	Reduziert 2	0,25mg 1x täglich ²⁾	80 mg 1x täglich ²⁾
	Reduziert 3	0,1mg 1x täglich ²⁾	-

1) In Kombination mit Abirateron 5mg 2x täglich 2) Die Dosisreduktionen der beiden Medikamente können unabhängig voneinander vorgenommen werden. Die entsprechenden Fachinformationen sind zu beachten. 3) In Kombination mit Prednis(ol)on 10mg täglich 4) Für das zugelassene Kombinationspräparat aus Niraparib und Abirateron stehen Tabletten niedrigerer Stärke zur Verfügung, welche eine verringerte Dosis von Niraparib, jedoch nicht von Abirateron enthalten. Eine Reduktion der Dosis von Abirateron ist entsprechend nicht vorgesehen.

7.8.8 Unerwünschte Wirkungen der Radioligandentherapie

Bei der Therapie mit Radioliganden kann es zu typischen unerwünschten Wirkungen kommen, die gezielt therapiert werden können.

7.96	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten sollen über die typischen und häufigen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit einem PSMA-Radioliganden sowie deren Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

7.97	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patienten sollten vor Beginn einer PSMA-Ligandentherapie eine medikamentöse Antiemese mit 5-HT ₃ -Antagonisten mit oder ohne Dexamethason erhalten.	
	Starker Konsens	

7.98	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Behandlung von Mundtrockenheit (Xerostomie) soll symptomorientiert mit topischen Maßnahmen erfolgen. Eine systemische Therapie kann erforderlich sein.	
	Starker Konsens	

7.99	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Behandlung hämatotoxischer unerwünschter Wirkungen soll symptomorientiert erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.97](#)

Übelkeit

Die prophylaktische Gabe von 5-HT₃-Antagonisten (z. B. Ondansetron, Granisetron) wird zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen als häufiger unerwünschter Wirkung der PSMA-Radioligandentherapie empfohlen. 5-HT₃-Antagonisten blockieren selektiv Serotoninrezeptoren im zentralen und peripheren Nervensystem. Dadurch verhindern

sie die Aktivierung des zentralen Brechzentrums durch im Gastrointestinaltrakt unter der Therapie freigesetztes Serotonin. Zur Prophylaxe wird üblicherweise eine Einzeldosis eines 5-HT₃-Antagonisten etwa 30–60 Minuten vor der Verabreichung der Radioligandentherapie gegeben. Bei unzureichender Wirkung kann zusätzlich Dexamethason gegeben werden.

Studien zeigen, dass 5-HT₃-Antagonisten eine hohe Wirksamkeit bei der Prävention akuter Übelkeit haben und gut verträglich sind. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Verstopfung sind in der Regel mild und treten selten auf.

Zu [Empfehlung 7.98](#)

Mundtrockenheit

Mundtrockenheit (Xerostomie) ist eine häufige Nebenwirkung der PSMA-Radioligandentherapie, insbesondere bei Behandlungen mit [¹⁷⁷Lu]-PSMA, da Speicheldrüsen eine relative hohe PSMA-Expression haben und somit Strahlung absorbieren. Die Behandlung der Mundtrockenheit zielt auf die Symptomlinderung und den Erhalt der Speicheldrüsenfunktion ab. Die Behandlung sollte individuell symptomorientiert angepasst werden.

Zur topischen Behandlung kommen Speichelersatzmittel (Gele oder Sprays auf Glycerin- oder Hyaluronsäurebasis) zur Anwendung. Zur Stimulation des Speichelflusses können zuckerfreie Kaugummis oder Lutschtabletten eingesetzt werden (z. B. mit Xylitol). Zur systemischen Behandlung kann das Anticholinergikum Pilocarpin, das die Speichelproduktion anregt, in ausgeprägten Fällen angewendet werden. Nebenwirkungen von Pilocarpin wie Schwitzen oder Herzrasen sind möglich.

Unter der PSMA-Radioligandentherapie kann ein Strahlenschutz für die Speicheldrüsen mit Aminosäureinfusionen durchgeführt werden. In Studien wurde gezeigt, dass die Infusion von Aminosäuren während der Therapie die Strahlenbelastung der Speicheldrüsen reduziert. Zusätzlich kann eine Kühlung der Speicheldrüsen mit Eisbeuteln die Strahlenaufnahme reduzieren. Eine ausreichende Hydratation ist ebenfalls wichtig.

Langfristig ist eine gute orale Pflege durch regelmäßige Zahnreinigung mit fluoridhaltiger Zahnpasta hilfreich, um das Kariesrisiko durch Mundtrockenheit zu minimieren. Auch die Einbeziehung des behandelnden Zahnarztes kann hilfreich sein. Eine Diätanpassung mit Vermeidung von irritierenden Substanzen wie Alkohol und scharfen Gewürzen wird empfohlen.

Zu [Empfehlung 7.99](#)**Hämatotoxische unerwünschte Wirkungen**

Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie sind häufige unerwünschte Wirkungen der Radioligandentherapie (RLT), insbesondere beim Einsatz von [¹⁷⁷Lu]-PSMA oder [¹⁷⁷Lu]-Dotatate. Die Effekte basieren auf der Strahlenexposition des Knochenmarks. Die Therapie umfasst präventive und supportive Maßnahmen sowie die Überwachung und ggfs. Anpassung der Behandlung:

Bei ausgeprägter Anämie (Hb < 8 g/dL) wird zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten empfohlen. Erythropoetin kann in ausgewählten Fällen bei Anämie eingesetzt werden. Bei ausgeprägter Thrombozytopenie (< 20.000/μL) wird die Gabe von Thrombozytenkonzentraten empfohlen. G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) fördert die Granulozytenproduktion bei Neutropenie, um Infektionsrisiken zu reduzieren. Regelmäßige Blutbildkontrollen vor, während und nach der Therapie sind notwendig. Eine Reduktion oder Anpassung der Radioligandendosis bei wiederholten hämatologischen Nebenwirkungen kann erforderlich sein. Vitamin B12 und Folsäure können unterstützend bei megaloblastärer Anämie gegeben werden. Bei febriler Neutropenie soll die sofortige Gabe von Antibiotika und Antimykotika erfolgen, um lebensbedrohliche Infektionen zu verhindern.

Prognose und Risikoabschätzung

Die Ausprägung hämatologischer Nebenwirkungen hängt von Faktoren wie der kumulativen Radioligandendosis, dem Allgemeinzustand des Patienten und einer möglichen Vortherapie (z. B. Chemotherapie) ab. Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkreserve sind besonders gefährdet und benötigen eine engmaschige Überwachung.

7.9 Versorgung in der nicht-kurativen Therapiesituation

Dieses Kapitel mit den jeweils gekennzeichneten Statements und Hintergrundtexten orientiert sich an der S3-Leitlinie Palliativmedizin [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin]. Es grenzt sich jedoch von den Empfehlungen zur allgemeinen palliativmedizinischen Versorgung bei onkologischen Patienten mit anderen Tumorentitäten ab, da im Rahmen der palliativmedizinischen Versorgung von Patienten mit einem Prostatakarzinom und ihren Angehörigen aufgrund der längeren Lebenserwartung beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom mit heutigen systemischen Therapien andere Konzepte zur Betreuung und Versorgung bedeutsam sind.

Die beiden folgenden Auszüge aus der S3-Leitlinie Palliativmedizin geben hierzu den Rahmen:

„Das Grundanliegen der Palliativversorgung ist die Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität von Patienten und Angehörigen durch Linderung und Prävention von Leiden, trotz nicht-heilbarer Erkrankung. Damit verbunden ist [...] eine Grundhaltung aller an der Behandlung Beteiligten, die durch die ganzheitliche Wahrnehmung der Patienten und ihrer Angehörigen [...] sowie (dem) Annehmen des Sterbens und des Todes als Teil des Lebens gekennzeichnet ist. Die Lebenswelt der Betroffenen wird

ganzheitlich in den vier Dimensionen – physisch, psychisch, sozial und spirituell – wahrgenommen.“

„Die Wertewelten und Ziele der Patienten und ihrer Angehörigen sind Grundlage jeglichen Palliativversorgungsangebotes, unabhängig von der Differenzierung in allgemeine und spezialisierte Palliativversorgung. Dieses Angebot entspricht einer an (den) Patientenbedürfnissen orientierten allgemeinen Versorgung. Palliativversorgung und krankheitsmodifizierende Maßnahmen können gleichzeitig indiziert sein. Im Verlauf eines progredienten Krankheitsprozesses verlagert sich der Behandlungsansatz jedoch zunehmend in Richtung der Palliativversorgung [1296].“

Die Qualitäts- und Zertifizierungsanforderungen an teilnehmende Verbünde, Kliniken oder Zentren, wie sie beispielsweise durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) festgelegt sind, fordern die Anbindung an eine Palliativmedizinische Versorgung als Teil der interdisziplinären Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener systemischer Tumorerkrankung.

Diese Form der Versorgung ist allerdings nicht Gegenstand dieses Kapitels. Die in diesem Kapitel zugrunde gelegten Behandlungs- und Versorgungskonzepte können und sollen die palliativmedizinische Versorgung, wie sie durch die Palliativmedizin geleistet wird, nicht ersetzen. Aus diesem Grunde ist die folgende Definition der Versorgung in der nicht-kurativen Therapiesituation zur Klarstellung und Abgrenzung erforderlich:

7.9.1 Definition

7.100	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Im Zentrum der uro-onkologischen Versorgung in der nicht-kurativen Therapiesituation steht die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von typischen belastenden Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom als Teil der interdisziplinären Versorgung, zu der auch die palliativmedizinische Versorgung gehören kann.	
	Starker Konsens	

7.9.2 Zielsetzung

7.101	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Ziel der Behandlung in der nicht-kurativen Therapiesituation ist es, eine effektive Behandlung häufiger Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom zur Verbesserung der Lebensqualität durchzuführen.	
	Starker Konsens	

7.9.3 Diagnostik

7.102	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Körperliche und psychische Beschwerden wie Angst, Unruhe, Depression, Dyspnoe, Schwäche und Fatigue sollen regelmäßig erhoben werden und angemessen betreut und behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.102](#)

Die fortschreitende Tumorerkrankung bringt körperliche und ggf. psychische Schwäche sowie möglicherweise auch ein Erschöpfungssyndrom (Fatigue) mit sich. Zum Umgang mit diesen Einschränkungen sollen Gespräche mit den Patienten und deren Angehörigen geführt werden, die die Möglichkeiten und Grenzen therapeutischer Interventionen aufzeigen und auf die angemessene Alltagsgestaltung fokussieren. Reversible Ursachen körperlicher oder psychischer Beschwerden sollen diagnostiziert und angemessen behandelt werden.

7.9.4 Allgemeine Maßnahmen

7.103, 7.104	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert: 7.104; Evidenzbasiert: 7.103	modifiziert 2025 : 7.103 neu 2025 : 7.104
A	7.103 Die Möglichkeiten der palliativmedizinischen Versorgung sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend besprochen werden und es sollten im Sinne einer „Early integration of palliative care“ frühzeitig im Krankheitsverlauf Unterstützungsoptionen angeboten werden.	1-, 2- [1297] , [1298]
EK	7.104 Der Zeitpunkt der Ergänzung der Regelversorgung durch eine Palliativversorgung hängt in erster Linie vom Bedürfnis des Patienten und dem individuellen Krankheitsverlauf ab.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

7.105, 7.106	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert	modifiziert 2025
EK	7.105 Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär und multiprofessionell erfolgen.	
EK	7.106 Dem Patienten sollte Zugang zu einem interdisziplinären Behandlungsteam angeboten werden (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal).	
Konsensstärke	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.103](#) und [Statement 7.104](#)

In einer retrospektiven Studie zur Palliativversorgung bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige palliative Betreuung die Lebensqualität verbessert, psychische Belastungen reduziert und die Schmerztherapie verbessert [\[1298\]](#). Zudem führte die Integration zu einer Verringerung nicht notwendiger medizinischer Interventionen in der letzten Lebensphase. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer engen Zusammenarbeit zwischen Onkologie- und Palliativteams. In einer kontrollierten, randomisierten Studie wurde ebenfalls die Wirksamkeit einer frühen Palliativversorgung bei metastasierter Tumorerkrankung untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass eine integrative palliative Betreuung die Lebensqualität signifikant verbessert, ohne die Überlebenszeit negativ zu beeinflussen [\[1297\]](#). Eine weitere Untersuchung analysierte den Einfluss von regelmäßiger Bewegung und psychosozialer Unterstützung und konnte zeigen, dass Bewegung und psychologische Begleitung Stress und depressive Symptome reduzieren können und so die Resilienz und das allgemeine Wohlbefinden gestärkt werden [\[1299\]](#).

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 jeweils angemessene Therapie wird auf die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen.

7.9.5 Spezifische Maßnahmen

Im Folgenden werden die häufigen spezifischen Tumorsymptome beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom dargestellt. Für weitere detaillierte Informationen zu Hintergründen und Datenlage wird auf die S3-Leitlinie "Palliativmedizin" [\[*\]](#) verwiesen. Dort sind vor allem ergänzend die folgenden Abschnitte und Themen mit den jeweiligen Hintergrundtexten für die Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom relevant:

- Tumorschmerz,
- Fatigue,
- Gewichtsverlust/Ernährungsstörungen,
- Sexualität,
- Depression,

- Angst,
- Organbezogene Symptome – Harnverhalt und Harnstauung,
- Therapiebegrenzung und Versorgungsstrukturen.

Tumorschmerzen

7.107, 7.108, 7.109	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert	modifiziert 2025 : 7.107, 7.108 neu 2025 : 7.109
EK	7.107 Die medikamentöse Tumorschmerztherapie soll nach den Empfehlungen der europäischen EAPC/Caraceni-Leitlinie sowie im Einzelnen nach den Empfehlungen der jeweils gültigen S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ erfolgen.	
EK	7.108 Im Rahmen der Schmerztherapie sollen nichtmedikamentöse physikalische (u. a. Lagerung, Lymphdrainage, aktivierende Pflege) und psychosoziale (psychologischer, ggf. seelsorgerischer Beistand) Maßnahmen erwogen werden.	
EK	7.109 Tumorspezifische Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumorthérapien) haben ebenfalls einen Stellenwert in der Tumorschmerztherapie.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

7.110, 7.111	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert	neu 2025
EK	7.110 Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und Fatigue soll differentialdiagnostisch überprüft werden, ob die Symptomatik durch eine behandelbare Ursache (z.B. Anämie, Depression oder Medikamenten-nebenwirkungen) verursacht wird.	
EK	7.111 Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und Fatigue sollte eine patientenzentrierte angemessene Bewegungs- und Trainingstherapie empfohlen werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

7.112	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Zur besseren Erfassung, Objektivierung und Vergleichbarkeit körperlicher und psychischer Beschwerden sollten standardisierte Fragebögen eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 3	[1300] , [1301]	
	Starker Konsens	

7.113	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann es durch die Krankheit und/oder Therapiebedingt zu Gewichtsverlust und Ernährungsstörungen kommen. Ein multidisziplinärer Ansatz, einschließlich medizinischer, ernährungsphysiologischer und psychosozialer Interventionen kann notwendig werden, um durch frühzeitige Diagnose und Intervention Lebensqualität und Therapieerfolg zu verbessern.	
	Starker Konsens	

7.114	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Ein Gesprächsangebot über Fragen der Sexualität sollte im Rahmen der Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.115	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patienten mit einem nicht-heilbaren Prostatakarzinom sollte die Erfassung und Behandlung einer Depression Teil der Betreuung sein.	
	Starker Konsens	

7.116	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Angst ist bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom weit verbreitet und erfordert eine frühzeitige Erkennung und gezielte Interventionen. Ein multidisziplinärer Ansatz aus medizinischer, psychologischer und sozialer Betreuung kann helfen, die Angst zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.107](#) bis [Empfehlung 7.109](#)

Die WHO hat für die pharmakologische und radiotherapeutische Behandlung von Tumorschmerz bei Heranwachsenden und Erwachsenen evidenzbasierte Leitlinien entwickelt und anlässlich des World Cancer Day im Februar 2019 veröffentlicht (www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/).

Im Vergleich zu den älteren Versionen der WHO-Richtlinien zur Tumorschmerzbehandlung sind die neuen Richtlinien anders formuliert. So ist das WHO-Stufenschema nur noch im Anhang zu finden und in den Leitlinien wird nicht mehr unterschieden zwischen WHO-Stufe-II und WHO-Stufe-III Opioiden. Neben Morphin werden Hydromorphon und Oxycodon empfohlen. Für die Einstellung der Opioidtherapie können nach den Empfehlungen nicht-retardierte oder retardierte Applikationsformen gewählt werden, auf jeden Fall aber sollte die Dauermedikation durch eine schnellwirkende Bedarfsmedikation ergänzt werden. Die Empfehlungen entsprechen denen dieser Leitlinie.

Darüber hinaus finden sich auch in der „DSG-Praxisleitlinie Tumorschmerz“ der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. relevante Empfehlungen zur Schmerztherapie (https://dgs-praxisleitlinien.de/wp-content/uploads/2022/12/PLL_Tumorschmerz_V3.pdf).

Zu [Empfehlung 7.110](#) und [Empfehlung 7.111](#)

Eine Metaanalyse von 16 randomisierten klinischen Studien erfasste Fatigue, Lebensqualität und mögliche Nebenwirkungen von physischer Aktivität bei Patienten mit einem Prostatakarzinom. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass körperlich aktivierende Interventionen die krebspezifische Lebensqualität, Fatigue und Fitness verbessern [1212]. In einem systematischen Review wurde Janjua et al. die Wirksamkeit von körperlicher Aktivität bei der Bewältigung von krebsbedingter Fatigue bestätigt [1302]. Die Leitlinien des American College of Physicians adressieren allgemeine Aspekte der Behandlung von Fatigue bei Erwachsenen und betonen einen multidisziplinären Ansatz. Darüber hinaus werden Vorschläge für Intensität und Dauer des Trainings bei Fatigue basierend auf der aktuellen Datenlage formuliert: positive Effekte zeigen sich bei einem Trainingsprogramm von mindestens 12 Wochen für moderates Aerobic-Training (3-mal pro Woche), moderates Widerstandstraining (2-mal pro Woche) und einer Kombination aus beiden Trainingsformen (2-3-mal pro Woche) [1303].

Besonders hervorgehoben werden patientenzentrierte Strategien zur Identifizierung und Behandlung zugrundeliegender Ursachen sowie nicht-medikamentöse Maßnahmen. Fatigue sollte deshalb immer differenzialdiagnostisch abgeklärt werden, um somatische Ursachen wie Anämie, Schilddrüsenerkrankungen, Schlafstörungen, Depression oder andere chronische Krankheiten auszuschließen. Dabei sollen psychosoziale Faktoren und Lebensstilkomponenten (z. B. Ernährung, Bewegung, Stress) berücksichtigt werden. Moderate Bewegung wie Yoga, Walking oder Physiotherapie zeigte eine signifikante Verbesserung von Fatigue-Symptomen, insbesondere bei chronischen Erkrankungen und Krebs und sollen empfohlen werden. Effektiv bei durch psychische Belastungen verursachter Fatigue sind kognitive Verhaltenstherapien, Schlafhygiene und Stressmanagement. Diese müssen individuell angepasst werden. Medikamentöse Stimulanzen (z. B. Modafinil) werden nur in ausgewählten Fällen empfohlen, z.B. bei Patienten mit Fatigue aufgrund von Multipler Sklerose oder sehr ausgeprägtem chronischem Fatigue-Syndrom. Die Integration von körperlicher Aktivität und psychologischer Unterstützung ist elementar.

Zu [Empfehlung 7.112](#)

Die Erfassung von Beschwerden in der Betreuung onkologischen Patienten ist - auch bei Patienten mit Prostatakarzinom - zentraler Bestandteil der Patientenversorgung und wird häufig durch validierte Fragebögen unterstützt. Beispielhaft sei hier auf einige gängige Instrumente verwiesen:

Fatigue

Eine Reihe von Fragebögen wurde zur Erfassung von Fatigue entwickelt. Einige dieser Fragebögen sind sehr ausführlich, wie zum Beispiel der Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue (FACT-F: www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires) mit 47 Items, allerdings können hier auch die 13 Items der Fatigue-Unterskala als einzelner Fragebogen eingesetzt werden [1304]. Das Piper Fatigue Inventory umfasst 22 Items [1305], das Multidimensional Fatigue Inventory 20 Items [1306].

Einige Instrumente wie zum Beispiel die Fatigue-Unterskala des FACT differenzieren nicht zwischen den verschiedenen Dimensionen von Fatigue. Das Brief Fatigue Inventory (BFI) von Mendoza et al. wurde nach der gleichen Methodik wie das Brief Pain Inventory (BFI) von Cleeland et al. entwickelt [1301], [1307]. Das BFI erfasst Intensität und Beeinträchtigung durch Fatigue mit nur neun Fragen nach der Intensität. Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet eine Unterskala mit drei Items zu Fatigue [1300]. EORTC-QLQ-C30, FACT-F und Brief Fatigue Inventory sind in vielen Sprachen übersetzt und liegen auch als validierte Versionen in deutscher Sprache vor.

Schmerz

Die Erfassung der Beeinträchtigung durch Schmerzen in der Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom ist wichtiger Bestandteil der Patientenversorgung und kann durch validierte Fragebögen unterstützt werden. Beispielhaft sei hier auf einige gängige Instrumente verwiesen. Diese Fragebögen ermöglichen eine systematische und valide Schmerzerfassung, die sowohl für die klinische Praxis als auch für die Forschung geeignet ist.

Brief Pain Inventory (BPI)

Der Brief Fatigue Inventory erfasst sowohl die Intensität als auch die Beeinträchtigung durch Schmerzen im Alltag. Besonders nützlich bei onkologischen Patienten [\[1307\]](#). Die erfassten Dimensionen sind Schmerzstärke, Schmerzlokalisierung und Einfluss des Schmerzes auf Lebensbereiche (z. B. Arbeit, Schlaf, Stimmung).

Numerical Rating Scale (NRS) & Visual Analog Scale (VAS)

Die Numerical Rating Scale und die Visual Analog Scale sind besonders im klinischen Alltag gut einsetzbare und einfach zu handhabende Instrumente zur schnellen Erfassung der Schmerzintensität [\[1308\]](#). Die Numerical Rating Scale hat eine Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz). In der Visual Analog Scale wird auf einer Linie vom Patienten der Schmerz an einer Stelle zwischen „kein Schmerz“ und „stärkster Schmerz“ markiert.

McGill Pain Questionnaire (MPQ)

Hierbei handelt es sich um einen umfassenden Fragebogen zur qualitativen und quantitativen Beurteilung von Schmerzen [\[1309\]](#). Das McGill Pain Questionnaire verwendet Deskriptoren, die den Charakter des Schmerzes erfassen mit den Dimensionen sensorische, affektive und evaluative Schmerzdimensionen.

Pain Disability Index (PDI)

Der Pain Disability Index bewertet die durch Schmerzen verursachte Beeinträchtigung in verschiedenen Lebensbereichen, wie z. B. Haushalt, Beruf, Erholung und soziale Aktivitäten [\[1310\]](#).

PainDETECT Questionnaire

Dieser Fragebogen wurde speziell für die Differenzierung neuropathischer und nicht-neuropathischer Schmerzen entwickelt. Oft wird er bei Patienten mit Tumorbedingten Nervenschmerzen verwendet [\[1311\]](#).

EORTC QLQ-C30 (Schmerzskala)

Die Schmerzskala des EORTC QLQ-C30 ist Teil eines größeren Fragebogens zur Lebensqualität bei Krebspatienten [\[1300\]](#). Die Schmerzskala erfasst sowohl Schmerzintensität als auch Schmerzinterferenzen.

Zu [Empfehlung 7.113](#)

Gewichtsverlust/Ernährungsstörungen

Gewichtsverlust und Ernährungsstörungen bis hin zur Tumorkachexie sind häufige Probleme bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Diese Zustände können durch die Erkrankung selbst, Nebenwirkungen der Therapie und psychologische Faktoren wie Depression hervorgerufen werden.

So führt die Androgendeprivationstherapie (ADT) zu metabolischen Veränderungen, die mit dem Verlust von Muskelmasse und Gewichtszunahme aufgrund von Zunahme der Fettmasse einhergehen können [\[1312\]](#). Aber auch die unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie und/oder der Radiotherapie mit Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderungen und Fatigue können die Nahrungsaufnahme und/oder -

verwertung beeinträchtigen [1313]. Dies kann zu reduzierter Lebensqualität führen, da Müdigkeit, Schwäche und funktionelle Einschränkungen verstärkt werden können. Darüber hinaus sprechen Patienten mit Kachexie oft schlechter auf die Therapien an [1314].

Zu den diagnostischen Werkzeugen, zählen neben der Berechnung des Body-Mass-Index und dem Erfassen des Körpergewichts auch Instrumente wie der Subjektive Globaler Assessment-Score. Darüber hinaus können Laborparameter wie Albumin, C-reaktives Protein und Leukozyten hilfreich sein, um Veränderungen frühzeitig zu erfassen [1315].

Als Ernährungsinterventionen kommen hochkalorische und eiweißreiche Ernährung und der Einsatz von enteraler oder parenteraler Ernährung bei schwerer Kachexie in Frage [1316]. Darüber hinaus kann die Ergänzung von Megestrolacetat zur Appetitanregung oder die Substitution von Omega-3-Fettsäuren zur Modulation entzündlicher Prozesse hilfreich sein [1317].

Allgemein hat auch die Förderung von körperlicher Aktivität zur Erhaltung der Muskelmasse einen relevanten Stellenwert [1318].

Eine psychoonkologische Begleitung bei möglicherweise begleitender Depression und Ängsten kann hilfreich sein, um das Ernährungsverhalten positiv zu beeinflussen [1319].

Zu Empfehlung 7.114

Sexualität

Fragen zur Sexualität und zur sexuellen Gesundheit sind grundsätzlich auch für Patienten, die eine onkologische Therapie erhalten, wichtig. Über diese Fragen herrscht bei Patienten und deren Partnern oft Verunsicherung.

Taylor et al. untersuchten Erfahrungen von Patienten mit terminalen Erkrankungen in Bezug auf Sexualität und Intimität und konnten zeigen, dass Sexualität trotz Krankheit ein bedeutender Teil der Lebensqualität bleibt [1320]. Emotionale Nähe und körperliche Intimität werden dabei von den Patienten als zentral empfunden, sind jedoch häufig durch körperliche Einschränkungen oder gesellschaftliche Tabus beeinträchtigt. In einer narrativen Übersicht zur Sexualität von Krebspatienten in der Palliativversorgung berichteten Wang et al., dass sexuelle Probleme häufig sind, jedoch selten adressiert werden [1321]. Die Empfehlungen daraus waren die Integration sexueller Gesundheit in die palliative Betreuung sowie Schulungen für medizinisches Personal, um das Thema sensibel anzusprechen.

In der Arbeit von Williams & Addis steht die oft fehlende Ansprache sexueller Themen in der Palliativpflege im Fokus [1322]. Auch dort wird die Notwendigkeit von Schulungen für das Pflegepersonal betont. Analysen der Kommunikation zwischen Patienten und Ärzten zu Sexualität nach Krebsdiagnosen zeigten die Diskrepanzen zwischen den Erwartungen von Patienten und den kommunikativen Fähigkeiten von Fachpersonal [1323]. Dies wird durch weitere Arbeiten bestätigt [1324], [1325]. Damiot macht deutlich, dass Sexualgesundheit bei Tumorkranken auch in der nicht-kurativen Phase der Erkrankung ein wichtiges Thema bleibt. Diese Arbeiten betonen nachdrücklich, dass Barrieren in der Kommunikation und fehlende Schulungen häufig eine adäquate Ansprache des Themas verhindern. Aus diesem Grunde besteht ein

dringender Bedarf an Aufklärung, Schulung des Gesundheitspersonals und der Integration dieses Themas in die Betreuung.

Zu [Empfehlung 7.115](#)

Depression

Depression ist eine häufige, aber oft unterdiagnostizierte Komorbidität bei Patienten mit Prostatakarzinom. Ein frühzeitiges Erkennen und ein multidisziplinärer Behandlungsansatz sind entscheidend, um das psychische Wohlbefinden und die Lebensqualität dieser Patienten zu verbessern.

Depressionen sind bei Patienten mit Prostatakarzinom häufig und beeinflussen sowohl die Lebensqualität als auch den Therapieerfolg. Studien zeigen, dass psychische Belastungen wie Angst und Depression insbesondere nach der Diagnose und während der Therapie auftreten. So leiden etwa 15–30 % der Patienten mit Prostatakarzinom an klinisch relevanten Depressionen, wobei das Risiko im metastasierten Stadium der Erkrankung und unter Androgendeprivationstherapie höher ist [\[1326\]](#). Die Reduktion von Testosteron durch ADT und die damit verbundenen kognitiven und emotionalen Veränderungen erhöhen das Risiko einer Depression [\[1327\]](#).

Zu den Risikofaktoren zählen sowohl krankheitsbezogene Belastungen, wie das Fortschreiten der Erkrankung oder die unerwünschten Wirkungen der Therapie als auch soziale Faktoren wie Einsamkeit und fehlende soziale Unterstützung [\[1328\]](#), [\[1329\]](#).

Eine unerkannte und unbehandelte Depression kann zu einem schlechteren Therapieerfolg, geringerer Adhärenz und verstärkter Fatigue sowie sozialer Isolation und geringerer körperlicher Aktivität führen [\[1330\]](#).

Zu den Behandlungsmöglichkeiten zählen neben der psychosozialen Unterstützung durch psychoonkologische Beratung/Betreuung und/oder Gruppeninterventionen auch der Einsatz von Antidepressiva bei ausgeprägter Depression sowie verhaltensbasierte Interventionen wie etwa achtsamkeitsbasierte Therapie.

Zu [Empfehlung 7.116](#)

Angst

Angst ist eine häufige psychische Belastung für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und tritt oft in Kombination mit Depressionen auf. Sie beeinflusst die Lebensqualität, die Therapieadhärenz und das subjektive Wohlbefinden erheblich. Etwa 20–40 % der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom berichten über moderate bis ausgeprägte Angst. Zu den Ursachen zählen Unsicherheit über den Krankheitsverlauf und das Überleben, unerwünschte Wirkungen der Therapie sowie Schmerzen und körperliche Einschränkungen [\[1328\]](#).

Zu den klinischen Auswirkungen von Angstzuständen zählen die psychosoziale Belastung, die häufig zu sozialem Rückzug und vermindertem emotionalem Wohlbefinden führt, sowie die mangelnde Therapieadhärenz, da Patienten mit Angstzuständen Therapien häufiger abbrechen oder zusätzliche unterstützende Maßnahmen eher meiden [\[1331\]](#).

Aufklärung über Krankheitsverlauf und Therapieoptionen kann Angst reduzieren. Darüber hinaus bieten psychotherapeutische Ansätze wie die kognitive Verhaltenstherapie oder die achtsamkeitsbasierte Stressreduktion wirksame Strategien, um Ängste zu mindern [1332]. Auch kann der kurzfristige Einsatz von Anxiolytika bei ausgeprägter Angst notwendig werden [1333].

Behandlung der tumorbedingten Harnstauung

Eine akute symptomatische Harnstauung kann zu Fieber, Sepsis, Niereninsuffizienz bis zum Nierenversagen führen. Die Prognose ist dann schlechter als bei Patienten ohne Harntransportstörung (mittleres Überleben 42 vs. 59 Monate) [1334]. Eine Harnableitung ist aus ethischen Gründen nicht vergleichend mit einer abwartenden Strategie geprüft worden. Eine instrumentelle Harnableitung hat das Ziel, die Obstruktion zu beseitigen, um das Leben bei guter Lebensqualität zu verlängern. Die Art der Harnableitung wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Bei einem Vergleich zwischen innerer und äußerer Harnableitung zeigten sich bezüglich entzündlicher Komplikationen keine statistisch signifikanten Unterschiede [1335]. Es existieren spezifische Kriterien für die Indikation zur perkutanen Nephrostomie bzw. zur Stenteinlage [1336]. Ursachen für eine schlechte Stentfunktion sind ein reduzierter Harnfluss, die Ureterperistaltik und Inkrustationen [1337]. Zeichen der Fehlfunktion des Stents sind Harnstauung, Flankenschmerzen, Pyelonephritis und Kreatininerhöhung [1338]. Die perkutane Nephrostomie wird als sichere und effektive Methode der Harnableitung für die Mehrzahl der Patienten mit bestehender Harnleiterobstruktion bei Prostatakarzinom genannt [1339], [1338].

Im Hinblick auf die palliative Situation der Patienten und bei der hohen Versagerquote einer retrograden Sondierung, wegen der häufigen vom unteren Hartrakt ausgehenden Irritationen, wegen der nicht optimalen Drainage und der Migrationsgefahr des Stents wurde im Expertenkonsens empfohlen, vorzugsweise eine perkutane Drainage durchzuführen. Die zu erwartende Belästigung durch die äußere Harndrainage soll jedoch vorher jedem Patienten verdeutlicht werden [1340]. Wie bei jeder therapeutischen Maßnahme und insbesondere bei invasiven Eingriffen ist für die eine oder andere Therapieoption bzw. ein abwartendes oder allein supportives Vorgehen nach Aufklärung eine Entscheidung gemeinsam mit dem Patienten zu treffen [1341].

Im Falle eines kastrationsresistenten Tumors müssen sich die Beteiligten darüber im Klaren 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 zuzuschreiben ist als der Lebensqualität [1342].

7.9.6 Therapiebegrenzung

7.117, 7.118, 7.119	Verknüpfte Empfehlungen: Konsensbasiert	neu 2025
EK	7.117 Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung ist die Erfassung zu Vorstellungen und Wünschen im Hinblick auf die Therapieziele und eine Therapiebegrenzung wesentlicher Teil der Behandlung.	
EK	7.118 Alle erforderlichen Maßnahmen sollen sich an den individuellen Therapie- und Lebenszielen des Patienten orientieren.	
EK	7.119 Eine Therapiebegrenzung bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom zielt darauf ab, unnötige Belastungen zu vermeiden und den Fokus auf die Lebensqualität des Patienten zu legen. Sie erfordert einen multidisziplinären Ansatz, der medizinische, ethische und psychosoziale Aspekte berücksichtigt.	
Konsensstärke	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 7.117](#) bis [Empfehlung 7.119](#)

Eine Therapiebegrenzung bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom umfasst Entscheidungen, bestimmte medizinische Maßnahmen nicht weiterzuführen oder nicht einzuleiten, wenn der Nutzen begrenzt und die Belastung für den Patienten hoch ist. Solche Entscheidungen sind essenziell in der palliativen Versorgung, um die Lebensqualität zu maximieren und Übertherapie zu vermeiden.

Zu den Gründen einer Therapiebegrenzung zählen das Krankheitsstadium und die Prognose selbst, sowie im fortgeschrittenen Stadium palliative Behandlungsziele. Darüber hinaus können Therapien auch erhebliche unerwünschte Wirkungen verursachen, die den potenziellen Nutzen überwiegen. Zudem messen Patienten selbst oft der Lebensqualität einen höheren Stellenwert bei als einer Lebensverlängerung [\[1343\]](#).

Zu den wichtigen Aspekten bei der Entscheidungsfindung zählen die umfassende Aufklärung und Beratung des Patienten und seiner Angehörigen sowie die gemeinsame Entscheidungsfindung (Shared Decision-Making) mit dem konkreten Ziel, im Rahmen eines transparenten Dialogs zwischen Ärzten, Patienten und Angehörigen, Wünsche und Werte des Patienten zu berücksichtigen und die Begrenzung der Therapie zu planen. Dieses Advance Care Planning (ACP) schließt Patientenverfügungen und vorausschauende Planung ein und kann helfen, medizinische Entscheidungen im Einklang mit den Patientenpräferenzen zu treffen [\[1344\]](#). Hierbei werden dann aggressive systemische Therapien in den späten Stadien der Erkrankung reduziert oder abgesetzt und intensivmedizinische Maßnahmen wie Reanimation, Beatmung oder Dialyse vor dem Hintergrund der individuellen Prognose und der Patientenpräferenz diskutiert [\[1345\]](#). Herausfordernd ist dabei sowohl die Kommunikation, da schwierige Gespräche über Therapieziele und Prognose

Sensibilität und Erfahrung erfordern, als auch die Abwägung zwischen ärztlicher Fürsorgepflicht und Patientenautonomie [\[1346\]](#).

7.9.7 Versorgungsstrukturen

7.120	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Sind zusätzliche Unterstützungsangebote oder eine Ergänzung der Regelversorgung durch eine Palliativversorgung geboten, soll der Patient umfassend über Betreuungsangebote informiert werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 7.120](#)

Die fachärztliche urologische Versorgung steht bei der Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom in allen Stadien der Erkrankung im Zentrum. Über zusätzliche Unterstützungsangebote oder eine Ergänzung der Regelversorgung durch eine Palliativversorgung sollen der Patient und seine Angehörigen frühzeitig im Krankheitsverlauf informiert werden.

Zu den Betreuungsangeboten, die zur zusätzlichen Unterstützung angeboten werden können, zählen die folgenden Informationsquellen und Versorgungseinrichtungen: Selbsthilfegruppen, ambulante und stationäre Pflege, ambulante und stationäre Hospize, allgemeine ambulante Palliativversorgung (AAPV), spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV), Palliativdienste im Krankenhaus und Palliativstationen. Diese Versorgungsstrukturen sind darauf ausgerichtet, die Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom umfassend und multidisziplinär zu gestalten.

Selbsthilfegruppen

Selbsthilfegruppen bieten Männern mit Prostatakarzinom eine wichtige Plattform für den Austausch von Erfahrungen und bieten emotionale Unterstützung [\[1347\]](#). Sie helfen Patienten, die Diagnose und Behandlung besser zu bewältigen, indem sie Informationen bereitstellen und Isolation verringern. In diesen Gruppen können auch Angehörige Unterstützung finden. Vorteile der Teilnahme an Selbsthilfegruppen sind Förderung von Eigeninitiative und Empowerment, eine Verbesserung der psychischen Gesundheit und Lebensqualität sowie die Unterstützung bei Entscheidungsfindung und Krankheitsbewältigung. Die [Bundesarbeitsgemeinschaft Prostatakrebs-Selbsthilfe e.V. \(BPS\)](#) mit ihren regionalen Untergruppen bietet Informationsmaterial, Veranstaltungen und Netzwerke für Betroffene. Selbsthilfegruppen ergänzen die medizinische Versorgung, fördern psychosoziales Wohlbefinden und bieten eine wertvolle Ressource für Männer mit Prostatakarzinom und ihre Angehörigen.

Palliativversorgung

Die Palliativversorgung ist essenziell für Patienten mit metastasiertem oder fortgeschrittenem Prostatakarzinom [1348] ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)). Ziel ist die Linderung von Symptomen wie Schmerzen, Knochenschäden und psychischen Belastungen. Sowohl ambulante als auch stationäre Palliativangebote stehen zur Verfügung und werden häufig durch Hospizdienste ergänzt.

Rehabilitative Versorgung

Rehabilitation nach Therapie ist wichtig, um körperliche, psychische und soziale Funktionen zu verbessern [1349]. Schwerpunkte sind die Behandlung von Inkontinenz, Fatigue und erektiler Dysfunktion und die Wiedereingliederung in den Alltag. Spezialisierte Rehakliniken bieten Programme an, die individuell auf Prostatakarzinom-Patienten abgestimmt sind (siehe [Deutsche Rentenversicherung](#)).

Psychoonkologische Betreuung

Psychoonkologische Betreuung unterstützt Patienten und Angehörige bei der Bewältigung von emotionalen Belastungen wie Angst, Depression oder sozialer Isolation, da diese häufige Symptome darstellen [1350]. Diese Versorgung wird durch spezialisierte Psychologen, Sozialarbeiter oder Beratungsstellen angeboten und ist integraler Bestandteil der ganzheitlichen Krebsversorgung ([S3-Leitlinie Psychoonkologie](#)).

Allgemeine Ambulante Palliativversorgung (AAPV)

Die Allgemeine Ambulante Palliativversorgung (AAPV) ist ein grundlegendes Angebot für die Betreuung onkologischer Patienten, darunter auch Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Sie richtet sich an Patienten mit stabilen Symptomen, die keine spezialisierte Betreuung benötigen. Ziel der AAPV ist es, die Lebensqualität durch symptomorientierte Versorgung, psychosoziale Unterstützung und Koordination der Versorgung zu verbessern. Zu den Leistungen zählen Schmerzmanagement und die Linderung belastender Symptome (z. B. Fatigue, Dyspnoe) sowie die Unterstützung bei psychosozialen und spirituellen Bedürfnissen [1351], ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)). Die AAPV stellt sicher, dass onkologische Patienten umfassend und individuell in ihrem häuslichen Umfeld versorgt werden und legt dabei besonderen Wert auf Würde und Autonomie.

Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung (SAPV)

Die Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung (SAPV) ist ein Angebot für Patienten mit schwersten Symptomen und einem hohen Versorgungsbedarf im terminalen Stadium. Ziel der SAPV ist es, ein würdiges Leben bis zum Lebensende im häuslichen Umfeld zu ermöglichen [1351]. Zu den Leistungen zählen neben einem umfassenden Symptommanagement bei Schmerzen, Dyspnoe, Übelkeit und anderen belastenden Beschwerden auch die psychosoziale und spirituelle Unterstützung für Patienten und Angehörige. Eine ständige Erreichbarkeit eines multidisziplinären Teams aus Palliativärzten, Pflegekräften und weiteren Fachkräften ist dabei gewährleistet.

Der Zugang zur SAPV geschieht durch ärztliche Verordnung und richtet sich an Patienten im Terminalstadium und/oder komplexen Symptomen und hohem/komplexem Pflegebedarf. Die SAPV ermöglicht es, Krankenhausaufenthalte zu vermeiden und Patienten in ihrem gewohnten Umfeld gut zu versorgen. Sie ergänzt

die Allgemeine Ambulante Palliativversorgung (AAPV) und fördert ein ganzheitliches Betreuungskonzept. Damit ist die SAPV ein zentrales Element der Palliativversorgung und gewährleistet eine hochwertige Betreuung bei komplexen palliativen Bedürfnissen ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

8 Rehabilitation

8.1 Rehabilitation nach kurativer intendierter Therapie

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten nach lokaler Therapie sollen über eine fachspezifische Rehabilitation insbesondere in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) informiert werden. Expertenkonsens basierend auf Empfehlungen Empfehlung 8.4 , Empfehlung 8.5 und Statement 8.7 .	
Evidenzlevel 1+, 1-		
	Konsens	

8.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 4	a. Die Zielsetzung der Rehabilitation nach radikaler Prostatektomie besteht: • 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. b. Die Zielsetzung der Rehabilitation nach Strahlentherapie besteht: • in der Therapie der postradiogenen Funktionsstörungen, insbesondere von Funktionsstörungen von Blase und Darm erektiler 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.	
	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Die Rehabilitation sollte fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.	
Evidenzlevel 4	Expertenmeinung	
	Konsens	

8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Die postoperative Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie soll mit Hilfe multimodaler Konzepte therapiert werden. Im Mittelpunkt des Kontinenztrainings bei Belastungsinkontinenz soll die Physiotherapie stehen. Andere Formen der Inkontinenz sollen evaluiert und ggf. entsprechend behandelt werden.	
Evidenzlevel 1+	[1352] , [1353] , [1354] , [1355] , [1356]	
	Starker Konsens	

8.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	a) Zur Therapie der erektilen Dysfunktion nach kurativer Therapie können PDE-5-Inhibitoren, Vakuumerektionshilfesysteme, intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) in Kombination mit physiotherapeutischem ED-Training eingesetzt werden. b) Zur Therapie der erektilen Dysfunktion sollte zunächst ein PDE-5-Inhibitor eingesetzt werden. Bei Ineffektivität der PDE-5-Inhibitor-Therapie sollten intrakavernöse Injektionen oder intraurethrale Prostaglandine (Aldoprostadil) oder Vakuumerektionshilfesysteme unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz in Kombination mit physiotherapeutischem ED-Training erwogen werden.	
Evidenzlevel 1-, 4	[1357], [1358], [1359] 1-: Physiotherapeutisches ED-Training 4: Medikamentöse und Hilfsmittel-Therapie (Expertenkonsens)	
	Starker Konsens	

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Der Bedarf einer psychoonkologischen Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung soll geprüft und entsprechende Maßnahmen sollen ggf. angeboten werden. Siehe auch S3-Leitlinie Psychoonkologie .	
Evidenzlevel 4	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 8.1](#) und [Statement 8.2](#)

Im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) wird das Recht auf Rehabilitationsleistungen gesetzlich geregelt. Es besteht ein gesetzlicher Anspruch auf Leistungen zur Teilhabe (§ 4) mit dem Ziel, bestehende oder drohende Behinderung, Einschränkung der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, Verschlimmerung zu verhüten, Folgen zu mildern, andere Sozialleistungen zu vermeiden/zu mindern, die Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft zu sichern oder zu erleichtern, die persönliche Entwicklung ganzheitlich zu fördern und eine möglichst selbstständige und selbstbestimmte Lebensführung zu ermöglichen.

Die Effektivität eines differenzierten multimodalen Therapiekonzepts ist für die stationäre fachspezifische uroonkologische Rehabilitation durch eine prospektive Studie belegt. Insgesamt werden sämtliche Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit, sämtliche psychosozialen Skalen des Lebensqualitätsmessinstruments QLQ-C30 der EORTC, sämtliche Inkontinenzparameter und die Beeinträchtigung durch die erektile Dysfunktion durch eine stationäre Anschlussheilbehandlung signifikant gebessert [\[1360\]](#). Mit ambulanten Konzepten wurde diese Wirksamkeit bislang nicht nachgewiesen. Ein randomisierter Vergleich stationärer und ambulanter Rehabilitation steht aus.

Zu [Empfehlung 8.3](#)

Der Arbeitskreis Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen der Akademie der Deutschen Urologen hat notwendige strukturelle Voraussetzungen (personelle, räumliche und technische Ausstattung) und Merkmale der Prozessqualität zur Durchführung urologischer Rehabilitationsmaßnahmen formuliert, um die Ergebnisqualität zu sichern [\[1361\]](#). 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 [1360].

Zu Empfehlung 8.4

Die postoperative Harninkontinenz mindert zunächst entscheidend die Lebensqualität der Patienten. Grundlage des Rehabilitationsprozesses ist eine funktionale und psychosoziale Diagnostik, um eine zuverlässige reproduzierbare Quantifizierung der Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen der Partizipation subjektiv und objektiv zu erreichen. Rehabilitationsspezifische Fragestellungen müssen dabei berücksichtigt werden: Inwieweit resultieren Fähigkeitsstörungen im Alltagsleben und im Beruf, welche Auswirkungen auf das Leistungsvermögen ergeben sich [1362]? Ein sinnvolles Therapiekonzept zur Beseitigung der postoperativen Harninkontinenz integriert den aktuellen Wissensstand zu Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des unteren Harntrakts des Mannes [1363], [1364]. Das spezielle physiotherapeutische Kontinenztraining sollte in Gruppen- und Einzelübungen erfolgen und dabei Komorbiditäten und Schmerzzustände berücksichtigen. Ein Cochrane Review identifiziert Evidenz moderater Qualität für den Nutzen des postoperativen Beckenbodentrainings im Vergleich zu einer Kontrollintervention ohne dasselbe nach einem Jahr (Inkontinenzraten 10 % vs. 32 %, RR 0,32, 95% KI 0,20–0,51) [1354]. Eine weitere Metaanalyse (Update-Recherche 2017) poolte Studien, in denen auch primär für Frauen entwickeltes Beckenbodentraining zum Einsatz kommt, das nicht auf die männliche Anatomie übertragbar ist und findet keine Wirksamkeit eines präoperativen Beckenbodentrainings als Ergänzung zum postoperativen Training [1355]. Bei höhergradiger postoperativer Inkontinenz zeigt eine blasenfunktionsstabilisierende Medikation zusätzlich zum Kontinenztraining signifikante Vorteile [1365]. Bevorzugt bei drittgradiger Harninkontinenz erfolgt zusätzlich eine Elektrostimulationstherapie [1366]. Eine Metaanalyse (Update-Recherche 2017) konnte keinen Vorteil einer Elektrostimulation zusätzlich zum Beckenbodentraining finden [1356]. Ein Cochrane-Review analysierte verschiedene konservative Interventionen, einschließlich der oben genannten, und konnte ebenfalls keinen Vorteil hinsichtlich der Inkontinenzraten finden – unabhängig von der Therapie besserten sich die Symptome im Zeitverlauf. Der Review identifizierte Daten aus kleinen Studien, die darauf hindeuten, dass Elektrostimulation oder externe Magnetinnervation oder Kombinationen möglicherweise effektiv sind [1354]. Bei unzureichender Besserung der Harninkontinenz kommt das endoskopische Video-Biofeedback-Sphinktertraining zum Einsatz, um ein optimales Training zu gewährleisten [1367]. In einer randomisierten dreiarmligen prospektiven Studie bei drittgradig inkontinenten Patienten konnte die signifikante Wirksamkeit der Elektrostimulation in Ergänzung zum Kontinenztraining in Abhängigkeit von der tatsächlichen Gerätenutzung beeindruckend bestätigt werden, wobei eine perineale Stimulation mit Oberflächen Elektroden signifikante Vorteile gegenüber einer rektal

applizierten Sonde aufwies [1368]. 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 [1360].

Zu [Empfehlung 8.5](#)

Ein Jahr postoperativ, nach zunehmender Wiederherstellung der Kontinenz und Lebensqualität, stellt die erektile Dysfunktion das primäre die Lebensqualität mindernde Problem dar, vor allem im Hinblick auf das eigene Selbstverständnis und die partnerschaftliche Beziehung. Dabei besteht eine Diskrepanz in der Einschätzung der Versorgung von Patienten mit erektiler Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie in Deutschland durch den Urologen versus Patientenbefragung. Die Patienten sehen hier mehr Aufklärungs- und Therapiebedarf [1369], [1370]. Während einer stationären fachspezifischen urologischen Rehabilitation besteht ein hoher Beratungs- und Behandlungsbedarf bei erektiler Dysfunktion, unabhängig von Alter und verschiedenen Morbiditätsfaktoren. In einer Studie von Otto und Dombo nahmen nahezu alle Patienten (95 %) eine Erstberatung in Form eines Fachvortrags in Anspruch. Eine individuelle sexualmedizinische Beratung erfolgte bei 68 % der Patienten, wobei davon 71 % ein Hilfsmittel testeten. Wiederum 69 % dieser Patienten erzielten eine erfolgreiche Rehabilitation bezüglich ihrer erektilen Dysfunktion [1360]. 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 [1360].

Seit Einführung der anatomischen radikalen nervschonenden Prostatektomie konnte ein entscheidender Umbruch in der heutigen radikalen Operationstechnik eingeleitet werden. Mit diesem Operationsverfahren konnte die Inzidenz einer therapiebedingten Impotenz in spezialisierten Zentren von zuvor nahezu 100 % auf ca. 19 bis 40 % gesenkt werden. Durch die Einführung der selektiven PDE-5-Inhibitoren konnte ein Paradigmenwechsel in der Behandlung der erektilen Dysfunktion verzeichnet werden. Bei beidseitigem Erhalt der kavernösen Nervenbündel konnten 56 % der präoperativ potenten Männer ohne Hilfsmittel Geschlechtsverkehr durchführen. Addiert man die Männer, die positiv auf Phosphodiesterase-5-Inhibitoren ansprechen, werden in bis zu 90 % Erfolge erzielt [1371], [1372], [1373], [1374], [1375], [1376].

Ergebnisse aus zwei kleinen randomisierten Studien (n=33 und n=52) lassen auf eine Besserung in verschiedenen Endpunkten einschließlich Wiedererlangung der Potenz durch spezielles physiotherapeutisches Training plus Elektrostimulation bzw. Biofeedback schließen [1377], [1378]. Auf Basis dieser Hinweise spricht die Autorengruppe auch für diese oder andere Kombinationen eine schwache Empfehlung aus. Die Entscheidung darüber, welches Hilfsmittel eingesetzt wird, ist individuell und auch von internistischen Begleiterkrankungen (KHK, Hypertonie und KHK) und deren medikamentöser Therapie abhängig, was eine enge Interdisziplinarität in der Rehabilitation einfordert.

Die praktische Erprobung des Verfahrens unter urologischer Aufsicht während der stationären Rehabilitation ist wichtig. Des weiteren besteht eine Präferenz für die medikamentöse Therapie zur Wiedergewinnung der erektilen Funktion und den zwischen-zeitlichen Erhalt der Schwellkörperelastizität [1360]. Frühere Studien

favorisierten eine niedrige, allabendliche Dosis eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors zur Rehabilitation der erektilen Dysfunktion [1379], [1380]. Nach jüngster Studienlage scheint die bedarfsweise Einnahme des Phosphodiesterase-5-Inhibitors Vardenafil in der Effektivität zumindest gleichwertig zu sein [1381], [1382].

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 [1360], [1383].

Zu Empfehlung 8.6

Die psychosoziale Versorgung von Karzinompatienten (und deren Angehörigen) wird als wichtiger Bestandteil einer umfassenden onkologischen Behandlung erachtet. Neben der Überlebenszeit stellt die Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität von Patienten, die zum Teil krankheits- und behandlungsbedingt schwerwiegende Einschränkungen verarbeiten müssen, einen Schwerpunkt onkologischer Behandlung dar [1384], [1385]. 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 [1386], [1387].

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 [1388]. Wesentlich ist die frühzeitige Diagnostik von aus Krankheit und Therapie resultierender oder gleichzeitig auftretender psychischer Störungen und deren Behandlung [1389] (siehe auch Hintergrundtext zu Empfehlung 10.6). Empfehlungen zur Ermittlung des psychoonkologischen Betreuungsbedarfs und Informationen über geeignete Instrumente finden sich in der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ ([1390], <http://www.leitlinien-programm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>).

Besonders kritische Phasen im Krankheitsverlauf sind unter anderem die Beendigung der Primärbehandlung und die darauf folgende Zeit des Wartens auf einen langfristigen Therapieerfolg [1391]. In dieser Zeit bietet die Rehabilitation Unterstützung für Prostatakarzinompatienten. Angst, vor allem Progredienzangst, Depressivität und Anpassungsstörungen sind häufige psychische Begleitsymptome einer Krebserkrankung. Dabei ist die subjektive psychische Belastung durchaus unabhängig vom objektiven Befund [1392].

Das frühzeitige Erkennen psychischer Störungen in der onkologischen Versorgung und die Bereitstellung eines breitgefächerten und niedrigschwelligen psychosozialen Unterstützungsangebots ist von besonderer Bedeutung, weil co-morbide psychische Störungen bei Krebspatienten nicht nur deren Behandlung erschweren, sondern sich auch nachteilig auf die Compliance auswirken und zu schlechteren medizinischen Behandlungsergebnissen führen [1393]. Ein solches Angebot kann während der Rehabilitation ermöglicht werden [1394] 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 [\[1395\]](#), [\[1396\]](#).

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 [\[1389\]](#)). Darüber hinaus weist eine Studie von Küchler et al. einen Vorteil bei der Überlebenszeit von Karzinompatienten durch ein psychotherapeutisches Unterstützungsprogramm während ihrer Akutbehandlung nach [\[1397\]](#).

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 [\[1398\]](#).

8.2 Rehabilitation für Patienten unter Hormonentzugstherapie

8.7	Evidenzbasiertes Statement	neu 2018
Evidenzlevel 4	Die Zielsetzung der Rehabilitation während Hormonentzugstherapie besteht • in der Therapie der Nebenwirkungen; • im Erhalt bzw. in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit; • im Erhalt bzw. in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und, • soweit der Patient noch im Berufsleben steht, im Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.	
	Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

8.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2018
Empfehlungsgrad A	Patienten unter Hormonentzugstherapie sollen rehabilitative Maßnahmen empfohlen werden, die Elemente der Bewegungstherapie enthalten.	
Evidenzlevel 1+, 1-	[1399] , [1400] , [1401]	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 8.7](#) und [Empfehlung 8.8](#)

Auch während einer Hormonentzugstherapie können rehabilitative Maßnahmen indiziert sein. Die Zielsetzung für diese Patienten entspricht im Wesentlichen denen nach Prostatektomie und Strahlentherapie und umfasst außerdem die gezielte Behandlung der spezifischen Nebenwirkungen der Tumorthherapie mittels Androgendeprivation (siehe [Tabelle 32](#)).

Ziele einer medizinischen Trainings-/ Bewegungstherapie sind hier die Vermeidung bzw. Verringerung einer Fatigue, die Verbesserung der Körperkomposition (Fett-, Muskel-, Knochenmasse), die psychische Stabilisierung und damit eine Verbesserung der Lebensqualität unter Rücksichtnahme auf die jeweils bestehenden Einschränkungen und tumorbedingten Läsionen der Patienten.

Die Evidenz zur Effektivität eines funktionsorientierten Trainingsprogramms auf die physische und psychische Leistungsfähigkeit der Patienten nach und während einer

Androgendeprivation, nach Strahlentherapie sowie bei bestehender metastasierter Erkrankung bei Prostatakarzinom ist bislang schwach (heterogene Studien, geringe Stichprobengrößen). Dennoch ist in anderen Kontexten belegt, dass körperliche Aktivität in jedweder Form einen positiven Einfluss auf die sowohl physische als auch psychische Verfassung und damit auf die bekannten Folgen der Hormonentzugstherapie sowie auf die Lebensqualität hat. Die drei aktuellsten Übersichtsarbeiten auf der Basis randomisierter Studien zeigen bei eingeschränkter methodischer Qualität der eingeschlossenen Studien konsistent signifikante Verbesserungen in den Endpunkten Fatigue und Lebensqualität [1402], [1403], [1404].

8.3 **Rehabilitation für Patienten in der Palliativsituation**

8.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
EK	Auch in der nicht-kurativen Situation sollten rehabilitative Maßnahmen symptomorientiert empfohlen werden.	
	Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 8.9](#)

Die Erläuterungen zu den vorangegangenen Empfehlungen legen nahe, dass rehabilitative Maßnahmen nicht nur zur Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit vor der Erkrankung helfen, sondern auch für den Umgang mit einer nicht-heilbaren Erkrankung hilfreich sein können. Obgleich bislang keine Evidenz zum Nutzen rehabilitativer Maßnahmen in der palliativen Situation vorliegt, sollten auch diesen Patienten unter Berücksichtigung der individuellen Symptome entsprechende Verfahren empfohlen werden.

9 Nachsorge

9.1 Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A/B	a) Asymptomatische Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie sollen innerhalb von zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine Nachsorgeuntersuchung erhalten. (Empfehlungsgrad: A) b) Bei asymptomatischen Patienten sollten die Untersuchungen innerhalb der ersten zwei Jahre vierteljährlich, im 3. und 4. Jahr halbjährlich und vom 5. Jahr an in jährlichen Intervallen wiederholt werden. (Empfehlungsgrad: B)	
Evidenzlevel 4	[900] , [895] , [903] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

9.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 4	[900] , [895] , [903] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

9.3	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Evidenzlevel 4	Bei Patienten ohne biochemisches Rezidiv ist die DRU in der Nachsorge des Prostatakarzinoms nicht routinemäßig indiziert.	
	[900] , [895] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bildgebende Verfahren sollen nur dann eingesetzt werden, wenn therapeutische Maßnahmen möglich sind und/oder Symptome bestehen.	
Evidenzlevel 4	[903] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 9.1](#)

Die Nachsorge ist integraler Bestandteil ärztlicher Fürsorge im Rahmen der Therapie: Deckung von Gesprächsbedarf des Patienten, Aufklärung und Führung des Patienten auf der einen Seite, auf der anderen Entdeckung eines Rezidivs in behandelbarem Stadium.

Dabei hat der PSA-Wert für das Therapiemonitoring eine hervorragende Bedeutung. Nach lokaler Therapie sollte ein Basiswert innerhalb von sechs bis zwölf Wochen ermittelt werden, um weitere therapeutische Konsequenzen z. B. aus einem fehlenden PSA-Abfall nach radikaler Prostatektomie zu ziehen.

Zu [Empfehlung 9.2](#)

Die Diagnostik eines Rezidivs erfolgt primär durch den Nachweis eines PSA-Anstiegs, d. h. biochemisch. Ein PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie oder kurativ intendierter Radiotherapie kann entweder durch ein Lokalrezidiv oder durch Metastasen bedingt sein. Die Lokalisation des Rezidivs ist nur dann von entscheidender Bedeutung, wenn eine lokale Rezidivtherapie für den Patienten in Frage kommt. Scheidet diese wegen eines hohen Komplikationsrisikos, gravierenden Begleiterkrankungen oder der Ablehnung des Patienten zu dieser Maßnahme aus, ist wegen der fehlenden Konsequenz keine Diagnostik notwendig. Im weiteren Krankheitsverlauf sollten Untersuchungen symptomorientiert erfolgen.

Zu [Statement 9.3](#)

Eine DRU hat einen Stellenwert in der Entdeckung und im Staging des Prostatakarzinoms. Dagegen ist die Methode in der Nachsorge nach radikaler Prostatektomie und radikaler Radiotherapie (perkutan und/oder Brachytherapie) überflüssig, da ein Rezidiv durch PSA-Anstieg weitaus früher und zuverlässiger angezeigt wird als durch die DRU. Deshalb sollen regelmäßige PSA-Kontrollen durchgeführt werden, um Rezidive auszuschließen. Regelmäßige DRU sollten auf Patienten mit Tumoren beschränkt werden, die kein PSA sezernieren [1405].

Zu [Empfehlung 9.4](#)

Bei einem biochemischen Rezidiv können verschiedene bildgebende Verfahren mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zur Sicherung eines Lokalrezidivs eingesetzt werden. Konventionelle Verfahren wie CT und TRUS sind nur selten in der Lage, mit ausreichender diagnostischer Genauigkeit Rezidive zu lokalisieren. Aussagekräftiger ist die MRT (insbesondere mit endorektaler Spule), ergänzt durch die 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 [\[1406\]](#). 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 [\[1407\]](#).

Eine Rezidivtherapie ist umso erfolgreicher, je niedriger der ansteigende PSA-Wert ist. Da die Aussagekraft aller bildgebenden Verfahren von der Tumorgroße abhängig ist, ist diese bei relativ niedrigen PSA-Werten bzw. frühen Rezidiven limitiert (siehe auch [Kapitel 4.3](#)).

9.2 Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern. (Statement) Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen. (Empfehlungsgrad: B)	
Evidenzlevel 3, 4	[1408] , [1409] , [1410] 3: Statement 4: Empfehlung (Expertenkonsens)	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen**Empfehlung [Empfehlung 9.5](#)**

Die Symptome des Testosteronmangels sind im Rahmen der verschiedenen Erkrankungen des Formenkreises des Hypogonadismus wohl bekannt. Urologen kennen auch die Effekte des Testosteronmangels als iatrogene Erkrankung im Rahmen der Androgenentzugstherapie zur Behandlung des PCa. So wurde festgestellt, dass die im Rahmen einer Therapie mit GnRH-Agonisten erreichten

Testosteronwerte im Kastrationsbereich zu schwerer Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko [1411], zu einer erhöhten Inzidenz von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen [1412] und zu einer erhöhten Mortalität durch Herzinfarkte [1413] führt. In einer Übersichtsarbeit kommen Pinthus et al. (2006) [1414] zu folgendem Schluss: „Cardiovascular disease is the most common cause of death in men with prostate carcinoma, more often than the malignancy itself“. Epidemiologische Untersuchungen an Patienten mit Klinefelter-Syndrom, die ab Beginn der dritten Lebensdekade meist einen Testosteronmangel aufweisen, zeigen eine erhöhte generelle Morbidität und Mortalität dieser Männer gegenüber der Normalbevölkerung [1415], [1416].

Diese objektivierbaren Befunde und der Leidensdruck der vielen unter dem Testosteronmangel leidenden Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms behandelt werden, werfen die Frage auf, ob PCa-Patienten nach erfolgreicher Therapie des Karzinoms mit kurativer Intention mit Testosteron substituiert werden können.

Vor diesem Hintergrund haben Therapeuten in Einzelfällen nach erfolgreicher Therapie eines PCa (z. B. durch Kastration) und einem angemessenen rezidivfreien Intervall mit einer Behandlung mit Testosteron begonnen. Es liegen dazu drei publizierte Fallserien vor: Kaufman und Graydon (2004) [1417] berichten über sieben hypogonadale Patienten nach kurativer radikaler Prostatektomie, bei denen es unter Testosterontherapie nicht zu einem Rezidiv des PCa kam. Agarwal und Oefelein (2005) [1418] beschreiben zehn weitere derartige Patienten und Sarosdy (2007) [1419] berichtet von 31 PCa-Patienten, die 4,5 (0,5-8,5) Jahre nach Brachytherapie ohne Rückfall mit Testosteron behandelt wurden. Es wird nicht mitgeteilt, für wie lange die Testosteronsubstitution angewandt wurde. Die beschriebenen Fallserien können jedoch sowohl wegen ihrer Fallzahl als auch aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht die Evidenz liefern, dass eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie unschädlich sei.

Die Autoren dieser Leitlinie sehen die Notwendigkeit für eine Stellungnahme zur Testosteronsubstitution bei klinisch schwer symptomatischen Patienten mit nachgewiesenem Testosteronmangel nach kurativer Therapie eines Prostatakarzinoms. Da die Testosteronsubstitution für diese Patienten eine Reduktion von Symptomen und Risiken des Testosteronmangels und auch eine erhebliche Steigerung der Lebensqualität ermöglichen kann, sollte ihr Einsatz bei diesem Patientenkollektiv nicht kategorisch ausgeschlossen werden. Aufgrund der unzureichenden Evidenz bezüglich des Auftretens von Rezidiven unter der Therapie sowie bei fehlender Zulassung von Testosteron bei Patienten mit einem PCa soll jedoch auf eine ausführliche Aufklärung und eine engmaschige Überwachung besonders geachtet werden.

9.3 Follow-up unter hormonablativer Therapie

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Im Rahmen drei- bis sechsmonatiger Kontrolluntersuchungen unter hormonablativer Therapie sollten eine Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Werts eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 4	[903] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Über zusätzliche Labordiagnostik (z. B. Hämoglobin-, AP-Bestimmung) sollte individuell und in Abhängigkeit von der klinischen Situation und Symptomatik entschieden werden.	
Evidenzlevel 4	[895] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

9.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Über Bildgebung zur Verlaufskontrolle soll in Abhängigkeit von Symptomatik und möglichen therapeutischen Konsequenzen entschieden werden. Bei fehlender Symptomatik ist eine bildgebende Diagnostik nicht erforderlich.	
Evidenzlevel 4	[895] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Empfehlung 9.6](#) und [Empfehlung 9.7](#)

Um ein Ansprechen der Hormondeprivation zu beurteilen, ist eine regelmäßige Kontrolle erforderlich. Die Anamnese und Untersuchung dienen sowohl der Evaluation des klinischen Befundes als auch der Diagnose möglicher Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie (zu UAW der hormonablativen Therapie und deren

Therapie siehe [Tabelle 32](#) hier in [Kapitel 7.8](#)). Nebenwirkungen können so früh erkannt und therapiert werden.

Ein dreimonatiges Untersuchungsintervall hat sich bewährt, dieses kann individuell auch verändert werden. Für die weitere Verlaufsbeobachtung ist die Bestimmung des PSA-Nadirs von Bedeutung [\[1420\]](#), [\[1421\]](#).

Bei der Interpretation der PSA-Befunde ist neben der biologischen, präanalytischen und analytischen Variabilität vor allem die methodenabhängige Variabilität zu berücksichtigen. Verschiedene zertifizierte Labormethoden können sich um bis zu 30 % unterscheiden. Zusätzlich werden bei Ringversuchen Abweichungen innerhalb einer Methode von ± 25 % akzeptiert [\[109\]](#). Für Verlaufsuntersuchungen ist grundsätzlich dieselbe Methode (Hersteller, Analyseplattform) zu verwenden. Nicht zertifizierte, semiquantitative und Point-of-Care-Testing-Methoden (z. B. Lateralflow-Tests) sind für Verlaufsuntersuchungen nicht geeignet.

Wichtig sind in jedem Fall die Erhebung der aktuellen Anamnese zur Feststellung neuer oder von Veränderungen bestehender Symptome (z. B. Knochenschmerzen). Darüber hinaus ist die Erhebung des körperlichen Status (z. B. Hautkolorit, Gewichtsveränderungen) notwendig.

Die digital-rektale Untersuchung ist bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom unter Umständen sinnvoll. Ansonsten ist eine digital-rektale Untersuchung bei Patienten unter hormonablativer Therapie nicht immer notwendig, sondern symptomorientiert vorzunehmen. In jedem Fall erforderlich ist die Kontrolle des PSA-Werts, um das Ansprechen auf die hormonablative Therapie und die weitere Wirksamkeit dieser Maßnahme zu kontrollieren. Ergänzend kann eine Bestimmung des Serumtestosteronwertes bei Nichtansprechen notwendig sein.

Bei stabiler Erkrankung nach verifizierter wirksamer Einleitung der hormonablativen Therapie kann besonders in der Frühphase dieser Erkrankungsphase die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen auch reduziert werden, sollte aber mindestens zweimal jährlich erfolgen. Andere routinemäßig in der Nachsorge durchgeführten Laboruntersuchungen haben keinen gesicherten diagnostischen oder therapeutisch relevanten Effekt [\[1422\]](#), [\[1423\]](#).

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

Bei palliativer Anwendung einer systemischen Therapie können zusätzliche Laborparameter Aufschluss geben über:

- Anämie (Hämoglobinbestimmung);
- Knochenmarksreserve, v. a. im Falle einer Hormonresistenz (Thrombo- und Leukozyten);
- Nierenfunktionsstörung (Kreatinin und Harnstoff);
- Hypercalciämie (Serumkalzium), v. a. bei Vorliegen von Knochenmetastasen.

Zu [Empfehlung 9.8](#)

Die Anwendung von Bildgebung (wie Knochenszintigraphie, CT, MRT, Röntgen) soll nicht routinemäßig erfolgen. Den Patienten sollen nicht erforderliche Untersuchungen erspart bleiben. Die Indikation zur Anwendung von Bildgebung soll gezielt mit einer

konkreten Fragestellung vorgenommen werden und nur dann zur Anwendung kommen, wenn therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind. Die Anwendung von Bildgebung für eine reine Verlaufskontrolle ist in diesem Krankheitsstadium nicht sinnvoll. Indikationen zur Bildgebung sind Änderungen des klinischen Zustandes (Symptomzunahme, Änderung des Allgemeinzustandes) und/oder neu aufgetretene Symptome, die unter Umständen weitere Behandlungen erfordern können (z. B. starke, lokalisierte Knochenschmerzen).

10 Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität

10.1 Aufklärung und Beratung

10.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Dem Patienten soll angeboten werden, seine Partnerin/seinen Partner an Aufklärungs- und Beratungsgesprächen teilhaben zu lassen.	
Evidenzlevel 4	[900] , [1424] , [1425] , [1426] , [1427] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

10.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Im ärztlichen Gespräch soll der Patient über alle in dieser Leitlinie beschriebenen relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf sein körperliches Erscheinungsbild, sein Sexualleben (Impotenz), seine Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des männlichen Selbstverständnisses (Selbstbild) eingegangen werden.	
Evidenzlevel 4	[900] , [1424] , [1428] , [1429] , [1430] , [1395] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

10.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste des Patienten eruiert und berücksichtigt werden. Wenn ein Patient dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen.	
Evidenzlevel 4	[900] , [1424] , [1428] , [1429] , [1430] , [1395] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

10.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Der Patient soll auf die evidenzbasierten Patientenleitlinien zum Prostatakarzinom hingewiesen werden.	
Evidenzlevel 4	[900], [1424], [1428], [1429], [1431] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

10.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Der Patient soll durch ebenso qualifizierte wie allgemeinverständliche Informationen zur Therapieentscheidung befähigt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage

Die Publikationen zum Stellenwert der Erfassung von Lebensqualität, Einbindung von psychoonkologischer Betreuung und von Selbsthilfe sind vorwiegend nicht als randomisierte Studien durchgeführt worden. Die Aussagen sind daher zumeist als Expertenkonsens formuliert.

Zu [Empfehlung 10.1](#)

Letztlich entscheidet der Patient selbst darüber, ob und welche Informationen über den persönlichen Gesundheitszustand an Dritte weitergegeben werden sollen. Aufgrund der Tatsache, dass die Mehrzahl der Therapieoptionen zu einer Einschränkung von sexueller Aktivität und auch zu einer Veränderung des körperlichen Erscheinungsbildes führen kann, haben Diagnose und Therapie eines Prostatakarzinoms Konsequenzen für die Partnerschaft. Zudem ist bekannt, dass Partnerinnen/Partner von PCa-Patienten ebenfalls ein starkes Informationsbedürfnis haben [1432] und z. T. stärker unter der Diagnose leiden als die Patienten selbst [1433], [1434]. Partner kennen die Probleme und mögliche Verarbeitungsmechanismen der Patienten gut [1435] und treiben z. T. den physischen und psychischen Problemlösungsprozess aktiver voran als die Betroffenen selbst [1436]. 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 [Empfehlung 10.2](#) bis [Empfehlung 10.5](#)

Die Aufklärung gehört zu den Basisprinzipien der *Good-Clinical-Practice*-Grundsätze. Patienten mit Prostatakarzinom haben ein ausgeprägtes Informationsbedürfnis und

versuchen aktiv Informationen über ihre Erkrankung und mögliche Therapieoptionen zu sammeln [1437]. Die Informationsbedürfnisse variieren dabei sehr stark von Patient zu Patient [1395], [1438], sodass eine den Bedürfnissen angepasste Information angestrebt werden sollte.

Die Vermittlung von Behandlungsnutzen und -risiken durch den Arzt soll den Patienten bei der Entscheidungsfindung unterstützen. Als Nutzen und Risiken sollen dabei vorrangig die Auswirkungen einer Maßnahme auf Lebenszeit und Lebensqualität des Patienten beschrieben werden (Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte). Die Darstellung von Wahrscheinlichkeiten sollte in absoluten Zahlen erfolgen: „Jeder zehnte Patient“ oder „zehn von hundert Patienten“ statt 10 %. Die Bezugsgrößen sollten klar genannt werden. Die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, damit ein Patient von der Behandlung profitiert (number needed to treat = NNT) ist eine patientenverständliche Darstellung, das relative Risiko und die relative Risikoreduktion sind hingegen schwer nachvollziehbar und sollten vermieden werden.

Nach Untersuchungen von Crawford und Mitarbeitern sind für PCa-Patienten Informationen über die Erhaltung der Lebensqualität (45 %), Lebensverlängerung (29 %) und Krankheitsverlangsamung (13 %) die wichtigsten Aufklärungsinhalte [1439].

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 [1440])

Untersuchungen zeigen, dass die behandelnden Ärzte häufig die funktionellen Einschränkungen und Symptomausprägungen anders einschätzen als ihre Patienten [1441]. Das individuelle Patientenfeedback ist für das Gelingen der Aufklärung entscheidend [1442].

Zu Empfehlung 10.3

Individualisierte Aufklärungen, die sich am Informationsbedürfnis und den Präferenzen des einzelnen Patienten orientieren, erlauben den Patienten einen aktiveren Part im therapeutischen Entscheidungsprozess und vermindern so den psychologischen Distress [1443]. Zu diesen Ergebnissen kam eine Studie von Davison et al. 2003 [1444], in der Patienten die Gelegenheit hatten, ihr Informationsbedürfnis und ihre Präferenzen computergesteuert zu ermitteln und zum Aufklärungsgespräch mitzubringen. Untersuchungen von Fischer und Mitarbeitern [1445] deuten darauf

hin, dass jüngere Patienten stärker in Entscheidungen eingebunden werden möchten und höhere Anforderungen an Aufklärung und Entscheidungsfindung stellen [1445].

Zu [Empfehlung 10.4](#)

Von Patienten als wichtig erachtete und gewünschte Aufklärungsinhalte unterliegen starken interindividuellen Unterschieden, sodass die Erstellung eines Standardaufklärungskatalogs nicht sinnvoll erscheint [1446], [1447]. Es ist daher auch wahrscheinlich, dass im Aufklärungsgespräch nicht alle für den Patienten wichtigen Inhalte zur Sprache kommen. Crawford und Mitarbeiter befragten in einer größeren Analyse Patienten und Urologen zum Aufklärungsgespräch. Während nach dem Eindruck der befragten Urologen bei allen Aufklärungsgesprächen (100 %) die bedeutsamsten Themen besprochen wurden (Therapieoptionen, Watchful-Waiting (WW), Lebenserwartung, Patientenpräferenzen, Kosten, Einschränkung der Sexualfunktion), hatten nur 20 % der aufgeklärten Patienten diesen Eindruck [1448]. Der Verweis auf andere Informationsquellen stellt eine Möglichkeit dar, über das ärztliche Aufklärungsgespräch hinaus Informationen zu erhalten. Die evidenzbasierten Patientenleitlinien werden von Autoren der vorliegenden ärztlichen Leitlinie in Zusammenarbeit mit Patientenvertretern erstellt und orientieren sich an deren Inhalt. Das unabhängige Patienteninformationsportal <http://www.patienten-information.de> wird von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung betrieben und ermöglicht sowohl einen Überblick über zahlreiche Patienteninformationen zum Thema als auch eine transparente Qualitätsbewertung der Informationen, sodass der Patient sich über die Seriosität und Zuverlässigkeit der angebotenen Informationen selbst ein Bild machen kann.

10.2 Psychosoziale Unterstützung

10.6	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Evidenzlevel 4	Standardisierte Fragebögen ermöglichen die Erfassung und Quantifizierung der Lebensqualität.	
	[900], [1427], [1449], [1450], [1451], [1395] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	
10.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Dem Patienten sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden (siehe S3-Leitlinie Psychoonkologie).	
	Starker Konsens	

10.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Der Patient soll auf die Möglichkeit hingewiesen werden, sich mit einer Selbsthilfegruppe in Verbindung zu setzen. Die Internetseite des Bundesverbandes Prostatakrebs-Selbsthilfe https://www.prostatakrebs-bps.de/ enthält die Adressen aller bundesdeutschen Prostatakrebs-Selbsthilfegruppen.	
Evidenzlevel 4	[1429] , [1452] Expertenmeinung	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen

Zu [Statement 10.6](#) und [Empfehlung 10.7](#)

Primäre Zielsetzung der psychoonkologischen Diagnostik ist das frühzeitige Erkennen psychischer, familiärer und sozialer Belastungen, psychischer und psychosomatischer Symptome und der Krankheitsverarbeitung insbesondere in Hinblick auf die Folgen der Krebserkrankung und der Behandlungsmaßnahmen. Die psychoonkologische Diagnostik stellt neben der Art der Belastung auch deren Schweregrad, den Zeitpunkt des Auftretens sowie den Verlauf der Belastung fest. Sie zielt auch auf die Erfassung individueller und sozialer Ressourcen und der Lebensqualität wie auch auf die Erfassung der subjektiven Behandlungsbedürftigkeit und die Behandlungsmotivation.

Lebensqualität und deren Erfassung

Psychosoziale Belastungen, Symptome und Funktionseinschränkungen werden unter dem Konzept der Lebensqualität zusammengefasst [\[1453\]](#). Das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umfasst ein breites Spektrum von Aspekten wie körperliche Beschwerden, funktionelle Fähigkeiten, Aktivitäten, familiäres Wohlbefinden, seelisches Wohlbefinden, Behandlungszufriedenheit, Sexualität/Körperbild, soziale Funktion und Zufriedenheit [\[1454\]](#). Nach heutigem Verständnis ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein multidimensionales subjektives und dynamisches Konstrukt [\[1455\]](#) mit mindestens drei Dimensionen: körperliche Funktionen/Symptome, psychische und geistige Funktionen sowie soziale Funktionen. In den medizinischen Wissenschaften wird Lebensqualität definiert als das Handlungsvermögen und das subjektive Wohlbefinden im somatischen, im psychischen und im sozialen Bereich [\[1456\]](#). 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 [\[1455\]](#), [\[1456\]](#), [\[1457\]](#). Ein Großteil der Patienten mit einem Prostatakarzinom wird im höheren Lebensalter diagnostiziert. Für diese Patienten kann die Lebensqualität sogar eine höhere Bedeutung erlangen als klassische „harte“ Endpunkte wie z. B. die reine Überlebenszeit.

Messinstrumente

In der Erfassung der Lebensqualität werden die Patienten mit Hilfe von standardisierten Fragebögen zu verschiedenen Symptomen, Beschwerden oder subjektiven Einschränkungen der Funktionalität befragt. Zur Beurteilung der funktionellen Ergebnisse und der Lebensqualität werden im Rahmen der Qualitätsanalyse und in klinischen Studien verstärkt patientenbezogene Daten durch standardisierte und validierte Fragebögen erhoben. Die von Patientenseite erhaltenen Daten (Patient reported outcome measures) werden dabei zur nationalen und internationalen Ergebnismessung verwendet. Aus diesem Grund ist 2012 das gemeinnützige „International Consortium for Health Outcomes Measurement“ (ICHOM) gegründet worden (<http://www.ichom.org>). Bezogen auf das lokalisierte Prostatakarzinom existiert hier ein bereits etabliertes Datenset, welches zur Ergebnismessung eingesetzt werden kann [1458].

Kernstück der Ergebnismessung bildet hierbei der „Expanded Prostate Cancer Index Composite“ in der 26 Fragen-Version (EPIC-26) [1459]. Die Grundlage des EPIC war der UCLA-Prostate Cancer Index (PCI), der bereits 1995 erstellt wurde. Dieser wurde erweitert und zum universell einsetzbaren Fragebogen für alle Behandlungsmodalitäten des Prostatakarzinoms umgearbeitet und validiert. Es werden dabei folgende Domänen abgefragt:

- Kontinenz
- Irritative/Obstruktive Symptome
- Darmfunktion
- Sexualfunktion
- Hormonelle Symptome

Mittels des EPIC-26 als Teil des ICHOM Standard Sets wird eine Vergleichsmöglichkeit hinsichtlich der kurativen Erfolge der jeweiligen Therapien und der Effekt auf die Gesundheit und Lebensqualität der Patienten geschaffen [1460]. Im Rahmen der Zertifizierung von Prostatakrebszentren wird sowohl von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) als auch vom Dachverband der Prostatazentren Deutschlands (<http://www.dvpz.de>) die Verwendung des ICHOM Standard Sets empfohlen.

Häufig wird auf europäischer Ebene ebenfalls das modulare Messkonzept der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC, <http://groups.e-ortc.be/gol/>) verwendet. Hierbei erfolgt in der Regel eine Basiserhebung über einen Kernfragebogen (EORTC QIQ C30) [1461], der die Lebensqualität differenziert und multidimensional erfasst. Spezifische Probleme bei verschiedenen Diagnosegruppen, besonderen Behandlungsformen oder die Vertiefung bestimmter Symptome oder anderer Teilaspekte der Lebensqualität werden über Module erfasst, für Prostatakarzinom das Modul PR-25 [1462] zur Verfügung. Das amerikanische Pendant zum EORTC ist das FACIT-Instrumentarium (<http://www.facit.org/>), bestehend aus dem Kernbogen FACT-G und Prostatakarzinom-Modul FACT-P.

Methodische Aspekte

Alle genannten Fragebögen haben einen aufwendigen Entwicklungsprozess durchlaufen. Die Messgütekriterien Reliabilität, Validität und Sensitivität wurden in psychometrischen Studien überprüft. EPIC-26, EORTC und FACT finden auch vielfach in internationalen Multicenterstudien Verwendung. Dies ist möglich, da die Bögen (vom englischen Original ausgehend) in mehrere dutzend Sprachen übersetzt wurden.

Das Übersetzungsprocedere ist an definierte methodische Standards gebunden und folgt einem Forward-Backward-Format [1463] , [1464].

Anwendungsperspektiven

Bei der Entwicklung von Fragebögen zur Lebensqualität stand deren Einsatz in klinischen Studien im Vordergrund. Durch computergestützte Verfahren in der Lebensqualitätserfassung ergeben sich neue Möglichkeiten des Einsatzes auch in der klinischen Routine. Eine konsequente Nutzung dieser Möglichkeit wird zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse des lokalisierten Prostatakarzinoms beitragen.

Psychosoziale Probleme

Psychosoziale Probleme sind unter Prostatakarzinompatienten häufig [1465]. Nach Untersuchungen von Steginga et al. (2000) hat ein Drittel der Prostatakarzinom-Patienten ein mäßig bis stark ausgeprägtes Hilfsbedürfnis bezüglich psychologischer und sexueller Probleme sowie im Hinblick auf die Orientierung im Gesundheitssystem und bezüglich Gesundheitsinformationen.

Prostatakarzinom-Patienten neigen dazu, Beschwerden zu verschweigen oder nicht deren volles Ausmaß zu berichten [1466]. 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 [1467]. 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 [1468].

Detaillierte Empfehlungen sowie Hintergrundinformationen zur psychoonkologischen Begleitung und Betreuung der Patienten finden sich in der S3 Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [1390], <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>.

Zu Empfehlung 10.7

Die Krebsdiagnose und damit verbundene Ängste betreffen nicht nur den Patienten, sondern ganz besonders die unmittelbare Partnerin/den unmittelbaren Partner. Zu diesen generell für alle Krebserkrankungen geltenden Problemen kommen beim Prostatakarzinom spezifische Schwierigkeiten in Form von sexuellen Störungen, Veränderung des körperlichen Erscheinungsbildes, Harn- und Stuhlinkontinenz hinzu, die eine schwere Belastung der Beziehung nach sich ziehen können (siehe oben). Es ist daher wünschenswert, mögliche aufkommende Probleme auch bei der Partnerin/dem Partner aufzufangen und entsprechende therapeutische Interventionen anzubieten (für detaillierte Empfehlungen und Informationen siehe ebenfalls [1390], <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>).

Zu Empfehlung 10.8

Neben den eigenen Erfahrungen von Patienten konnten Gray et al. [1469] in qualitativen Studien nachweisen, dass die Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe die Kenntnisse über Erkrankung und Therapien verbessern, das Gespräch über schwierige Themen ermöglicht, die persönliche und soziale Aktivität und die Fähigkeit

verbessert, mit der Familie über die Erkrankung zu sprechen bzw. sie in den Verarbeitungsprozess einzubeziehen.

85 bis 90 % der Patienten sehen Selbsthilfegruppen für Information und emotionale Unterstützung als wichtig an [\[1470\]](#).

11 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements [1471]. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [1472]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der 13 bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Prostatakarzinom 2021, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie Prostatakarzinom sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden internationalen Qualitätsindikatoren. Ergebnisse der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Krebszentren lagen vor und wurden der AG QI präsentiert. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport [1473] dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurde ein neuer Qualitätsindikator (QI) definiert und angenommen, vier vorbestehende QI wurden gestrichen und drei vorbestehende QI modifiziert. Das finale Set besteht somit aus 10 QI (QIs 2, 3, 5, 6 und 12 unbesetzt).

Vier der zehn Qualitätsindikatoren (QI 4, 7, 9 und 13) sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister (inkl. Modul Prostatakarzinom) zu dokumentieren (Stand: 07/2025).

Tabelle 38: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: Befundbericht Stanzbiopsie (modifiziert 2025)		
Zähler Patienten des Nenners mit Befundbericht mit Angabe von: • Lokalisation u. Anzahl Karzinom-positiver Gewebeproben im Verhältnis zu den entnommenen Stenzen. • Quantitative Abschätzung d. Tumorausdehnung (in mm)	<u>Empfehlung 5.8</u> (neu 2024) Eine intraduktale Tumorkomponente (IDC-P nach WHO-Definition) soll in der Diagnose erwähnt werden. <u>Empfehlung 5.9</u> (modifiziert 2025) Bei einem Gleason-Score von 7 (WHO/ISUP Graduierungsgruppen/Grade Groups 2-3) sollen cribriforme Tumorkomponenten im Kommentar erwähnt werden.	5.8./5.9/ 5.11 EK, starker Konsens Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständiger Befundbericht nach Stanzbiopsie. Meldeanlass: Pathologiemeldung

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
• Gleason-Score gemäß aktueller ISUP /WHO Klassifikation • Angabe des Gesamt-Gleason-Scores gemäß aktueller ISUP /WHO Klassifikation • Vorhandensein intraduktale Tumorkomponente (ja/nein) (für Gleason-Score 7) • cribriforme Tumorkomponente (ja/nein) (für Gleason-Score 7) Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und Stanzbiopsie	Empfehlung 5.11 (modifiziert 2024) Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Einsendenden übermittelt werden: • Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben. • Quantitative Abschätzung der Tumorausdehnung (in mm); • Gleason-Score gemäß aktueller ISUP/WHO-Klassifikation; • wenn beurteilbar, sollen Perineuralscheideninfiltration (Pn1), eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum und eine Samenblaseninfiltration angegeben werden; • bei gezielten Biopsien mit mehreren Stanzen aus einem bildgebenden Herd werden diese im Gleason-Score zusammengefasst • bei systematischen Biopsien werden pro Stanze die Tumorausdehnung und der Gleason-Score bestimmt.	

QI 2: unbesetzt

QI 3: unbesetzt

QI 4: Strahlentherapie und hormonablativ Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit hohem Risiko (modifiziert 2021)

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Zähler Patienten des Nenners mit zusätzlicher neo-/adjuvanter hormonablativer Therapie Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T1-2 N0 M0 mit hohem Risiko und perkutaner Strahlentherapie	Empfehlung 6.30 (modifiziert 2025) Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll eine perkutane Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden. Empfehlung 6.31 (modifiziert 2025) Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) eine adjuvante hormonablative Therapie erhalten. Empfehlung 6.32 (modifiziert 2025) Die hormonablative Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate dauern. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen. Empfehlung 6.33 (modifiziert 2025) Die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie soll individuell in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.	Empfehlungen 6.30/31/32: EG A, LoE 2+, 1+ Empfehlung 6.33: Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Qualitätsziel: Möglichst häufig adjuvante hormonablative Therapie bei lokalbegrenztem Prostatakarzinom mit hohem Risiko und perkutaner Strahlentherapie Anmerkungen: Hohes Risiko = PSA > 20 ng/ml und/oder Gleason-Score = 8 und/oder cT-Kategorie 2c; perkutane Strahlentherapie= definitive Strahlentherapie Meldeanlass: Therapiemeldung

QI 5: unbesetzt

QI 6: unbesetzt

QI 7: Salvage-Radiotherapie bei rezidiertem Prostatakarzinom (seit 2014)

Zähler Patienten des Nenners mit Beginn der SRT und bei PSA<0,5ng/ml Nenner	Empfehlung 7.18 (geprüft 2021) a. Die Salvage-Strahlentherapie soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT <0,5 ng/ml).	a) EG A, LoE 2++ Qualitätsziel: Möglichst häufig Beginn der SRT bei PSA <0,5ng/ml

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Patienten Z.n. RPE und PSA-Rezidiv und SRT		Meldeanlass: Therapiemeldung

QI 8: Prävention von Kieferosteonekrosen (seit 2014)

Zähler Patienten des Nenners mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Therapie Nenner Alle Patienten mit Prostatakarzinom und Bisphosphonat o. Denosumab-Therapie	<u>Empfehlung 7.74</u> (geprüft 2018) Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab - eine zahnärztliche Untersuchung und ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie - eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden.	EG A, LoE 3 Qualitätsziel: Möglichst häufig zahnärztliche Untersuchung vor Beginn der Bisphosphonat o. Denosumab-Therapie Meldeanlass: Therapiemeldung

QI 9: Postoperative Komplikationen nach Radikaler Prostatektomie (modifiziert 2025)

Zähler Patienten des Nenners mit Komplikation Clavien-Dindo Grad III oder IV innerhalb der ersten 6 Monate nach radikaler Prostatektomie (RPE) Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom (M0) und radikaler Prostatektomie (RPE)		In Anlehnung an einen entsprechenden ICHOM-Indikator. Entspricht dem Ziel der Leitlinie: Erfassung der postoperativen Komplikationen Qualitätsziel: Möglichst selten Clavien-Dindo Grade III oder IV nach RPE bei lokalisiertem Prostatakarzinom Anmerkungen: Klassifikation nach Clavien-Dindo: Grad III Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist: (IIIa ohne Vollnarkose, IIIb mit Vollnarkose)

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		Grad IV Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen: (IVa Dysfunktion eines Organs, IVb Dysfunktion mehrerer Organe) Meldeanlass: Verlaufsmeldung

QI 10: Komplikationen nach definitiver Strahlentherapie (modifiziert 2021)

Zähler Patienten des Nenners mit Komplikation CTCAE Grade III oder IV innerhalb der ersten 12 Monate nach Ende nach Ende der Strahlentherapie Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und definitiver Strahlentherapie		In Anlehnung an einen entsprechenden ICHOM-Indikator. Entspricht dem Ziel der Leitlinie: Erfassung der Komplikationen nach definitiver Strahlentherapie. Qualitätsziel: Möglichst selten CTCAE Grade III oder IV nach definitiver Strahlentherapie Meldeanlass: Verlaufsmeldung Anmerkungen: Quelle für Klassifikation: National Institutes of Health (NIH) and National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 2017. [cited: 2025-07-11]. https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events

QI 11: Gezielte Biopsie (neu 2021)

Zähler Männer des Nenners mit gezielter Biopsie (laut Pathologiebefund) der suspekten Herde Nenner	<u>Empfehlung 4.17</u> (modifiziert 2025) Die in der MRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde (PI-RADS 4 und 5) sollen durch die Entnahme von 2-3 Zylindern pro Herd gezielt biopsiert werden.	EG A, LoE 2++ Qualitätsziel: Möglichst häufig gezielte Biopsie bei Männern mit PI-RADS 4 oder 5 im mpMRT Anmerkungen: Gezielte Biopsie = Angabe pro Stanze; Angabe durch Biopsie durchführenden Behandelnden u/o Angabe im Pathologiebericht

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Männer mit PI-RADS 4 oder 5 im mpMRT und Biopsie		Meldeanlass: Pathologiemeldung

QI 12: unbesetzt**QI 13: Androgendeprivationstherapie oder Bicalutamid bei hohem Progressionsrisiko (neu 2021)**

Zähler Patienten des Nenners mit zusätzlicher Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid Nenner Alle Patienten mit PSA-Rezidiv und Salvage-Strahlentherapie und PSA vor SRT >0,7ng/ml	<u>Empfehlung 7.15</u> (neu 2021) Patienten mit hohem Progressionsrisiko (PSA vor SRT >0,7 ng/ml) soll zusätzlich zur perkutanen Salvage-Strahlentherapie (SRT) eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid angeboten werden.	EG A, LoE 1- Qualitätsziel: Möglichst häufig Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid zusätzlich zur Salvage-Strahlentherapie bei hohem Progressionsrisiko Meldeanlass: Therapiemeldung

QI 14: Aktive Überwachung bei lokalisiertem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko (modifiziert 2025)

Zähler Patienten des Nenners mit Aktiver Überwachung Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms des niedrigen Risikoprofils (Gruppe ISUP 1 und low-risk nach d'Amico-Kriterien)	<u>Empfehlung 6.6</u> (modifiziert 2024, geprüft 2025) Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils (ISUP Gruppe 1 und low risk nach D'Amico-Kriterien) sollen aktiv überwacht werden.	Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Qualitätsziel: Möglichst häufig AS bei Pat. mit Erstdiagnose eines lokalisierten Prostatakarzinoms und niedrigem Risiko. Meldeanlass: Therapiemeldung

QI 15: BRCA 1/2-Analyse bei progredientem, metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach ARPI-Therapie (modifiziert 2025)

Zähler	<u>Empfehlung 7.42</u> (neu 2024)	EG A, LoE 1-

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Patienten des Nenners mit Sequenzierung (Keimbahn u./o. somatisch) von Genen der homologen DNS-Rekombinationsreparatur (mind. BRCA 1/2), vor Einleitung der nächsten systemischen Therapie (sofern noch keine Sequenzierung vorliegt). Nenner Alle Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach ARPI-Therapie	Falls keine positiven Ergebnisse einer früher durchgeführten Keimbahntestung vorliegen, soll vor Einleitung einer systemischen Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom die Sequenzierung (Keimbahn, somatisch) von Genen, die in der Reparatur der homologen DNS-Rekombination (homologen Rekombinationsreparatur (HRR)) eine Rolle spielen, durchgeführt werden.	Qualitätsziel: Möglichst viele Pat. mit mCRPC und Sequenzierung von Genen der homologen DNS-Rekombinationsreparatur (BRCA1/2) vor Einleitung der systemischen Therapie. Meldeanlass: Therapiemeldung

12 Forschungsfragen

Die Leitliniengruppe sieht in vielen Bereichen Forschungsbedarf. Im Rahmen einer Bedarfsanalyse zu dieser Aktualisierung wurden die Nutzer der Leitlinie um konkrete Forschungsfragen gebeten. Hier aufgeführt sind nach Auswahl durch die Steuergruppe diejenigen Fragen, die unmittelbar die Leitlinie selbst oder in der Leitlinie besprochene Themen betreffen. Fragen der Grundlagenforschung wurden nicht berücksichtigt.

1. Versorgungsforschung

Es ist nicht geklärt, inwieweit die Leitlinieninhalte zur Anwendung kommen und welchen Einfluss dies auf die Versorgung hat.

Die Leitliniengruppe befürwortet deshalb die Entwicklung von Evaluationsprogrammen der Leitlinienanwendung, in welche auch die Perspektive der Betroffenen einbezogen wird. Insbesondere die Mitglieder der Steuergruppe und die Patientenvertreter stehen bei der Konzeption von Evaluationsstudien gerne beratend zur Verfügung. Dies beinhaltet auch gesundheitsökonomische Analysen der verschiedenen Primärtherapieverfahren sowie (sektorübergreifender) Versorgungspfade. Regionale oder sektorale Herausforderungen sowie die Qualität der Versorgung werden ebenso als relevante Bestandteile der Evaluation gesehen.

2. Epidemiologie

Die Leitliniengruppe befürwortet Studien zur Inzidenz und Prävalenz der unterschiedlichen Formen des Prostatakarzinoms sowie zur Häufigkeit des Einsatzes der unterschiedlichen Therapieformen. Zudem wird eine Relevanz gesehen bei der Einschätzung sekundär entwickelter Krebserkrankungen nach Therapiebeginn, wobei Einflussfaktoren und Präventionsmöglichkeiten und -erfolge hervorgehoben werden.

3. Pathologisch-anatomische Diagnostik

Die Leitliniengruppe befürwortet Studien zur Sicherung der Biopsiebewertung und zu Markern für die Aggressivitätsbeurteilung der Karzinome.

Für Patienten mit familiärer Tumordisposition wird Forschungsbedarf hinsichtlich der unterschiedlichen Früherkennungsmaßnahmen gesehen, um im Rahmen der Prävention einer Prostatakarzinomkrankung konkretere Empfehlungen formulieren zu können.

4. Diagnostik und Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Die Leitliniengruppe befürwortet Studien zu bildgebenden Verfahren, insbesondere Ultraschall- und MRT-Techniken, in denen vergleichbare technische Standards eingesetzt und validiert werden und die klinisch relevante Endpunkte haben.

Die Leitliniengruppe sieht Forschungsbedarf hinsichtlich geeigneter Komorbiditätsklassifikationen zur Entscheidungsfindung im Hinblick auf Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms.

5. Diagnostik und Therapie des Rezidivs

Die Leitliniengruppe sieht vorrangig Forschungsbedarf hinsichtlich folgender Fragen:

- Nutzen der PET/CT bei einem biochemischen Rezidiv (PSA-Wert >1 ng/ml) vor einer Salvage-Strahlentherapie oder vor einer Salvage-Lymphadenektomie
- Nutzen und Schaden der operativen Therapie eines Rezidivs nach perkutaner Strahlentherapie
- Stellenwert der HIFU bei der Behandlung des Rezidivs
- Therapie der regionalen Lymphknotenprogression

6. Diagnostik und Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Die Leitliniengruppe sieht Forschungsbedarf zu folgenden Themen:

- Bildgebung zur Diagnostik von Metastasen
- Sequenztherapie verschiedener Therapieoptionen
- Head-to-head-Vergleiche der unterschiedlichen Therapieoptionen

7. Die Leitlinie begleitende Dokumente und Tools

Die Entwicklung, Evaluation und Weiterentwicklung von Praxishilfen sowie Entscheidungshilfen für Betroffene wird durch die Leitliniengruppe als elementarer Bestandteil einer erfolgreichen Implementierung der Leitlinieninhalte gesehen. Die Produkte sollen dabei integraler Bestandteil der Leitlinie sein und beispielsweise auf Übersichtsdarstellungen und den Empfehlungen der Leitlinie beruhen. Daher wird die Evaluation, Weiterentwicklung und Bekanntmachung beispielsweise im Rahmen der Aus-, Fort- und Weiterbildung durch die Leitliniengruppe befürwortet.

13 Änderungen in der Version 8

Tabelle 39: Änderungen der Empfehlungen von Version 7.0 zu 8.0

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	4.1	neu 2025
	Zur Früherkennung von Prostatakarzinomen soll keine digital-rektale Untersuchung erfolgen.	
4.1	4.2	modifiziert 2025
Besteht ein Anlass, über Früherkennung zum Prostatakarzinom zu informieren, sollen Männer ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile beraten werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, Überdiagnosen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen. (modifiziert 2021).	Männer ab dem Alter von 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren, die eine Prostatakarzinom-Früherkennung wünschen, sollen ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile beraten werden (siehe Tabelle 4).	
4.2	4.3	modifiziert 2025
Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden. Zusätzlich kann eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden. (modifiziert 2021)	Männern, die nach dieser Beratung weiter eine Früherkennung wünschen, soll die Bestimmung eines Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Wertes angeboten werden	
	4.4	
	Entsprechend der Höhe des PSA-Wertes soll eine Risikozuordnung und eine risikoadaptierte Empfehlung zur Früherkennungsstrategie und weiteren Diagnostik erfolgen. Basis-PSA-Wert Risikozuordnung Empfehlung	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	<1,5 ng/ml: niedriges Risiko: 5-jährliche Intervalle 1,5 ng/ml – 2,99 ng/ml: intermediäres Risiko: 2-jährliche Intervalle ≥3 ng/ml (kontrolliert): hohes Risiko: Diagnostik	
4.4	4.5	modifiziert 2025
Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden. (geprüft 2021)	Ein erhöhter PSA-Wert ≥3 ng/ml soll vor der weiteren Diagnostik unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren innerhalb von 3 Monaten kontrolliert werden.	
	4.6	neu 2025
	Bei einem kontrolliert erhöhten PSA-Wert ≥3 ng/ml soll eine urologische Konsultation erfolgen. Bestätigt sich dabei ein Risiko für ein Prostatakarzinom, soll eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata erfolgen.	
	4.7	neu 2025
	Männern mit einer familiären Belastung (≥ ein erstgradig Verwandter) soll ein PSA-basiertes Screening ab einem Alter von 45 Jahren angeboten werden.	
	4.8	neu 2025
	Männern ab einem Alter von 40 Jahren mit einer pathogenen Variante in den Genen BRCA2, MSH2 oder MSH6 sollte eine Konsultation im Rahmen einer Risikosprechstunde angeboten werden.	
	4.9	neu 2025

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	Bei Vorliegen einer pathogenen Variante in den Genen BRCA2, MSH2 oder MSH6 sollen eine PSA-Bestimmung und eine MRT der Prostata erfolgen.	
	4.10	neu 2025
	Bei Vorliegen einer pathogenen Variante und PI-RADS 3-5 in der MRT und/oder einem PSA-Wert von ≥ 3 ng/ml sollte eine MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie der Prostata empfohlen werden.	
5.1	4.11	modifiziert 2025
Vor der Entscheidung zur Biopsie soll der Patient in ausreichendem zeitlichem Abstand zu dem Eingriff über potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen einer Prostatabiopsie ärztlich aufgeklärt werden. (geprüft 2018)	Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom (erhöhter PSA-Wert, Symptome) sollen Männer im Rahmen einer urologischen Konsultation über die Vor- und Nachteile einer Diagnostik und deren Konsequenzen beraten werden. Insbesondere soll über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, Überdiagnosen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen informiert werden.	
	4.12	neu 2025
	Eine MRT der Prostata im Rahmen der Primärdiagnostik soll ab einer bestätigten Erhöhung des PSA-Werts von >3 ng/ml und vor einer Biopsie erfolgen, sofern hieraus handlungsrelevante Konsequenzen resultieren.	
	4.13	neu 2025
	Vor der Durchführung einer MRT der Prostata soll das individuelle Risiko zur Detektion eines	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung des Alters, der Anamnese, der mutmaßlichen Lebenserwartung, der familiären Belastung, der digital-rektalen Untersuchung und der Ultraschall-gestützten Bestimmung der PSA-Dichte mit dem Patienten besprochen werden.	
	4.14	neu 2025
	Bei klinischem Verdacht auf ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom oder wenn eine Kontraindikation für eine MRT vorliegt, kann eine histologische Sicherung ohne vorangegangene MRT erfolgen.	
5.13	4.15	modifiziert 2025
Eine MRT der Prostata soll multiparametrisch (mpMRT) entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards durchgeführt werden. (Zur Indikation siehe 5.15 bis 5.18.) (geprüft 2021)	Die Durchführung einer MRT soll entsprechend den aktuellen Qualitätsstandards und die Befundung durch einen für die MRT der Prostata zertifizierten Radiologen (Q2-Zertifikat der Deutsche Röntgengesellschaft) erfolgen.	
	4.16	neu 2025
	Die Stanzbiopsie soll unter Berücksichtigung aller bildmorphologischen Information erfolgen.	
5.14	4.17	modifiziert 2025
a. Die in der mpMRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde sollen gezielt biopsiert werden. (modifiziert 2021)	Die in der MRT beschriebenen Karzinom-suspekten Herde (PI-RADS 4 und 5) sollen durch die Entnahme von 2-3 Zylindern pro Herd gezielt biopsiert werden.	
		Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungs-nummern aufgeteilt

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	4.18	neu 2025
	PI-RADS 3 Befunde in der MRT der Prostata sollen bei niedrigem individuellem Risiko nicht biopsiert werden.	
	4.19	neu 2025
	Die gezielte Biopsie sollte über eine Software-basierte MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie, oder als MRT-gestützte Biopsie („in-bore“) erfolgen.	
5.14	4.20	modifiziert 2025
b. Zusätzlich zur mpMRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen. (modifiziert 2021)	Zusätzlich zur MRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	4.21	neu 2025
	Im Rahmen der Re-Biopsie nach tumorfreier Erstbiopsie kann auf eine zusätzliche systematische Biopsie verzichtet werden, wenn die systematische Biopsie initial durchgeführt wurde.	
	4.22	neu 2025
	Eine periläsionale Biopsie (in der Penumbra der MRT-suspekten Läsion) kann durchgeführt werden.	
	4.23	neu 2025
	Bei PI-RADS 1 und 2 Befunden soll keine Biopsie durchgeführt werden.	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
5.9	4.24	modifiziert 2025
Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt. (modifiziert 2018)	Die transrektale Ultraschalluntersuchung, auch als Hochfrequenz-Ultraschall, kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt.	
	4.25	neu 2025
	Eine auf künstlicher Intelligenz-basierte Ultraschall-Bildanalyse kann bei transrektal Ultraschall-gestützter Biopsie genutzt werden.	
5.10 bis 5.12	4.26	modifiziert 2025
5.10: Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. (geprüft 2018); 5.11: Die Ultraschall-Elastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. (geprüft 2018); 5.12: Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. (geprüft 2018)	Andere Ultraschall-Untersuchungsmethoden, wie der Kontrastmittel-verstärkte Ultraschall, Ultraschall-Elastographie und Histoscanning sollen nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.	
	4.27	neu 2025
	Die erneute gezielte Biopsie kann auch in Form einer MRT „in-bore“-Biopsie durchgeführt werden.	
5.17	4.28	modifiziert 2025
a. Nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige mpMRT soll bei fortbestehendem Karzinom-Verdacht eine Bildgebung mittels mpMRT, den geltenden	Nach negativer systematischer Biopsie ohne vorherige MRT soll bei fortbestehendem Karzinom-Verdacht eine Bildgebung mittels MRT, den geltenden Qualitätsstandards entsprechend, erfolgen.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungs-

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
Qualitätsstandards entsprechend, erfolgen. (modifiziert 2021)		nummern aufgeteilt
5.17	4.29	modifiziert 2025
b. Nach negativer Rebiopsie soll bei gleichbleibenden klinischen Parametern (DRU und PSA) keine weitere invasive Intervention erfolgen. (modifiziert 2021)	Nach negativer Re-Biopsie soll bei gleichbleibenden klinischen Parametern (PSA, PSA-Dichte) keine weitere invasive Intervention erfolgen.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	4.30	neu 2025
	Die Stanzbiopsie soll gezielt unter bildgebender Kontrolle unter Einbeziehung der Lokalisationsinformationen transperineal oder transrektal erfolgen.	
5.3	4.31	modifiziert 2025
Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden. (geprüft 2018)	Bei Durchführung einer systematischen Stanzbiopsie im Rahmen einer gezielten Biopsie oder wenn eine MRT nicht durchgeführt werden kann, sollen alle Sextanten der Prostata mit insgesamt zehn bis zwölf Gewebezylindern abgedeckt werden.	
5.4	4.32	modifiziert 2025
Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaschutz erfolgen. (geprüft 2018)	Die transrektale Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaphylaxe erfolgen.	
	4.33	neu 2025
	Bei Risikopatienten sollte ein Rektalabstrich erfolgen.	
	4.34	neu 2025

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	Povidon-Jod kann bei der transrektalen Biopsie angewendet werden.	
	4.35	neu 2025
	Bei der transperinealen Stanzbiopsie kann auf eine Antibiotikaphylaxe verzichtet werden.	
5.5	4.36	modifiziert 2025
Die lokale infiltrative Anästhesie sollte zur Verminderung des Schmerzempfindens während der Stanzbiopsie der Prostata vorgenommen werden. (modifiziert 2018)	Zur Verminderung des Schmerzempfindens während der Stanzbiopsie der Prostata soll eine Anästhesie vorgenommen werden.	
	4.37	neu 2025
	Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom soll eine Vorstellung in einer humangenetischen Sprechstunde und eine Keimbahn-Testung Prostatakarzinom-relevanter Gene angeboten werden.	
	4.38	neu 2025
	Männer mit einem Prostatakarzinom und einem Hinweis auf ein familiäres Tumorrisikosyndrom (u.a. erblicher Brust-/Eierstockkrebs, Lynch-Syndrom) soll eine Vorstellung in einer humangenetischen Sprechstunde und eine Keimbahn-Testung angeboten werden.	
5.20	4.39	modifiziert 2025
Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie soll der DRU-Befund herangezogen werden. Befunde von bereits durchgeführten	Zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie sollen der digital-rektale Untersuchungsbefund und die	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
bildgebenden Verfahren sollen berücksichtigt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügen. (geprüft 2018)	Magnetresonanztomographie herangezogen werden.	
5.21	4.40	modifiziert 2025
Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonografie, Skelettszintigrafie, CT, PET/CT) erhalten. (modifiziert 2018)	Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollen nach Magnetresonanztomographie vor Biopsie keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Skelettszintigrafie, Computertomographie, Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) erhalten.	
5.22	4.41	modifiziert 2025
Für Patienten mit intermediärem Risiko können aufgrund der mangelnden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Bildgebung im Rahmen des Stagings ausgesprochen werden. (geprüft 2018)	Für Patienten mit günstigem intermediärem Risiko (favorable intermediate risk) besteht ein geringes Risiko für Metastasen. Daher sollte von einer weiteren Ganzkörper-Staging-Bildgebung abgesehen werden.	
5.25	4.42	modifiziert 2025
a. Das PSMA-PET hat eine höhere Genauigkeit (accuracy) für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigrafie. (Statement) (neu 2021)	Die PSMA-PET-Bildgebung hat eine höhere Genauigkeit für den Nachweis von Prostatakarzinom-Metastasen als die Kombination aus Computertomographie und Knochenszintigrafie.	
	4.43	neu 2025
	Patienten mit einem unfavorable intermediate risk oder high risk/very high risk Prostatakarzinom sollen vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme ein Staging erhalten.	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
5.25	4.44	modifiziert 2025
b. Das PSMA-PET/CT kann beim High-Risk Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA ≥ 20 ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden. (neu 2021)	Die PSMA-PET/CT soll beim Prostatakarzinom mit Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung (ISUP GG ≥ 3 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA ≥ 20 ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
5.27	4.45	modifiziert 2025
a) Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom sowie bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden. (geprüft 2018)	Nomogramme können bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Einschätzung der lokalen Ausbreitung und der Prognose herangezogen werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
5.27	4.46	modifiziert 2025
b) Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden. (geprüft 2018)	Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
5.43	5.9	modifiziert 2025
Bei Gleason-Scores von 7-8 (WHO/ISUP Graduierungsgruppen/Grade Groups 2-4) sollen cribriforme Tumorkomponenten im Kommentar erwähnt werden. (neu 2024)	Bei einem Gleason-Score von 7 (WHO/ISUP Graduierungsgruppen/Grade Groups 2-3) sollen cribriforme Tumorkomponenten im Kommentar erwähnt werden.	
6.9	6.7	modifiziert 2025
Der Tumor soll nach Beginn der Aktiven Überwachung und innerhalb der ersten 2 Jahre bei ISUP Gruppe 1	Der Tumor soll nach Beginn der Aktiven Überwachung und innerhalb der ersten 2 Jahre bei ISUP-Gruppe 1	Hinweis: Empfehlung

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
alle 6 Monate und bei ISUP Gruppe 2 alle 3 Monate durch PSA-Bestimmung kontrolliert werden. (modifiziert 2024)	alle 6 Monate und bei ISUP-Gruppe 2 alle 3 Monate durch PSA-Bestimmung kontrolliert werden.	wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.9	6.8	modifiziert 2025
Erste Re-Biopsie [s. Flussdiagramm]: Bei Patienten mit initialer mpMRT soll eine erneute mpMRT mit gezielter und systematischer Biopsie nach 12-18 Monaten erfolgen. Bei Patienten ohne initiale mpMRT soll eine mpMRT mit gezielter und systematischer Biopsie innerhalb von 6 Monaten erfolgen. (modifiziert 2024)	Erste Re-Biopsie (s. Abbildung 5): Bei Patienten mit initialer MRT soll eine erneute MRT der Prostata mit gezielter und systematischer Biopsie nach 12-18 Monaten erfolgen. Bei Patienten ohne initiale MRT der Prostata soll diese innerhalb von 6 Monaten erfolgen. Im Fall einer Target-Läsion PI-RADS ≥ 3 soll eine gezielte Biopsie erfolgen. Liegt keine Target-Läsion vor, soll keine konfirmatorische Biopsie durchgeführt werden (s. Abbildung 5).	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.9	6.9	modifiziert 2025
Die mpMRT soll geltenden Qualitätsstandards entsprechen. (modifiziert 2024)	Die MRT der Prostata soll geltenden Qualitätsstandards entsprechen.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.11	6.11	modifiziert 2025
Bei signifikantem PSA-Anstieg (Verdopplungszeit <3 Jahre) sollte eine erneute mpMRT mit gezielter und systematischer Re-Biopsie erfolgen. Eine alleinige Progression des PSA-Wertes und/oder einer mpMRT Läsion sollte nicht zum Abbruch der Aktiven Überwachung führen.	Bei signifikantem PSA-Anstieg (Verdopplungszeit <3 Jahre) sollte eine erneute MRT mit gezielter und systematischer Re-Biopsie erfolgen. Eine alleinige Progression des PSA-Wertes und/oder einer MRT-Läsion sollte nicht zum Abbruch der Aktiven Überwachung führen. Die Aktive Überwachung soll beendet werden, bei:	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
Die Aktive Überwachung soll beendet werden, bei: -Upgrading zu ISUP Gruppe 2 mit ungünstigem Risikoprofil* -Upgrading zu $\geq$ ISUP Gruppe 3 -Lokal fortgeschrittenem Tumorstadium ($\geq$cT3 und/oder cN+) *cribriformes oder intraduktales Wachstum, Anteil Gleason-Muster 4 über 10 %. (modifiziert 2024)	-Upgrading zu ISUP-Gruppe 2 mit ungünstigem Risikoprofil* -Upgrading zu $\geq$ ISUP-Gruppe 3 -Lokal fortgeschrittenem Tumorstadium ($\geq$cT3 und/oder cN+) *cribriformes oder intraduktales Wachstum, signifikante Zunahme des Anteils Gleason-Muster 4.	
6.32	6.12	modifiziert 2025
Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason $\leq$ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. (geprüft 2018)	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils (nach D'Amico beziehungsweise „very low risk“ und „low risk“ nach NCCN-Klassifikation) sollen keine Lymphadenektomie erhalten.	
6.7	6.13	modifiziert 2025
Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom der ISUP Gruppe 2 und günstigem Risikoprofil können aktiv überwacht werden (Active Surveillance). Das günstige Risikoprofil beinhaltet kein cribriformes und/oder intraduktales Wachstum und einen Anteil Gleason-Muster 4 unter 10%. (modifiziert 2024)	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom der ISUP-Gruppe 2 und günstigem Risikoprofil kann eine Aktive Überwachung angeboten werden. Das günstige Risikoprofil beinhaltet kein cribriformes und/oder intraduktales Wachstum und einen geringen Anteil Gleason-Muster 4.	
	6.15	neu 2025
	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren soll eine radikale Prostatektomie angeboten werden.	
	6.16	neu 2025

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren soll eine radikale Prostatektomie, gegebenenfalls als Teil einer multimodalen Therapie, angeboten werden.	
	6.17	neu 2025
	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils können eine ausgedehnte Lymphadenektomie erhalten.	
	6.18	neu 2025
	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit hohem oder sehr hohem Risiko (nach NCCN-Klassifikation) und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollten im Rahmen einer radikalen Prostatektomie eine ausgedehnte Lymphadenektomie erhalten.	
6.19	6.19	modifiziert 2025
Die perkutane Dosis-eskalierende Strahlentherapie soll in IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT) durchgeführt werden. (neu 2018)	Die perkutane Strahlentherapie soll in IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT) durchgeführt werden.	
6.18	6.21	modifiziert 2025
Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen. (modifiziert 2018)	Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils soll eine perkutane Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	
6.72	6.22	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils sollten zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine begleitend-adjuvante hormonablativ Therapie von 4 bis 6 Monaten erhalten. Diese kann vor der Strahlentherapie beginnen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Hormontherapie sollten zusätzliche Faktoren (insbesondere Gleason Score, Komorbidität) beachtet und mit dem Patienten diskutiert werden. (modifiziert 2018)	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils sollten zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) eine begleitende hormonablativ Therapie von 4 bis 6 Monaten erhalten. Diese kann vor der Strahlentherapie beginnen.	modifiziert 2025 Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.72	6.23	modifiziert 2025
Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils sollten zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine begleitend-adjuvante hormonablativ Therapie von 4 bis 6 Monaten erhalten. Diese kann vor der Strahlentherapie beginnen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Hormontherapie sollten zusätzliche Faktoren (insbesondere Gleason Score, Komorbidität) beachtet und mit dem Patienten diskutiert werden. (modifiziert 2018)	Bei der Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Hormontherapie sollten zusätzliche Faktoren (insbesondere Gleason-Score, Komorbidität) beachtet und mit dem Patienten diskutiert werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	6.24	neu 2025
	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils soll eine Standardfraktionierung (74 Gy bis 80 Gy) oder eine moderate Hypofraktionierung (z. B. 3 Gy/60 Gy; 2,5 Gy bis 70 Gy) angeboten werden.	
	6.25	neu 2025

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	Zusätzlich sollte eine Androgendeprivationstherapie von 4-6 Monaten Dauer eingesetzt werden.	
	6.26	neu 2025
	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils können mit einer extremen Hypofraktionierung (6,1 Gy bis 42,7 Gy oder 7,25 / 8 Gy bis 40 Gy) analog der HYPO-RT-Studie oder der PACE-B-Studie bestrahlt werden.	
	6.27	neu 2025
	Vor einer Entscheidung für eine extreme Hypofraktionierung sollen Patienten über das Risiko einer erhöhten urogenitalen Toxizität der hypofraktionierten Bestrahlung gegenüber der Standardfraktionierung aufgeklärt werden.	
	6.28	neu 2025
	Zusätzlich sollte eine Androgendeprivationstherapie von 4-6 Monaten Dauer eingesetzt werden.	
6.24	6.29	modifiziert 2025
Es besteht kein Hinweis auf einen Patienten-relevanten Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur hochkonformalen Photonentherapie (IMRT) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. (modifiziert 2018)	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils besteht kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur Photonentherapie (IMRT + IGRT).	
6.18	6.30	modifiziert 2025
Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen. (modifiziert 2018)	hohen Risikoprofils soll eine perkutane Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	
6.73	6.31	modifiziert 2025
a. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante hormonablativ Therapie erhalten. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen. (modifiziert 2018)	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) eine adjuvante hormonablativ Therapie erhalten.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.73	6.32	modifiziert 2025
Die hormonablativ Therapie soll mindestens 24 Monate, besser 36 Monate dauern. (modifiziert 2018)	Die hormonablativ Therapie soll 24 bis 36 Monate dauern. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.73	6.33	modifiziert 2025
c. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll die Entscheidung über die Dauer der hormonablativ Therapie individuell insbesondere in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden. (modifiziert 2018)	Die Entscheidung über die Dauer der hormonablativ Therapie soll individuell in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	6.34	neu 2025
	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils soll eine Standardfraktionierung (74 Gy bis 80 Gy) oder eine moderate Hypofraktionierung (z. B. 3,0 Gy /	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	60,0 Gy; 2,5 Gy / 70,0 Gy) angeboten werden.	
	6.35	neu 2025
	Zusätzlich soll eine Androgendeprivationstherapie von 24 bis 36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	
	6.36	neu 2025
	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils können mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit integrierter Dosiserhöhung der dominanten intraprostatischen Läsion in der mpMRT (analog FLAME-Studie) bestrahlt werden.	
	6.37	neu 2025
	Zusätzlich soll eine Androgendeprivationstherapie von 24 bis 36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	
	6.38	neu 2025
	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils besteht kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur Photonentherapie (IMRT + IGRT).	
	6.39	neu 2025
	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des günstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN) soll eine	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	LDR-Brachytherapie angeboten werden.	
	6.40	neu 2025
	Die LDR-Brachytherapie soll bei lokal begrenztem Prostatakarzinom des günstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN) als Monotherapie (ohne perkutane Strahlentherapie) durchgeführt werden.	
6.27	6.41	modifiziert 2025
Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom der intermediären bzw. hohen Risikogruppe kann eine primäre kombinierte perkutane Bestrahlung plus LDR/HDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer Kurzzeit- bzw. Langzeit-Androgendeprivationstherapie (ADT) durchgeführt werden. (modifiziert 2021)	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des ungünstigen intermediären Risikoprofils (nach NCCN) sollte ein LDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.27	6.42	modifiziert 2025
Patienten sollen über die mit dieser Therapieform verbundene signifikante Erhöhung der Spättoxizität ($\geq$ Grad 3) aufgeklärt werden.(modifiziert 2021)	Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche signifikante Erhöhung der Spättoxizität ($\geq$ Grad 3) aufgeklärt werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.27	6.43	modifiziert 2025
Eine Androgendeprivationstherapie (ADT) soll bei Einsatz der Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden. (modifiziert 2021)	Eine Androgendeprivationstherapie soll bei Einsatz der Brachytherapie analog zu den Empfehlungen der perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit 4-6 Monaten Dauer eingesetzt werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
6.27	6.44	modifiziert 2025
Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom der intermediären bzw. hohen Risikogruppe kann eine primäre kombinierte perkutane Bestrahlung plus LDR/HDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer Kurzzeit- bzw. Langzeit-Androgendeprivationstherapie (ADT) durchgeführt werden. (modifiziert 2021)	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils sollte eine HDR Brachytherapie, kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT), angeboten werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.27	6.45	modifiziert 2025
Patienten sollen über die mit dieser Therapieform verbundene signifikante Erhöhung der Spättoxizität (≥ Grad 3) aufgeklärt werden.(modifiziert 2021)	Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche signifikante Erhöhung der Spättoxizität (≥Grad 3) aufgeklärt werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.27	6.46	modifiziert 2025
Eine Androgendeprivationstherapie (ADT) soll bei Einsatz der Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden. (modifiziert 2021)	Eine Androgendeprivationstherapie (4-6-Monate) soll bei Einsatz der HDR-Brachytherapie analog zu den Empfehlungen der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.29	6.47	modifiziert 2025
Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt. (geprüft 2021)	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte eine HDR Brachytherapie, kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT), angeboten werden.	
	6.48	neu 2025

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche Erhöhung der Spättoxizität ($\geq$ Grad 3) aufgeklärt werden.	
6.27	6.49	modifiziert 2025
c. Eine Androgendeprivationstherapie (ADT) soll bei Einsatz der Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden. (modifiziert 2021)	Eine Androgendeprivationstherapie sollte bei Einsatz der HDR-Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit 24-36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	
6.27	6.50	modifiziert 2025 Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom der intermediären bzw. hohen Risikogruppe kann eine primäre kombinierte perkutane Bestrahlung plus LDR/HDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer Kurzzeit- bzw. Langzeit-Androgendeprivationstherapie (ADT) durchgeführt werden. (modifiziert 2021)	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils kann ein LDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	
6.27	6.51	modifiziert 2025 Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
Patienten sollen über die mit dieser Therapieform verbundene signifikante Erhöhung der Spättoxizität ($\geq$ Grad 3) aufgeklärt werden. (modifiziert 2021)	Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche Erhöhung der Spättoxizität ($\geq$ Grad 3) aufgeklärt werden.	
6.27	6.52	modifiziert 2025 Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
Eine Androgendeprivationstherapie (ADT) soll bei Einsatz der Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden. (modifiziert 2021)	Eine Androgendeprivationstherapie sollte bei Einsatz der LDR-Brachytherapie analog zu den Empfehlungen bei der perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	24-36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	nummern aufgeteilt
6.26	6.53	modifiziert 2025
Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR- Monotherapie erhalten. (geprüft 2021)	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen keine LDR oder HDR-Brachytherapie als Monotherapie erhalten.	
	6.54	neu 2025
	Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren und einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom oder einem lokal begrenzten Prostatakarzinom des sehr hohen Risikoprofils nach NCCN soll eine radikale Prostatektomie als Teil einer multimodalen Therapie angeboten werden.	
6.51	6.55	modifiziert 2025
Die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie von mindestens 24, besser 36 Monaten ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom. (modifiziert 2018)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom soll eine perkutane Strahlentherapie (IMRT+IGRT) angeboten werden.	
6.51	6.56	modifiziert 2025 Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
Die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie von mindestens 24, besser 36 Monaten ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) eine hormonablative Therapie erhalten.	
6.51	6.57	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
Die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie von mindestens 24, besser 36 Monaten ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.	Die hormonablative Therapie soll mindestens 24 bis 36 Monate dauern. Diese kann bis zu 6 Monate vor der Strahlentherapie beginnen.	modifiziert 2025 Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	6.58	neu 2025
	Die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie soll individuell in Abhängigkeit von Komorbidität und Verträglichkeit getroffen werden.	
	6.59	neu 2025
	Wenn Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom des Stadiums Nx/N0 M0 mit zwei oder mehr Risikofaktoren (PSA>40 ng/ml/T3/4 oder ISUP 4-5) eine Bestrahlung der Prostata und des pelvinen Lymphabflusses (IMRT + IGRT) erhalten, soll zusätzlich eine hormonablative Therapie mit GnRH-Analogon (3 Jahre) und Abirateron/Prednison (2 Jahre) angeboten werden.	
	6.60	neu 2025
	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (cN0 M0 – PSMA-PET/CT) (Risikofaktoren analog POP-RT-Studie) kann zusätzlich zu einer Prostatabestrahlung (IMRT + IGRT) eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflussgebiete kombiniert mit einer Androgendeprivationstherapie (24 Monate) angeboten werden.	
6.57	6.62	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert. Für eine zusätzliche hormonablativ Therapie gelten die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie. (geprüft 2021)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3a kann eine HDR-Brachytherapie kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	modifiziert 2025 Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
6.57	6.63	modifiziert 2025
Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert. Für eine zusätzliche hormonablativ Therapie gelten die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie. (geprüft 2021)	Eine Androgendeprivationstherapie sollte bei Einsatz der HDR-Brachytherapie analog zu den Empfehlungen der perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit 24 bis 36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	6.64	neu 2025
	Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche signifikante Erhöhung der Spättoxizität ($\geq$ Grad 3) aufgeklärt werden.	
	6.65	neu 2025
	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3a kann ein LDR-Brachytherapie-Boost in Verbindung mit einer Strahlentherapie (IMRT + IGRT) angeboten werden.	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	6.66	neu 2025
	Patienten sollen über die mit dieser Therapieform mögliche signifikante Erhöhung der Spättoxizität ($\geq$ Grad 3) aufgeklärt werden.	
	6.67	neu 2025
	Eine Androgendeprivationstherapie sollte bei Einsatz der LDR-Brachytherapie analog zu den Empfehlungen der perkutanen Strahlentherapie (IMRT + IGRT) mit 24 bis 36 Monaten Dauer eingesetzt werden.	
	6.70	neu 2025
	Wenn Patienten mit lymphknotenpositivem hormonsensitivem Prostatakarzinom (N1 M0) eine Bestrahlung der Prostata und des pelvinen Lymphabflusses (IMRT + IGRT) erhalten, soll zusätzlich eine hormonablativ Therapie mit GnRH-Analogon (3-Jahre) und Abirateron/Prednison (2 Jahre) angeboten werden.	
6.68	6.71	modifiziert 2025
Vor radikaler Prostatektomie soll keine neoadjuvante hormonablativ Therapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium durchgeführt werden. (geprüft 2018)	Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikoprofile sollte vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante antihormonelle Therapie erfolgen.	
6.61	6.72	modifiziert 2025
Als adjuvante perkutane Strahlentherapie wird die Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des	Als adjuvante perkutane Strahlentherapie (IMRT + IGRT) wird die Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet. (Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 7.2. Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 7.1.) (geprüft 2021)	definierten PSA-Nullbereichs bezeichnet. (Zur Behandlung bei postoperativ persistierendem PSA-Wert siehe Kapitel 7.2) (Zur Definition der PSA-Progression siehe Kapitel 7.1)	
6.62	6.73	modifiziert 2025
Die Indikation zur Adjuvanten Strahlentherapie beschränkt sich auf folgende Risikogruppen: a. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pN0) mit hohem Risiko und den nachfolgenden Faktoren sollte eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: pT3/pT4+R1 (positiver Schnittrand) + Gleason Score 8-10 (ISUP 4-5). b. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pN0) mit erhöhtem Risiko und den nachfolgenden Faktoren kann eine adjuvante Strahlentherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: pT3/pT4+R0 (negativer Schnittrand) + Gleason Score 8-10 (ISUP 4-5). (modifiziert (2021))	Die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie (IMRT+IGRT) beschränkt sich auf folgende Risikogruppen: Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (pN0) mit hohem Risiko und den nachfolgenden Faktoren sollte eine adjuvante Strahlentherapie (IMRT+IGRT) unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden: pT3/pT4 (unabhängig vom R-Status) + Gleason-Score 8-10 (ISUP 4-5).	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	6.76	neu 2025
	Patienten mit histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante Hormontherapie oder eine adjuvante Hormontherapie plus adjuvante Strahlentherapie (IMRT + IGRT von Prostataloge und Lymphabflussgebiet) angeboten werden.	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	6.90	neu 2025
	Watchful Waiting ist eine Strategie zur Vermeidung einer Therapie bei nicht symptomatischen Patienten mit Prostatakarzinom und mutmaßlich limitierter Lebenserwartung (z. B. aufgrund hohen Lebensalters und/oder größerer Komorbidität).	
	6.91	neu 2025
	Während einer Watchful Waiting-Strategie sollen keine anlassfreien krebsspezifischen Kontrolluntersuchungen wie z. B. Prostata-spezifische Antigen-Wert-Bestimmungen oder eine Bildgebung durchgeführt werden.	
	6.92	neu 2025
	Watchful Waiting sollte gewählt werden, wenn die Lebenserwartung des Betroffenen bei unter 10 Jahren liegt. Zur Abschätzung der Lebenserwartung sollte das Lebensalter, die Komorbidität, die Gebrechlichkeit und der mentale Status herangezogen werden.	
	6.93	neu 2025
	Kommt es während des Watchful Waiting zu einer symptomatischen Progression, soll eine palliative Therapie erfolgen.	
5.29	7.6	modifiziert 2025
a. Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik (nach primär kurativer Therapie, s. Empfehlung 7.2 und 7.3) kann primär eine PET Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden zur	Für Patienten mit biochemischem Rezidiv (nach RP ab PSA $\geq$ 0,2 ng/ml oder nach RT Nadir +2 ng/ml) nach primär kurativer Therapie, (s. Empfehlung 7.2 und 7.3) soll primär eine PSMA-PET Hybrid-Bildgebung	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt. b. Ein negatives PSMA-PET soll eine frühe Salvage-Therapie nicht verzögern. (geprüft 2018)	zur Beurteilung der Tumorausbreitung erfolgen, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt.	
	7.11	neu 2025
	Patienten mit high-risk biochemischem Rezidiv nach EMBARK sollte Enzalutamid als Monotherapie oder in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) angeboten werden.	
	7.12	neu 2025
	Vor Therapieeinleitung sollen die Patienten über Vor- und Nachteile einer Mono- bzw. Kombinationstherapie aufgeklärt werden.	
	7.13	neu 2025
	Zuvor soll mit Patienten, die noch keine Strahlentherapie erhalten haben, eine potentiell kurative Strahlentherapie diskutiert werden (siehe Kapitel 7.2.2).	
7.26	7.30	modifiziert 2025
a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden.	a. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A)	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden. c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom und hohem Tumorzvolumen („high volume disease“), die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (modifiziert 2024)	b. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) sollte zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid angeboten werden. (Empfehlungsgrad: B) <![if !supportLineBreakNewLine]><![endif]> c. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu diagnostiziertem (de novo), metastasiertem (M1), hormonsensitivem, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A) d. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel-Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden. (Empfehlungsgrad: A) <![if !supportLineBreakNewLine]><![endif]> e. Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom und hohem Tumorzvolumen („high volume disease“), die für eine Docetaxel-Chemotherapie geeignet sind, kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	angeboten werden. (Empfehlungsgrad: 0) <![if !supportLineBreakNewLine]> <![endif]>	
7.27	7.31	modifiziert 2025
a. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Apalutamid, soll die Apalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 240 mg/Tag gegeben werden. b. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Enzalutamid, soll die Enzalutamidgabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 160 mg/Tag gegeben werden. c. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Abirateron, soll die Abiraterongabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 1000 mg/Tag in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5 mg/Tag) gegeben werden. d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Darolutamid, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Darolutamid-Gabe in einer Dosierung von 2 x 600 mg/Tag innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll innerhalb von 6 Wochen nach erster	a. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Apalutamid, soll die Apalutamid-Gabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 240 mg/Tag gegeben werden. b. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Enzalutamid, soll die Enzalutamid-Gabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 160 mg/Tag gegeben werden. c. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Darolutamid, soll die Darolutamid-Gabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 600 mg zweimal täglich gegeben werden. <![if !supportLineBreakNewLine]> <![endif]> d. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Androgendeprivation und Abirateron, soll die Abirateron-Gabe innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Die Therapie soll in einer Dosierung von 1000 mg/Tag in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5 mg/Tag) gegeben werden. <![if	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
Darolutamid-Gabe beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden. e. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Abirateron, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Abirateron-Gabe in einer Dosierung von 1000 mg/Tag (plus Prednison/Prednisolon) innerhalb von 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll ab 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden. (modifiziert 2024)	!supportLineBreakNewLine> <![endif]> e. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Darolutamid, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Darolutamid-Gabe in einer Dosierung von 2 x 600 mg/Tag innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll innerhalb von 6 Wochen nach erster Darolutamid-Gabe beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden. f. Bei Entscheidung für eine kombinierte Behandlung aus Abirateron, Docetaxel-Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Abirateron-Gabe in einer Dosierung von 1000 mg/Tag (plus Prednison/Prednisolon) innerhalb von 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen. Die Chemotherapie soll ab 6 Wochen nach Einleitung der Androgendeprivation beginnen; Docetaxel soll über 6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht werden.	
	7.51	neu 2025
	Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach Therapie mit Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid), die keine Chemotherapie bekommen können, kann Lutetium (177Lu)	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	Vipivotidtraxetan angeboten werden.	
7.56	7.61	modifiziert 2025
a. Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom sollten zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata erhalten. (neu 2021)	Patienten mit einem neu diagnostizierten, oligometastasierten Prostatakarzinom („low volume“ nach CHAARTED-Kriterien mit konventionellem Staging) kann zusätzlich zur systemischen Therapie (Androgendeprivation - ADT/ARPI- simultan, Docetaxel sequentiell) eine perkutane Strahlentherapie der Prostata angeboten werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	7.62	neu 2025
	Patienten mit einem neu diagnostiziertem, hormonnaiven metastasierten Prostatakarzinom (mit konventionellem Staging) und hohem lokalem Progressionsrisiko kann zusätzlich zur systemischen Therapie eine perkutane Strahlentherapie der Prostata angeboten werden.	
7.56	7.63	modifiziert 2025
b. Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 72 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten. (neu 2021)	Die externe Strahlentherapie (EBRT) sollte hypofraktioniert verabreicht werden, die Strahlendosis sollte eine Äquivalenzdosis von 74 Gy in 2 Gy-Standardfraktionierung nicht überschreiten.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	7.75	neu 2025
	Bei Patienten mit einem metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom sollte vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt des PSA-Nadirs eine konventionelle Bildgebung mittels	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	Computertomographie (Abdomen/Thorax/Becken) und Knochenszintigraphie erfolgen.	
	7.76	neu 2025
	Bei stabilem Krankheitsverlauf sollte alle 6-12 Monate eine erneute Bildgebung erfolgen. Unabhängig davon sollte eine Bildgebung erfolgen Bei Verdacht auf klinischen Progress Bei PSA-Progress (Kriterien siehe Hintergrundtext)	
	7.77	
	Bei Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom sollte alle 3-6 Monate eine konventionelle Bildgebung mittels Computertomographie (Abdomen/Thorax/Becken) und Knochenszintigraphie erfolgen. Unabhängig davon sollte eine Bildgebung erfolgen Bei Verdacht auf klinischen Progress Bei PSA-Progress (Kriterien siehe Hintergrundtext)	neu 2025
	7.78	
	Alternativ zur konventionellen Bildgebung kann eine PSMA-PET/CT durchgeführt werden.	
	7.79	neu 2025
	Die Patienten sollen auf die Notwendigkeit körperlicher Aktivität während der onkologischen Therapie hingewiesen werden, da diese sich	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	positiv auf die körperliche Fitness, die Verträglichkeit der Therapie und die Ausführung täglicher Aktivitäten (activities of daily living -ADL) auswirkt.	
	7.80	neu 2025
	Patienten mit Prostatakrebs sollte eine ausgewogene Ernährung mit einem hohen Anteil pflanzlicher Lebensmittel empfohlen werden. Darüber hinaus gibt es keine ausreichende Evidenz für spezifische Empfehlungen zur Ernährung beim Prostatakarzinom – weder für die Prävention noch zur Beeinflussung des Erkrankungsverlaufes.	
	7.81	neu 2025
	Es gibt keine ausreichende Evidenz zum Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln beim Prostatakarzinom – weder für die Prävention noch zur Beeinflussung des Erkrankungsverlaufes.	
	7.82	neu 2025
	Es gibt keine ausreichende Evidenz zum Einsatz komplementärer medizinischer Methoden für die Prävention oder die Beeinflussung des Erkrankungsverlaufes.	
7.66	7.83	modifiziert 2025
Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden: -erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 8 und im Kapitel 9;	Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden: -erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 8 -Inkontinenz: siehe Empfehlungen im Kapitel 8	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
-Inkontinenz: siehe Empfehlungen Kapitel 8 und im Kapitel 9; -Urethrastrikturen: konservative oder operative Behandlung möglich. (geprüft 2018)	-Anastomosenstriktur (siehe Hintergrundtext): konservative oder operative Behandlung möglich -Lymphozelen: siehe Empfehlung 7.83 bis Empfehlung 7.85	
7.67	7.84	modifiziert 2025
a. Nach Lymphadenektomie soll eine Ultraschalluntersuchung - ggf. plus Doppleflowmessung - zur Diagnostik von Lymphozelen erfolgen. (geprüft 2018)	Nach Lymphadenektomie sollte eine Ultraschalluntersuchung - ggf. mit Dopplerflowmessung - postoperativ zur Diagnostik von Lymphozelen erfolgen.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
7.67	7.85	modifiziert 2025
b. Lymphozelen nach Lymphadenektomie sollen behandelt werden, wenn sie symptomatisch oder gefäßkomprimierend sind. (geprüft 2018)	Lymphozelen nach Lymphadenektomie sollen behandelt werden, wenn sie symptomatisch und/oder gefäßkomprimierend sind.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	7.86	neu 2025
	Asymptomatische und nicht gefäßkomprimierende Lymphozelen sollen ohne Intervention weiter kontrolliert werden.	
	7.87	neu 2025
	Zur Behandlung der chronischen Strahlenproktitis kann aus der Studienlage keine Standardtherapie abgeleitet werden.	
7.70	7.88	modifiziert 2025
Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger Nebenwirkungen der	Patienten sollen über die typischen und häufigen unerwünschten Wirkungen der hormon-ablativen	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
hormonablativen Therapie aufgeklärt werden. (geprüft 2018)	Therapie sowie deren Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden.	
	7.89	neu 2025
	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger unerwünschter Wirkungen der kombinierten Behandlung mit einer Androgendeprivationstherapie und einem Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitor bzw. Abirateron aufgeklärt werden.	
	7.90	neu 2025
	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger unerwünschter Wirkungen der Behandlung mit Docetaxel aufgeklärt werden.	
	7.91	neu 2025
	Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger unerwünschter Wirkungen der Behandlung mit Cabazitaxel aufgeklärt werden.	
	7.92	neu 2025
	Bei systemischer Therapie mit Taxanen sollen regelmäßige Blutbildkontrollen vor und nach der Behandlung erfolgen.	
	7.93	neu 2025
	Bei systemischer Therapie mit Cabazitaxel kann G-CSF prophylaktisch gegeben werden, um das Risiko einer symptomatischen Neutropenie zu verringern.	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	7.94	neu 2025
	Eine Untersuchung des neurologischen Status soll vor Einleitung einer potentiell neurotoxischen Tumorthherapie zur Erhebung des Ausgangsbefundes und Identifizierung von Risikopatienten erfolgen.	
	7.95	neu 2025
	Patienten sollen über die typischen und häufigen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit einem Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor sowie deren Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden.	
	7.96	neu 2025
	Patienten sollen über die typischen und häufigen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit einem PSMA-Radioliganden sowie deren Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden.	
	7.97	neu 2025
	Patienten sollten vor Beginn einer PSMA-Ligandentherapie eine medikamentöse Antiemese mit 5-HT ₃ -Antagonisten mit oder ohne Dexamethason erhalten.	
	7.98	neu 2025
	Die Behandlung von Mundtrockenheit (Xerostomie) soll symptomorientiert mit topischen Maßnahmen erfolgen. Eine systemische Therapie kann erforderlich sein.	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	7.99	neu 2025
	Die Behandlung hämatotoxischer unerwünschter Wirkungen soll symptomorientiert erfolgen.	
	7.100	neu 2025
	Im Zentrum der uro-onkologischen Versorgung in der nicht-kurativen Therapiesituation steht die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von typischen belastenden Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom als Teil der interdisziplinären Versorgung zu der auch die palliativmedizinische Versorgung gehören kann.	
7.72	7.101	modifiziert 2025
Das Ziel von Palliativversorgung ist die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von belastenden Symptomen, psychosoziale Begleitung und Unterstützung bei spirituellen Fragen. Häufige Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom sind Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression und organbezogene Symptome (z. B. Lähmungserscheinungen und Harnverhalt). (geprüft 2018)	Ziel der Behandlung in der nicht-kurativen Therapiesituation ist es, eine effektive Behandlung häufiger Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom zur Verbesserung der Lebensqualität durchzuführen.	
7.73	7.103	modifiziert 2025
Die Möglichkeiten von Palliativversorgung sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend und frühzeitig besprochen werden. Hierzu gehören: a. Informationen über alle verfügbaren Betreuungsangebote	Die Möglichkeiten der palliativmedizinischen Versorgung sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend besprochen werden und es sollten im Sinne einer „Early integration of palliative care“ frühzeitig im Krankheitsverlauf	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
(Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, ambulante Hospizdienste, stationäre Hospize, spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV), Palliativdienste im Krankenhaus, Palliativstationen). b. Informationen über alle Behandlungsmethoden. c. Erstellung eines umfassenden Behandlungsplans unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen des Patienten. (geprüft 2018)	Unterstützungsoptionen angeboten werden.	
	7.104	neu 2025
	Der Zeitpunkt der Ergänzung der Regelversorgung durch eine Palliativversorgung hängt in erster Linie vom Bedürfnis des Patienten und dem individuellen Krankheitsverlauf ab.	
7.74	7.105	modifiziert 2025
a. Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär und multiprofessionell erfolgen.	Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär und multiprofessionell erfolgen.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
7.74	7.106	modifiziert 2025
b. Dem Patienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungsteam zur Verfügung stehen (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal). (geprüft 2018)	Dem Patienten sollte Zugang zu einem interdisziplinären Behandlungsteam angeboten werden (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal).	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
7.75	7.107	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
a. Die medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen soll auf der Basis des Stufenschemas der WHO erfolgen.(geprüft 2018)	Die medikamentöse Tumorschmerztherapie soll nach den Empfehlungen der europäischen EAPC/Caraceni-Leitlinie sowie im Einzelnen nach den Empfehlungen der jeweils gültigen S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ erfolgen.	modifiziert 2025 Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
7.75	7.108	modifiziert 2025
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. (geprüft 2018)	Im Rahmen der Schmerztherapie sollen nichtmedikamentöse physikalische (u. a. Lagerung, Lymphdrainage, aktivierende Pflege) und psychosoziale (psychologischer, ggf. seelsorgerischer Beistand) Maßnahmen erwogen werden.	Hinweis: Empfehlung wurde in separate Empfehlungsnummern aufgeteilt
	7.109	neu 2025
	Tumorspezifische Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumorthérapien) haben ebenfalls einen Stellenwert in der Tumorschmerztherapie.	
	7.110	neu 2025
	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und Fatigue soll differentialdiagnostisch überprüft werden, ob die Symptomatik durch eine behandelbare Ursache (z.B. Anämie, Depression oder Medikamentennebenwirkungen) verursacht wird.	
	7.111	neu 2025
	Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und Fatigue sollte	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	eine patientenzentrierte angemessene Bewegungs- und Trainingstherapie empfohlen werden.	
	7.112	neu 2025
	Zur besseren Erfassung, Objektivierung und Vergleichbarkeit körperlicher und psychischer Beschwerden sollten standardisierte Fragebögen eingesetzt werden.	
	7.113	neu 2025
	Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann es durch die Krankheit und/oder Therapiebedingt zu Gewichtsverlust und Ernährungsstörungen kommen. Ein multidisziplinärer Ansatz, einschließlich medizinischer, ernährungs-physiologischer und psychosozialer Interventionen kann notwendig werden, um durch frühzeitige Diagnose und Intervention Lebensqualität und Therapieerfolg zu verbessern.	
	7.114	neu 2025
	Ein Gesprächsangebot über Fragen der Sexualität sollte im Rahmen der Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom erfolgen.	
	7.115	neu 2025
	Bei Patienten mit einem nicht-heilbaren Prostatakarzinom sollte die Erfassung und Behandlung einer Depression Teil der Betreuung sein.	
	7.116	neu 2025

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	Angst ist bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom weit verbreitet und erfordert eine frühzeitige Erkennung und gezielte Interventionen. Ein multidisziplinärer Ansatz aus medizinischer, psychologischer und sozialer Betreuung kann helfen, die Angst zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern.	
	7.117	neu 2025
	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung ist die Erfassung zu Vorstellungen und Wünschen im Hinblick auf die Therapieziele und eine Therapiebegrenzung wesentlicher Teil der Behandlung.	
	7.118	neu 2025
	Alle erforderlichen Maßnahmen sollen sich an den individuellen Therapie- und Lebenszielen des Patienten orientieren.	
	7.119	neu 2025
	Eine Therapiebegrenzung bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom zielt darauf ab, unnötige Belastungen zu vermeiden und den Fokus auf die Lebensqualität des Patienten zu legen. Sie erfordert einen multidisziplinären Ansatz, der medizinische, ethische und psychosoziale Aspekte berücksichtigt.	
	7.120	neu 2025
	Sind zusätzliche Unterstützungsangebote oder eine Ergänzung der Regelversorgung	

Version 7.0	Version 8.0	Änderung
	durch eine Palliativversorgung geboten, soll der Patient umfassend über Betreuungsangebote informiert werden.	

14 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	14
Tabelle 2: Arbeitsgruppen	17
Tabelle 3: Abkürzungen.....	19
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN	28
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung	29
Tabelle 6: Konsensstärke	29
Tabelle 7: Vor- und Nachteile eines PSA-basierten Prostatakarzinom-Screenings	48
Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für den Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms in MRT, PSMA-PET und in der Kombination aus MRT und PSMA-PET	72
Tabelle 9: Risikogruppen nach D'Amico (D'Amico AV et al. 1998).....	81
Tabelle 10: Risikogruppeneinteilung (nach NCCN 1.2025; eigene Übersetzung).....	81
Tabelle 11: EAU-Risikoeinteilung für das lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom (nach EAU Guideline, LIMITED UPDATE APRIL 2024).....	82
Tabelle 12: Kriterien der Cambridge Prognostic Group (nach EAU 2024, eigene Übersetzung).....	83
Tabelle 13: Häufigkeit der Risikoklassen und Anzahl notwendiger Bildgebungen nach Klassifikationssystem (PSMA-PET/CT; n = 2.630 Männer) (nach Luining 2024; eigene Übersetzung)	87
Tabelle 14: Diagnostische Präzision bei der Detektion von Metastasen (primärer Endpunkt).....	90
Tabelle 15: Gewicht der zum Charlson-Score beitragenden Begleiterkrankungen (Charlson et al. 1987). Der Charlson-Score wird durch Addition der Punkte eines Patienten berechnet.	113
Tabelle 16: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) (American Society of Anesthesiologists 2013).....	114
Tabelle 17: Allgemeine Unterschiede zwischen LDR- und HDR-Brachytherapie.....	155
Tabelle 18: Onkologische Endpunkte der großen Kohortenstudien (n>300) zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.....	202
Tabelle 19: Korrelation PSA-Werte und 68Ga-PMSEA PET Positivität (nach EAU 2024, eigene Übersetzung)	209
Tabelle 20: Risikoeinteilung eines biochemischen Rezidivs (nach EAU 2024, eigene Übersetzung) ...	211
Tabelle 21: Auszug aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien der Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) sowie Abirateron	230
Tabelle 22: Ergebnisse der RCT TITAN zur Kombinationstherapie mit Apalutamid.....	236

Tabelle 23: Ergebnisse der RCT ARCHES zur Kombinationstherapie mit Enzalutamid.....	239
Tabelle 24: Ergebnisse der RCT ARANOTE zur Kombinationstherapie mit Darolutamid	240
Tabelle 25: Ergebnisse der RCT zur Kombinationstherapie mit Abirateron:	242
Tabelle 26: Ergebnisse der RCT ARASENS zur Dreifachtherapie aus ADT, Docetaxel und Darolutamid.....	246
Tabelle 27: Ergebnisse der RCT PEACE-1 zur Dreifachtherapie aus ADT, Docetaxel und Abirateron ..	250
Tabelle 28: Ergebnisse der RCT PSMAfore zu Lutetium (177Lu) Vipivotidtetraacetat.....	272
Tabelle 29: Kriterien für die Diagnose eines AVPC (früher anaplastisches Prostatakarzinom) nach A. Aparicio et al. 2013	280
Tabelle 30: Klinische Studien zum neuroendokrinen Prostatakarzinom (NEPC) und zu aggressiven Varianten eines Prostatakarzinoms (AVPC).....	284
Tabelle 31: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe	308
Tabelle 32: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormon-ablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung.....	312
Tabelle 33: Standarddosierungen und mögliche Dosisreduktionen bei Auftreten unerwünschter Wirkungen	316
Tabelle 34: Empfohlene Dosisänderungen im Falle von Nebenwirkungen bei mit Cabazitaxel behandelten Patienten.....	320
Tabelle 35: 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten (5-HT3-RA).....	321
Tabelle 36: NK1-Rezeptor-Antagonisten	321
Tabelle 37: Standarddosierungen und mögliche Dosisreduktionen zum Management von Nebenwirkungen bei Therapie mit PARP-Inhibitoren.....	324
Tabelle 38: Qualitätsindikatoren	367
Tabelle 39: Änderungen der Empfehlungen von Version 7.0 zu 8.0	376

15 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Theoretische Ergebnisse des effektiven und ineffektiven Screenings	42
Abbildung 2: Algorithmus zur Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms mit Verweis auf ausgewählte Empfehlungen	53
Abbildung 3: Gesamtüberleben und Metastasen-freies Überleben nach Risikoklassifikation (nach Ravi 2024)	89
Abbildung 4: Lokalisation des Prostatakarzinoms und der Metastasen nach PROMISE Version 2 (nach Seifert 2023).....	91
Abbildung 5: Beispiele für PSMA-PET PROMISE Nomogramme zur Vorhersage des Gesamtüberlebens (nach Karpinski et al. 2024)	92
Abbildung 6: Flussdiagramm Aktive Überwachung	128
Abbildung 7: Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom des intermediären Risikoprofils inkl. ausgewählter Informationen zur Ausführung entsprechend der Empfehlungen dieses Kapitels nach Empfehlungsgrad	131
Abbildung 8: Flussdiagramm zur Darstellung der gemäß 7.30 und 7.31 empfohlenen Therapieoptionen zur systemischen Therapie des mHSPC.	235

16 Literaturverzeichnis

1. Robert K, Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in D. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019; URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html
2. Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J.W., Comber, H., et.al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, 2013. 49(6): p. 1374-1403.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>
3. Haas, G.P., Delongchamps, N., Brawley, O.W., Wang, C.Y., de la, Roza G., The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol, 2008. 15(1): p. 3866-3871.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396>
4. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), Krebs in Deutschland für 2013/2014RKI, 2017.
5. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), Krebs in Deutschland für 2013/2014RKI, 2017.
6. Bott, S.R., Birtle, A.J., Taylor, C.J., Kirby, R.S., Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. Postgrad. Med J, 2003. 79(936): p. 575-580.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612600>
7. Eurostat, Todesursachen - standardisierte Sterbeziffer je 100 000 Einwohner, 2018., http://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/-/hlth_cd_asdr2
8. Albertsen, P.C., Hanley, J.A., Fine, J., 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA, 2005. 293(17): p. 2095-2101.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870412>
9. Zeegers M, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer. 2003;97: 1894-1903. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673715>
10. Johns L, Houlston R. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU Int. 2003;91: 789-794. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780833>
11. Taylor M, Mainous A, Wells B. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. Fam Med. 2005;37: 506-512. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15988645>
12. Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), Krebs in Deutschland für 2013/2014RKI, 2017.
13. Ries L, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller B, Feuer E, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004 National Cancer Institute Section 23: Prostate Cancer. 2007; URL: http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_23_prostate.pdf
14. Haas, G.P., Delongchamps, N., Brawley, O.W., Wang, C.Y., de la, Roza G., The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol, 2008. 15(1): p. 3866-3871.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396>
15. Zeegers, M.P., Jellema, A., Ostrer, H., Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer, 2003. 97(8): p. 1894-1903.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673715>

16. Johns, L.E., Houlston, R.S., A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003. 91(9): p. 789-794.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780833>
17. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, et al. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl. Cancer Inst.* 1983;70: 687-692. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6572757>
18. Hebert J, Hurley T, Olendzki B, Teas J, Ma Y, Hampl J. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl. Cancer Inst.* 1998;90: 1637-1647. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811313>
19. Morton R. Racial differences in adenocarcinoma of the prostate in North American men. *Urology*. 1994;44: 637-645. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526522>
20. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, et al. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci.* 2004;95: 65-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14720329>
21. 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: 340-345. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15006906>
22. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem. Biophys.* 2004;430: 127-134. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325920>
23. Nelson W. Prostate cancer prevention. *Curr. Opin. Urol.* 2007;17: 157-167. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414513>
24. Dennis L, Dawson D. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology.* 2002;13: 72-79. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805589>
25. Dennis L, Lynch C, Torner J. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology.* 2002;60: 78-83. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100928>
26. Dennis L, Dawson D, Resnick M. 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: 193-203. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496981>
27. Strickler H, Wylie-Rosett J, Rohan T, Hoover D, Smoller S, Burk R, et al. The relation of type 2 diabetes and cancer. *Diabetes Technol. Ther.* 2001;3: 263-274. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11478333>
28. Kasper J, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15: 2056-2062. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119028>
29. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2004;47: 1071-1078. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164171>
30. MacInnis R, English D. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control.* 2006;17: 989-1003. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16933050>
31. Giovannucci E, Rimm E, Stampfer M, Colditz G, Willett W. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6: 557-563. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9264267>
32. Calof O, Singh A, Lee M, Kenny A, Urban R, Tenover J, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized,

- placebo-controlled trials. J Gerontol. A Biol Sci Med Sci. 2005;60: 1451-1457. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
33. Gerstenbluth R, Maniam P, Corty E, Seftel A. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. J Androl. 2002;23: 922-926. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399540>
34. Hajjar R, Kaiser F, Morley J. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. J Clin Endocrinol. Metab. 1997;82: 3793-3796. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9360543>
35. Marks L, Mazer N, Mostaghel E, Hess D, Dorey F, Epstein J, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;296: 2351-2361. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105798>
36. Rhoden E, 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: 2348-2351. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634413>
37. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto A, Snyder P, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol. Metab. 2004;89: 2085-2098. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126525>
38. Boyle P, Koechlin A, Bota M, d'Onofrio A, Zaridze D, Perrin P, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis. BJU Int. 2016; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779889>
39. Kang D, Li H. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94: e410. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621688>
40. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic. Dis. 2014;17: 132-143. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445948>
41. Boyle P, Koechlin A, Bota M, d'Onofrio A, Zaridze D, Perrin P, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis. BJU Int. 2016; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779889>
42. Kang D, Li H, The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2015. 94(3): p. e410.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621688>
43. Cui, Y., Zong, H., Yan, H., Zhang, Y., The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic. Dis, 2014. 17(2): p. 132-143.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445948>
44. Calof, O.M., Singh, A.B., Lee, M.L., Kenny, A.M., Urban, R.J., Tenover, J.L., et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol. A Biol Sci Med Sci, 2005. 60(11): p. 1451-1457.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16339333>
45. Loblaw, D.A., Virgo, K.S., Nam, R., Somerfield, M.R., Ben-Josef, E., Mendelson, D.S., et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol, 2007. 25(12): p. 1596-1605.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404365>

46. Thompson I, Goodman P, Tangen C, Lucia M, Miller G, Ford L, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;349: 215-224. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>
47. Thompson I, Lucia M, Redman M, Darke A, La Rosa F, Parnes H, et al. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*. 2007;178: 107-109. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499284>
48. Wilt T, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer B. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD007091. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425978>
49. Kramer B, Hagerty K, Justman S, Somerfield M, Albertsen P, Blot W, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009;27: 1502-1516. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>
50. Kushi L, Byers T, Doyle C, Bandera E, McCullough M, McTiernan A, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*. 2006;56: 254-281. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005596>
51. Lippman S, Klein E, Goodman P, Lucia M, Thompson I, Ford L, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301: 39-51. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370>
52. Thompson, I.M., Goodman, P.J., Tangen, C.M., Lucia, M.S., Miller, G.J., Ford, L.G., et.al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(3): p. 215-224.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>
53. Thompson, I.M., Lucia, M.S., Redman, M.W., Darke, A., La Rosa, F.G., Parnes, H.L., et.al. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*, 2007. 178(1): p. 107-109.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499284>
54. Lucia M, Epstein J, Goodman P, Darke A, Reuter V, Civantos F, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99: 1375-1383. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848673>
55. Wilt, T.J., MacDonald, R., Hagerty, K., Schellhammer, P., Kramer, B.S., Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. p. CD007091.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425978>
56. Kramer, B.S., Hagerty, K.L., Justman, S., Somerfield, M.R., Albertsen, P.C., Blot, W.J., et.al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2009. 27(9): p. 1502-1516., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137>
57. Teillac P, Abrahamsson P. The prostate cancer prevention trial and its implications for clinical practice: a European consensus. *Eur Urol Suppl*. 2006;5: 640-646
58. Andriole G. Headline Results of the REDUCE Trial: The Effect of Dutasteride on Prostate Cancer Risk Reduction 107th Annual Meeting, American Urological Association (AUA). 2009
59. Feng X, Zahed H, Onwuka J, Callister M, Johansson M, Etzioni R, et al. Cancer Stage Compared With Mortality as End Points in Randomized Clinical Trials of Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2024;331(22): 1910-1917. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38583868/>

60. Dubben H. Trials of prostate-cancer screening are not worthwhile. *Lancet Oncol.* 2009;10(3): 294-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19261258/>
61. de Vos I, Meertens A, Hogenhout R, Remmers S, Roobol M. A Detailed Evaluation of the Effect of Prostate-specific Antigen-based Screening on Morbidity and Mortality of Prostate Cancer: 21-year Follow-up Results of the Rotterdam Section of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2023;84(4): 426-434. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37029074/>
62. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2015;68(3): 354-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556937/>
63. Vickers A, O'Brien F, Montorsi F, Galvin D, Bratt O, Carlsson S, et al. Current policies on early detection of prostate cancer create overdiagnosis and inequity with minimal benefit. *BMJ.* 2023;381: e071082. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37197772/>
64. Vynckier P, Annemans L, Raes S, Amrouch C, Lindgren P, Májek O, et al. Systematic Review on the Cost Effectiveness of Prostate Cancer Screening in Europe. *Eur Urol.* 2024;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38789306/>
65. Cost effectiveness analysis of prostate cancer screening strategies in Germany: A microsimulation study (in submission). 2024 (vor.)
66. Nordström T, Discacciati A, Bergman M, Clements M, Aly M, Annerstedt M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(9): 1240-1249. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34391509/>
67. Krilaviciute A, Kaaks R, Seibold P, de Vrieze M, Lakes J, Radtke J, et al. Risk-adjusted Screening for Prostate Cancer-Defining the Low-risk Group by Data from the PROBASE Trial. *Eur Urol.* 2024;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38749854/>
68. Krilaviciute A, Becker N, Lakes J, Radtke J, Kuczyk M, Peters I, et al. Digital Rectal Examination Is Not a Useful Screening Test for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(6): 566-573. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37806841/>
69. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, Kardoust Parizi M, Laukhtina E, Klemm J, et al. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2024;7(4): 697-704. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38182488/>
70. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European urology.* 2019;76: 43-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824296/>
71. Jin Y, Jung J, Han W, Hwang E, Nho Y, Lee N, et al. Diagnostic accuracy of prostate-specific antigen below 4 ng/mL as a cutoff for diagnosing prostate cancer in a hospital setting: A systematic review and meta-analysis. *Investig Clin Urol.* 2022;63(3): 251-261. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35534215/>
72. Paschen U, Sturtz S, Fleer D, Lampert U, Skoetz N, Dahm P. Assessment of prostate-specific antigen screening: an evidence-based report by the German Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *BJU Int.* 2022;129(3): 280-289. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961337/>

73. Matti B, Xia W, van der Werf B, Zargar-Shoshtari K. Age-Adjusted Reference Values for Prostate Specific Antigen - A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Genitourin Cancer. 2022;20(2): e114-e125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969631/>
74. Arsov C, Albers P, Herkommer K, Gschwend J, Imkamp F, Peters I, et al. A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men-Results of the first screening round of the PROBASE trial. Int J Cancer. 2022;150(11): 1861-1869. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076933/>
75. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, Axcróna U, Carlsson S, Egevad L, et al. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. N Engl J Med. 2022;387(23): 2126-2137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36477032/>
76. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. N Engl J Med. 2021;385(10): 908-920. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237810/>
77. Fazekas T, Shim S, Basile G, Baboudjian M, Kóí T, Przydacz M, et al. Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Oncol. 2024;10(6): 745-754. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38576242/>
78. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL; URL: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/
79. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Evidenztabelle, Version 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL; URL: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html
80. Ilic D, Djulbegovic M, Jung J, Hwang E, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018;362: k3519. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185521/>
81. Martin R, Turner E, Young G, Metcalfe C, Walsh E, Lane J, et al. Prostate-Specific Antigen Screening and 15-Year Prostate Cancer Mortality: A Secondary Analysis of the CAP Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;331(17): 1460-1470. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38581198/>
82. Hugosson J, Godtman R, Carlsson S, Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P, et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. Scand J Urol. 2018;52(1): 27-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29254399/>
83. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, van den Bergh R, Barentsz J, Roobol M. A European Model for an Organised Risk-stratified Early Detection Programme for Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2021;4(5): 731-739. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34364829/>
84. Merriel S, Pocock L, Gilbert E, Creavin S, Walter F, Spencer A, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. BMC Med. 2022;20(1): 54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35125113/>
85. Eldred-Evans D, Burak P, Connor M, Day E, Evans M, Fiorentino F, et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. JAMA Oncol. 2021;7(3): 395-402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570542/>

86. Nam R, Patel C, Milot L, Hird A, Wallis C, Macinnis P, et al. Prostate MRI versus PSA screening for prostate cancer detection (the MVP Study): a randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2022;12(11): e059482. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36351725/>
87. TRANSFORM-Studie UK. 2024 (vor.); URL: <https://prostatecanceruk.org/research/transform-trial>
88. Arsov C, Becker N, Hadaschik B, Hohenfellner M, Herkommer K, Gschwend J, et al. Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial. *Eur Urol*. 2013;64(6): 873-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707067/>
89. Vickers A, Ulmert D, Sjöberg D, Bennette C, Björk T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2013;346: f2023. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596126
90. Vickers A, Sjöberg D, Ulmert D, Vertosick E, Roobol M, Thompson I, et al. Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Med*. 2014;12: 26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512643/>
91. Draisma G, Boer R, Otto S, van der Cruijsen I, Damhuis R, Schroder F, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95: 868-878. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813170>
92. Walter S, Hu J, Talala K, Tammela T, Taari K, Auvinen A. Estimating the rate of overdiagnosis with prostate cancer screening: evidence from the Finnish component of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Cancer Causes Control*. 2021;32(11): 1299-1313. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313874/>
93. Hogenhout R, Remmers S, van Slooten-Midderigh M, de Vos I, Roobol M. From Screening to Mortality Reduction: An Overview of Empirical Data on the Patient Journey in European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam After 21 Years of Follow-up and a Reflection on Quality of Life. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(4): 713-720. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37690917/>
94. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsson A, Hugosson J, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017;71(1): 46-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084245/>
95. Nielsen SB, S, TK, and Brodersen J. Psychosocial consequences of potential overdiagnosis in prostate cancer a qualitative interview study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2020;38: 439. URL: <https://doi.org/10.1080/02813432.2020.1843826>
96. DeFrank JT, Barclay C, Sheridan S, Brewer NT, Gilliam M, Moon AM, et al. The Psychological Harms of Screening: the Evidence We Have Versus the Evidence We Need. 2015;30: 242. URL: <https://doi.org/10.1007/s11606-014-2996-5>
97. Mian B, Feustel P, Aziz A, Kaufman R, Bernstein A, Fisher H. Clinically Significant Prostate Cancer Detection Following Transrectal and Transperineal Biopsy: Results of the Prostate Biopsy Efficacy and Complications Randomized Clinical Trial. *J Urol*. 2024;212(1): 21-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38700844/>
98. Hu J, Assel M, Allaf M, Vickers A, Ehdaie B, Cohen A, et al. Transperineal vs Transrectal Prostate Biopsy-The PREVENT Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39298143/>
99. Sathianathen N, Omer A, Harriss E, Davies L, Kasivisvanathan V, Punwani S, et al. Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer in the Prostate Imaging Reporting and Data System Era: A

- Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2020;78(3): 402-414. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444265/>
100. Russo J, Giri V. Germline testing and genetic counselling in prostate cancer. Nat Rev Urol. 2022;19(6): 331-343. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35449224/>
 101. Denijs F, van Harten M, Meenderink J, Leenen R, Remmers S, Venderbos L, et al. Risk calculators for the detection of prostate cancer: a systematic review. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2024;27(3): 544-557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38830997/>
 102. Fazekas, T, Shim, SR, Basile, G, Baboudjian, M, Kóí, T, Przydacz, M, et.al. Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis.. JAMA Oncol, 2024. 10 (6)(6): p. 745-754.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38576242/>
 103. ERSPC-Riskcalculator oder arribia „PSA-Screening“. 2024 (z. g.); URL: www.prostatecancer-riskcalculator.com/ oder <https://arriba-hausarzt.de/uploads/files/arriba-Brosch%C3%BCre-PSA.pdf>
 104. Auvinen A, Tammela T, Mirtti T, Lilja H, Tolonen T, Kenttämies A, et al. Prostate Cancer Screening With PSA, Kallikrein Panel, and MRI: The ProScreen Randomized Trial. JAMA. 2024;331(17): 1452-1459. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38581254/>
 105. Kawada T, Shim S, Quhal F, Rajwa P, Pradere B, Yanagisawa T, et al. Diagnostic Accuracy of Liquid Biomarkers for Clinically Significant Prostate Cancer Detection: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis of Multiple Thresholds. Eur Urol Oncol. 2024;7(4): 649-662. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37981495/>
 106. Björnebo, L, Discacciati, A, Falagario, U, Vigneswaran, HT, Jäderling, F, Grönberg, H, et.al. Biomarker vs MRI-Enhanced Strategies for Prostate Cancer Screening: The STHLM3-MRI Randomized Clinical Trial.. JAMA Netw Open, 2024. 7 (4)(4): p. e247131.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38648061/>
 107. Kobayashi M, Kijima T, Yashi M, Kamai T. Prostate-specific antigen kinetics contributes to decision making for biopsy referral: the predictive implication for PSA retest in patients with elevated PSA levels. Prostate Int. 2023;11(1): 27-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36910897/>
 108. Roddam A, Duffy M, Hamdy F, Ward A, Patnick J, Price C, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2005;48(3): 386-99; discussion 398-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15982797/>
 109. BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER: Bundesärztekammer Aktualisierung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK Dtsch Arztebl 2023; 120(21-22): A-994 / B-858. 2023; URL: DOI: [10.3238/arztebl.2023.rili_baek_QS_Labor](https://doi.org/10.3238/arztebl.2023.rili_baek_QS_Labor)
 110. Hugosson J, Godtman R, Wallstrom J, Axcróna U, Bergh A, Egevad L, et al. Results after Four Years of Screening for Prostate Cancer with PSA and MRI. N Engl J Med. 2024;391(12): 1083-1095. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39321360/>
 111. Beebe-Dimmer J, Kapron A, Fraser A, Smith K, Cooney K. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. J Clin Oncol. 2020;38(16): 1807-1813. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208047/>
 112. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot T. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2011;6(10): e27130. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22073129/>

113. Stanford J, Ostrander E. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1): 19-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588848/>
114. Eeles R, Olama A, Benlloch S, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet.* 2013;45(4): 385-91, 391e1-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23535732/>
115. Xu X, Kharazmi E, Tian Y, Mukama T, Sundquist K, Sundquist J, et al. Risk of prostate cancer in relatives of prostate cancer patients in Sweden: A nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2021;18(6): e1003616. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061847/>
116. Hemminki K, Li X, Försti A, Eng C. Are population level familial risks and germline genetics meeting each other?. *Hered Cancer Clin Pract.* 2023;21(1): 3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36882784/>
117. Heidegger I, Tsaor I, Borgmann H, Surcel C, Kretschmer A, Mathieu R, et al. Hereditary prostate cancer - Primetime for genetic testing?. *Cancer Treat Rev.* 2019;81: 101927. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783313/>
118. Page E, Bancroft E, Brook M, Assel M, Hassan Al Battat M, Thomas S, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol.* 2019;76(6): 831-842. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537406/>
119. Bancroft E, Page E, Brook M, Thomas S, Taylor N, Pope J, et al. A prospective prostate cancer screening programme for men with pathogenic variants in mismatch repair genes (IMPACT): initial results from an international prospective study. *Lancet Oncol.* 2021;22(11): 1618-1631. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678156/>
120. Schumacher F, Al Olama A, Berndt S, Benlloch S, Ahmed M, Saunders E, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet.* 2018;50(7): 928-936. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892016/>
121. Conti D, Darst B, Moss L, Saunders E, Sheng X, Chou A, et al. Trans-ancestry genome-wide association meta-analysis of prostate cancer identifies new susceptibility loci and informs genetic risk prediction. *Nat Genet.* 2021;53(1): 65-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33398198/>
122. Wang A, Shen J, Rodriguez A, Saunders E, Chen F, Janivara R, et al. Characterizing prostate cancer risk through multi-ancestry genome-wide discovery of 187 novel risk variants. *Nat Genet.* 2023;55(12): 2065-2074. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37945903/>
123. Tanigawa Y, Qian J, Venkataraman G, Justesen J, Li R, Tibshirani R, et al. Significant sparse polygenic risk scores across 813 traits in UK Biobank. *PLoS Genet.* 2022;18(3): e1010105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35324888/>
124. Seibert T, Garraway I, Plym A, Mahal B, Giri V, Jacobs M, et al. Genetic Risk Prediction for Prostate Cancer: Implications for Early Detection and Prevention. *Eur Urol.* 2023;83(3): 241-248. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36609003/>
125. Amini A, Hunter A, Almashad A, Feng A, Patel N, O'Dea M, et al. Magnetic Resonance Imaging-based Prostate Cancer Screening in Carriers of Pathogenic Germline Mutations: Interim Results from the Initial Screening Round of the Prostate Cancer Genetic Risk Evaluation and Screening Study. *Eur Urol Oncol.* 2024; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38453598/>
126. Kim A, Chung K, Keir C, Patrick D. Patient-reported outcomes associated with cancer screening: a systematic review. *BMC Cancer.* 2022;22(1): 223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35232405/>

127. Krilaviciute A, Albers P, Lakes J, Radtke J, Herkommer K, Gschwend J, et al. Adherence to a risk-adapted screening strategy for prostate cancer: First results of the PROBASE trial. *Int J Cancer*. 2023;152(5): 854-864. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36121664/>
128. Bratt O, Godtman R, Jiborn T, Wallström J, Akre O, Carlsson S, et al. Population-based Organised Prostate Cancer Testing: Results from the First Invitation of 50-year-old Men. *Eur Urol*. 2024;85(3): 207-214. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38042646/>
129. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4: CD012663. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022301/>
130. Kasivisvanathan V, Rannikko A, Borghi M, Panebianco V, Mynderse L, Vaarala M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19): 1767-1777. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552975/>
131. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST). *The Lancet. Oncology*. 2019;20: 100-109. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470502/>
132. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani A, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol*. 2019;75(4): 570-578. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477981/>
133. Haider M, Brown J, Yao X, Chin J, Perlis N, Schieda N, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer: an Updated Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021;33(12): e599-e612. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34400038/>
134. Tu X, Liu Z, Zhang C, Chang T, Xu H, Bao Y, et al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: A Meta-Analysis. *Urol Int*. 2020;104(3-4): 187-198. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825927/>
135. Albertsen P, Moore D, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao G. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10): 1335-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21357791/>
136. Wang L, He W, Shi G, Zhao G, Cen Z, Xu F, et al. Accuracy of novel urinary biomarker tests in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12: 1048876. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36457516/>
137. Josefsson A, Månsson M, Kohestani K, Spyrtou V, Wallström J, Hellström M, et al. Performance of 4Kscore as a Reflex Test to Prostate-specific Antigen in the GÖTEBORG-2 Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol*. 2024;86(3): 223-229. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38772787/>
138. Elwenspoek M, Sheppard A, McInnes M, Merriel S, Rowe E, Bryant R, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy With Systematic Biopsy Alone for the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8): e198427. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390032/>
139. Wang X, Xie Y, Zheng X, Liu B, Chen H, Li J, et al. A prospective multi-center randomized comparative trial evaluating outcomes of transrectal ultrasound (TRUS)-guided 12-core systematic biopsy, mpMRI-targeted 12-core biopsy, and artificial intelligence ultrasound of

- prostate (AIUSP) 6-core targeted biopsy for prostate cancer diagnosis. *World J Urol.* 2023;41(3): 653-662. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35852595/>
140. Lombardo R, Tema G, Nacchia A, Mancini E, Franco S, Zammitti F, et al. Role of Perilesional Sampling of Patients Undergoing Fusion Prostate Biopsies. *Life (Basel).* 2023;13(8): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37629576/>
141. Novara G, Zattoni F, Zecchini G, Aceti A, Pellizzari A, Ferraioli G, et al. Role of targeted biopsy, perilesional biopsy, and random biopsy in prostate cancer diagnosis by mpMRI/transrectal ultrasonography fusion biopsy. *World J Urol.* 2023;41(11): 3239-3247. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37079076/>
142. Duwe G, Boehm K, Haack M, Sparwasser P, Brandt M, Mager R, et al. Single-center, prospective phase 2 trial of high-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with unilateral localized prostate cancer: good functional results but oncologically not as safe as expected. *World J Urol.* 2023;41(5): 1293-1299. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36920492/>
143. Noujeim J, Belahsen Y, Lefebvre Y, Lemort M, Deforche M, Sirtaine N, et al. Optimizing multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy and detection of clinically significant prostate cancer: the role of perilesional sampling. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023;26(3): 575-580. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36509930/>
144. Avolio P, Lughezzani G, Fasulo V, Maffei D, Sanchez-Salas R, Paciotti M, et al. Assessing the Role of High-resolution Microultrasound Among Naïve Patients with Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and a Persistently High Suspicion of Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci.* 2023;47: 73-79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36601049/>
145. Klotz L, Chin J, Black P, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naïve Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4): 534-542. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538782/>
146. You C, Li X, Du Y, Peng L, Wang H, Zhang X, et al. The Microultrasound-Guided Prostate Biopsy in Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol.* 2022;36(3): 394-402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34569293/>
147. Sountoulides P, Pyrgidis N, Polyzos S, Mykoniatis I, Asouhidou E, Papatsoris A, et al. Micro-Ultrasound-Guided vs Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2021;205(5): 1254-1262. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577367/>
148. Xie Y, Tokas T, Grabski B, Loch T. Internal Fusion: exact correlation of transrectal ultrasound images of the prostate by detailed landmarks over time for targeted biopsies or follow-up. *World J Urol.* 2018;36(5): 693-698. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282497/>
149. Tokas T, Grabski B, Paul U, Bäurle L, Loch T. A 12-year follow-up of ANNA/C-TRUS image-targeted biopsies in patients suspicious for prostate cancer. *World J Urol.* 2018;36(5): 699-704. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275507/>
150. Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, Strasser H, Bartsch G, Moser P, et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. *Prostate.* 2007;67: 1537-1542. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705242>
151. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal M, Soviany C, Nir R, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU. Int.* 2008;101: 293-298. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922870>

152. Eggert T, Khaled W, Wenske S, Ermert H, Noldus J. Stellenwert der Elastographie in der klinischen Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms Vergleich von Detektionsraten der B-Modus-Sonographie und der elastographieunterstützten systematischen 10fach-Biopsie. *Urologe A*. 2008;47: 1212-1217. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18704361>
153. König K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz A, Ermert H, Senge T. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol*. 2005;174: 115-117. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947593>
154. Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, et al. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39: 394-398. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359330>
155. Nelson E, Sotoroff C, Gomella L, Halpern E. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. *Urology*. 2007;70: 1136-1140. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158034>
156. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, Chun F, Budäus L, Schlomm T, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;54: 1354-1362. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374470>
157. Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, et al. The impact of real-time tissue elasticity imaging (elastography) on the detection of prostate cancer: clinicopathological analysis. *Int J Clin Oncol*. 2007;12: 250-255. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701002>
158. Panebianco V, Barchetti G, Simone G, Del Monte M, Ciardi A, Grompone M, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next?. *Eur Urol*. 2018;74(1): 48-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566957/>
159. Grivas N, Lardas M, Espinós E, Lam T, Rouviere O, Mottet N, et al. Prostate Cancer Detection Percentages of Repeat Biopsy in Patients with Positive Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (Prostate Imaging Reporting and Data System/Likert 3-5) and Negative Initial Biopsy A Mini Systematic Review. *Eur Urol*. 2022;82(5): 452-457. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35985901/>
160. Venderink W, Jenniskens S, Michiel Sedelaar J, Tamada T, Fütterer J. Yield of Repeat Targeted Direct in-Bore Magnetic Resonance-Guided Prostate Biopsy (MRGB) of the Same Lesions in Men Having a Prior Negative Targeted MRGB. *Korean J Radiol*. 2018;19(4): 733-741. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29962879/>
161. Lee K, Koo K, Cho K, Lee S, Han W, Choi Y, et al. Indications for a second prostate biopsy in patients suspected with prostate cancer after an initial negative prostate biopsy. *Prostate Int*. 2017;5(1): 24-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28352620/>
162. Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, Terry S, Allory Y, Vacherot F, et al. Risk of repeat biopsy and prostate cancer detection after an initial extended negative biopsy: longitudinal follow-up from a prospective trial. *BJU Int*. 2013;111(6): 988-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23452046/>
163. Quentin M, Boschheidgen M, Radtke J, Spohn F, Ullrich T, Drewes L, et al. MRI in-bore biopsy following MRI/US fusion-guided biopsy in patients with persistent suspicion of clinically significant prostate cancer. *Eur J Radiol*. 2024;175: 111436. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38522396/>
164. Perrin A, Venderink W, Patak MA, Möckel C, Fehr J, Jichlinski P, et al. The utility of in-bore multiparametric magnetic resonance-guided biopsy in men with negative multiparametric

- magnetic resonance-ultrasound software-based fusion targeted biopsy. Urologic oncology. 2020; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341358/>
165. Beetz N, Dräger F, Hamm C, Shnayien S, Rudolph M, Froböse K, et al. MRI-targeted biopsy cores from prostate index lesions: assessment and prediction of the number needed. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023;26(3): 543-551. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36209237/>
166. Ploussard G, Barret E, Fiard G, Lenfant L, Malavaud B, Giannarini G, et al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis: Final Results of the Randomized PERFECT trial (CCAFU-PR1). Eur Urol Oncol. 2024;7(5): 1080-1087. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38403523/>
167. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann L, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol. 2006;175: 1605-1612. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>
168. Bootsma A, Laguna Pes M, Geerlings S, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. Eur Urol. 2008;54: 1270-1286. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423974>
169. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, Yuan Y, Omar M, MacLennan S, et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2020;204(2): 224-230. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105195/>
170. Jacewicz M, Günzel K, Rud E, Sandbæk G, Magheli A, Busch J, et al. Antibiotic prophylaxis versus no antibiotic prophylaxis in transperineal prostate biopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2022;22(10): 1465-1471. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35839791/>
171. Basourakos S, Alshak M, Lewicki P, Cheng E, Tzeng M, DeRosa A, et al. Role of Prophylactic Antibiotics in Transperineal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Open Sci. 2022;37: 53-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243391/>
172. Richman J, Carter H, Hanna M, Murphy J, Rowlingson A, Andrews R, et al. Efficacy of periprostatic local anesthetic for prostate biopsy analgesia: a meta-analysis. Urology. 2006;67: 1224-1228. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765183>
173. Tiong H, Liew L, 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: 127-136. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211441>
174. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. Eur Urol. 2002;41(5): 508-14; discussion 514. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074792/>
175. Bass E, Donaldson I, Freeman A, Jameson C, Punwani S, Moore C, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017;20(3): 311-317. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485391/>
176. Immerzeel J, Israël B, Bomers J, Schoots I, van Basten J, Kurth K, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know Part 4: Transperineal Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion Guided Biopsy Using Local Anesthesia. Eur Urol. 2022;81(1): 110-117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34799197/>

177. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1): 31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760274/>
178. Haider M, Yao X, Loblaw A, Finelli A. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28: 550-567. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256655>
179. Tu, X, Liu, Z, Zhang, C, Chang, T, Xu, H, Bao, Y, et.al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: A Meta-Analysis.. *Urol Int*, 2020. 104 (3-4)(3-4): p. 187-198.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825927/>
180. Tu, X, Liu, Z, Zhang, C, Chang, T, Xu, H, Bao, Y, et.al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naïve Men: A Meta-Analysis.. *Urol Int*, 2020. 104 (3-4)(3-4): p. 187-198.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825927/>
181. Fazekas, T, Shim, SR, Basile, G, Baboudjian, M, Kóí, T, Przydacz, M, et.al. Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis.. *JAMA Oncol*, 2024. 10 (6)(6): p. 745-754.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38576242/>
182. Roobol M, Verbeek J, van der Kwast T, Kümmerlin I, Kweldam C, van Leenders G. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *Eur Urol*. 2017;72(1): 45-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28162815/>
183. Mannaerts C, Gayet M, Verbeek J, Engelbrecht M, Savci-Heijink C, Jager G, et al. Prostate Cancer Risk Assessment in Biopsy-naïve Patients: The Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator in Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound (TRUS) Fusion Biopsy and Systematic TRUS Biopsy. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(2): 109-117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100233/>
184. Hagens M, Stelwagen P, Veerman H, Rynja S, Smeenge M, van der Noort V, et al. External validation of the Rotterdam prostate cancer risk calculator within a high-risk Dutch clinical cohort. *World J Urol*. 2023;41(1): 13-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36245015/>
185. Bandala-Jacques A, Castellanos Esquivel K, Pérez-Hurtado F, Hernández-Silva C, Reynoso-Noverón N. Prostate Cancer Risk Calculators for Healthy Populations: Systematic Review. *JMIR Cancer*. 2021;7(3): e30430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34477564/>
186. SWOP – The Prostate Cancer Research Foundation, Reeuwijk. Rotterdam prostate cancer risk calculator (RPCRC) / ERSPC-Kohorte. 2024; URL: www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators
187. PCPTRC 20 Risikokalkulator / Prostate Cancer Prevention Trial Kohorte. UT Health San Antonio. 2018; URL: <https://riskcalc.org/PCPTRC/>
188. Remmers S, Nieboer D, Rijstenberg L, Hansum T, van Leenders G, Roobol M. Updating the Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator with Invasive Cribriform and/or Intraductal Carcinoma for Men with a Prior Negative Biopsy. *Eur Urol Open Sci*. 2022;36: 19-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34977692/>
189. Palsdottir T, Grönberg H, Hilmisson A, Eklund M, Nordström T, Vigneswaran H. External Validation of the Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator and Comparison with Stockholm3 for Prostate Cancer Diagnosis in a Swedish Population-based Screening Cohort. *Eur Urol Focus*. 2023;9(3): 455-462. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36522257/>
190. Davik P, Remmers S, Elschot M, Roobol M, Bathen T, Bertilsson H. Performance of magnetic resonance imaging-based prostate cancer risk calculators and decision strategies in two large

- European medical centres. *BJU Int.* 2024;133(3): 278-288. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37607322/>
191. Remmers S, Kasivisvanathan V, Verbeek J, Moore C, Roobol M. Reducing Biopsies and Magnetic Resonance Imaging Scans During the Diagnostic Pathway of Prostate Cancer: Applying the Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator to the PRECISION Trial Data. *Eur Urol Open Sci.* 2022;36: 1-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35098168/>
 192. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 2011;305(1): 50-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205966/>
 193. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int.* 2016;117(4): 576-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26332304/>
 194. Becerra M, Bhat A, Mouzannar A, Atluri V, Punnen S. Serum and urinary biomarkers for detection and active surveillance of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2019;29(6): 593-597. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436568/>
 195. Campistol M, Morote J, Regis L, Celma A, Planas J, Trilla E. Proclarix, A New Biomarker for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Mol Diagn Ther.* 2022;26(3): 273-281. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35471698/>
 196. Wang, L, He, W, Shi, G, Zhao, G, Cen, Z, Xu, F, et.al. Accuracy of novel urinary biomarker tests in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis.. *Front Oncol*, 2022. 12 (): p. 1048876.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36457516/>
 197. Möller A, Olsson H, Grönberg H, Eklund M, Aly M, Nordström T. The Stockholm3 blood-test predicts clinically-significant cancer on biopsy: independent validation in a multi-center community cohort. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1): 137-142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171228/>
 198. Morote J, Campistol M, Regis L, Celma A, de Torres I, Semidey M, et al. Who with suspected prostate cancer can benefit from Proclarix after multiparametric magnetic resonance imaging?. *Int J Biol Markers.* 2022;37(2): 218-223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35200058/>
 199. Vigneswaran H, Eklund M, Discacciati A, Nordström T, Hubbard R, Perlis N, et al. Stockholm3 in a Multiethnic Cohort for Prostate Cancer Detection (SEPTA): A Prospective Multicentered Trial. *J Clin Oncol.* 2024;: JCO2400152. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39038251/>
 200. Josefsson, A, Månsson, M, Kohestani, K, Spyratou, V, Wallström, J, Hellström, M, et.al. Performance of 4Kscore as a Reflex Test to Prostate-specific Antigen in the GÖTEBORG-2 Prostate Cancer Screening Trial.. *Eur Urol*, 2024. 86 (3)(3): p. 223-229.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38772787/>
 201. Triquell M, Campistol M, Celma A, Regis L, Cuadras M, Planas J, et al. Magnetic Resonance Imaging-Based Predictive Models for Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(19): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36230670/>
 202. Exterkate L, Wegelin O, Barentsz J, van der Leest M, Kummer J, Vreuls W, et al. Incidence of significant prostate cancer after negative MRI and systematic biopsy in the FUTURE trial. *BJU Int.* 2023;131(3): 313-320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35993590/>
 203. Hansen N, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O'Sullivan R, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int.* 2018;122(1): 40-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024425/>

204. Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*. 2020;80(16): 1444-1449. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970856/>
205. Schoots I, Padhani A. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*. 2021;127(2): 175-178. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33089586/>
206. Pagniez M, Kasivisvanathan V, Puech P, Drumez E, Villers A, Olivier J. Predictive Factors of Missed Clinically Significant Prostate Cancers in Men with Negative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020;204(1): 24-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967522/>
207. Wang S, Kozarek J, Russell R, Drescher M, Khan A, Kundra V, et al. Diagnostic Performance of Prostate-specific Antigen Density for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer in the Era of Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(2): 189-203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37640584/>
208. Stabile A, Giganti F, Kasivisvanathan V, Giannarini G, Moore C, Padhani A, et al. Factors Influencing Variability in the Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(2): 145-167. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192942/>
209. de Rooij M, Israël B, Tummers M, Ahmed H, Barrett T, Giganti F, et al. ESUR/ESUI consensus statements on multi-parametric MRI for the detection of clinically significant prostate cancer: quality requirements for image acquisition, interpretation and radiologists' training. *Eur Radiol*. 2020;30(10): 5404-5416. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424596/>
210. Giganti F, Allen C, Emberton M, Moore C, Kasivisvanathan V. Prostate Imaging Quality (PI-QUAL): A New Quality Control Scoring System for Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate from the PRECISION trial. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(5): 615-619. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646850/>
211. Franiel T, Asbach P, Beyersdorff D, Blondin D, Kaufmann S, Mueller-Lisse U, et al. mpMRI of the Prostate (MR-Prostatography): Updated Recommendations of the DRG and BDR on Patient Preparation and Scanning Protocol. 2021;Online ahead of print: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33735931/>
212. Franiel T, Quentin M, Mueller-Lisse U, Schimmoeller L, Asbach P, Rodel S, et al. MRT der Prostata: Empfehlungen zur Vorbereitung und Durchführung. *Rofo*. 2017;189: 21-28. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002857>
213. Cuocolo R, Verde F, Ponsiglione A, Romeo V, Petretta M, Imbriaco M, et al. Clinically Significant Prostate Cancer Detection With Biparametric MRI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(3): 608-621. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502226/>
214. Boschheidgen M, Albers P, Schlemmer H, Hellms S, Bonekamp D, Sauter A, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening at the Age of 45 Years: Results from the First Screening Round of the PROBASE Trial. *Eur Urol*. 2024;85(2): 105-111. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37863727/>
215. Lu A, Syed J, Ghabili K, Hsiang W, Nguyen K, Leapman M, et al. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2019;76(1): 14-17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047733/>

216. Sonmez G, Demirtas T, Tombul S, Ozturk F, Demirtas A. What is the ideal number of biopsy cores per lesion in targeted prostate biopsy?. *Prostate Int.* 2020;8(3): 112-115. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33102391/>
217. Rahman, IA, Nusaly, IF, Syahrir, S, Nusaly, H, Kasim, F, Optimizing biopsy strategy for prostate cancer: Bayesian framework of network meta-analysis and hierarchical summary receiver operating characteristic model for diagnostic accuracy.. *Indian J Urol*, 2021. 37 (1)(1): p. 20-31.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850352/>
218. Xie, J, Jin, C, Liu, M, Sun, K, Jin, Z, Ding, Z, et.al. MRI/Transrectal Ultrasound Fusion-Guided Targeted Biopsy and Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsy for Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.. *Front Oncol*, 2022. 12 (): p. 880336.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35677152/>
219. Hu, X, Yang, ZQ, Shao, YX, Dou, WC, Xiong, SC, Yang, WX, et.al. MRI-targeted biopsy versus standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.. *Abdom Radiol (NY)*, 2020. 45 (10)(10): p. 3283-3292.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897680/>
220. Lan H, Zhou Y, Lin G, Zhao H, Wu G. Magnetic Resonance Imaging Guided Prostate Biopsy in Patients with $\geq$ One Negative Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Cancer Invest.* 2022;40(9): 789-798. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36062985/>
221. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer J, Vreuls W, de Bruin P, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol.* 2019;75(4): 582-590. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522912/>
222. Exterkate L, Wegelin O, Barentsz J, van der Leest M, Kummer J, Vreuls W, et al. Is There Still a Need for Repeated Systematic Biopsies in Patients with Previous Negative Biopsies in the Era of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies of the Prostate?. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(2): 216-223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239236/>
223. Oerther B, Engel H, Bamberg F, Sigle A, Gratzke C, Benndorf M. Cancer detection rates of the PI-RADSv21 assessment categories: systematic review and meta-analysis on lesion level and patient level. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(2): 256-263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34230616/>
224. Alberts A, Roobol M, Verbeek J, Schoots I, Chiu P, Osses D, et al. Prediction of High-grade Prostate Cancer Following Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *European urology.* 2019;75: 310-318. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30082150/>
225. Hamm C, Asbach P, Pöhlmann A, Schoots I, Kasivisvanathan V, Henkel T, et al. Oncological Safety of MRI-Informed Biopsy Decision-Making in Men With Suspected Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39666360/>
226. Xie, J, Jin, C, Liu, M, Sun, K, Jin, Z, Ding, Z, et.al. MRI/Transrectal Ultrasound Fusion-Guided Targeted Biopsy and Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsy for Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.. *Front Oncol*, 2022. 12 (): p. 880336.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35677152/>
227. Lee H, Lee H, Byun S, Lee S, Hong S, Kim S. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol.* 2009;10: 244-251. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412512>

228. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52: 24-28. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373822>
229. Pavlovich C, Hyndman M, Eure G, Ghai S, Caumartin Y, Herget E, et al. A multi-institutional randomized controlled trial comparing first-generation transrectal high-resolution micro-ultrasound with conventional frequency transrectal ultrasound for prostate biopsy. *BJU Compass*. 2021;2(2): 126-133. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35474889/>
230. Dariane, C, Ploussard, G, Barret, E, Beauval, JB, Brureau, L, Créhange, G, et.al. Micro-ultrasound-guided biopsies versus systematic biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.. *World J Urol*, 2023. 41 (3)(3): p. 641-651.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35835886/>
231. Wiemer L, Hollenbach M, Heckmann R, Kittner B, Plage H, Reimann M, et al. Evolution of Targeted Prostate Biopsy by Adding Micro-Ultrasound to the Magnetic Resonance Imaging Pathway. *Eur Urol Focus*. 2021;7(6): 1292-1299. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654967/>
232. Klotz L, Lughezzani G, Maffei D, Sánchez A, Pereira J, Staerman F, et al. Comparison of micro-ultrasound and multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A multicenter, prospective analysis. *Can Urol Assoc J*. 2021;15(1): E11-E16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32701437/>
233. Sountoulides, P, Pyrgidis, N, Polyzos, SA, Mykoniatis, I, Asouhidou, E, Papatsoris, A, et.al. Micro-Ultrasound-Guided vs Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.. *J Urol*, 2021. 205 (5)(5): p. 1254-1262.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577367/>
234. You, C, Li, X, Du, Y, Peng, L, Wang, H, Zhang, X, et.al. The Microultrasound-Guided Prostate Biopsy in Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.. *J Endourol*, 2022. 36 (3)(3): p. 394-402.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34569293/>
235. Ukimura O, Marien A, Palmer S, Villers A, Aron M, de Castro Abreu A, et al. Trans-rectal ultrasound visibility of prostate lesions identified by magnetic resonance imaging increases accuracy of image-fusion targeted biopsies. *World J Urol*. 2015;33(11): 1669-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25656687/>
236. Wang, X, Xie, Y, Zheng, X, Liu, B, Chen, H, Li, J, et.al. A prospective multi-center randomized comparative trial evaluating outcomes of transrectal ultrasound (TRUS)-guided 12-core systematic biopsy, mpMRI-targeted 12-core biopsy, and artificial intelligence ultrasound of prostate (AIUSP) 6-core targeted biopsy for prostate cancer diagnosis.. *World J Urol*, 2023. 41 (3)(3): p. 653-662.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35852595/>
237. Lorusso V, Kabre B, Pignot G, Branger N, Pacchetti A, Thomassin-Piana J, et al. External validation of the computerized analysis of TRUS of the prostate with the ANNA/C-TRUS system: a potential role of artificial intelligence for improving prostate cancer detection. *World J Urol*. 2023;41(3): 619-625. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35249120/>
238. Penzkofer T, Padhani A, Turkbey B, Ahmed H. Assessing the clinical performance of artificial intelligence software for prostate cancer detection on MRI. *Eur Radiol*. 2022;32(4): 2221-2223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35195746/>
239. Lee M, Kim Y, Moon M, Kim K, Park J, Sung C, et al. Transitional zone prostate cancer: Performance of texture-based machine learning and image-based deep learning. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(39): e35039. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37773806/>

240. Hamm C, Baumgärtner G, Biessmann F, Beetz N, Hartenstein A, Savic L, et al. Interactive Explainable Deep Learning Model Informs Prostate Cancer Diagnosis at MRI. *Radiology*. 2023;307(4): e222276. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37039688/>
241. Saha A, Bosma J, Twilt J, van Ginneken B, Bjartell A, Padhani A, et al. Artificial intelligence and radiologists in prostate cancer detection on MRI (PI-CAI): an international, paired, non-inferiority, confirmatory study. *Lancet Oncol*. 2024;25(7): 879-887. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38876123/>
242. Schelb P, Kohl S, Radtke J, Wiesenfarth M, Kickingereder P, Bickelhaupt S, et al. Classification of Cancer at Prostate MRI: Deep Learning versus Clinical PI-RADS Assessment. *Radiology*. 2019;293(3): 607-617. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31592731/>
243. Hosseinzadeh M, Saha A, Brand P, Slootweg I, de Rooij M, Huisman H. Deep learning-assisted prostate cancer detection on bi-parametric MRI: minimum training data size requirements and effect of prior knowledge. *Eur Radiol*. 2022;32(4): 2224-2234. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34786615/>
244. Labus S, Altmann M, Huisman H, Tong A, Penzkofer T, Choi M, et al. A concurrent, deep learning-based computer-aided detection system for prostate multiparametric MRI: a performance study involving experienced and less-experienced radiologists. *Eur Radiol*. 2023;33(1): 64-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35900376/>
245. Dratsch T, Chen X, Rezazade Mehrizi M, Kloeckner R, Mähringer-Kunz A, Püsken M, et al. Automation Bias in Mammography: The Impact of Artificial Intelligence BI-RADS Suggestions on Reader Performance. *Radiology*. 2023;307(4): e222176. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37129490/>
246. Kaneko M, Lenon M, Storino Ramacciotti L, Medina L, Sayegh A, La Riva A, et al. Multiparametric ultrasound of prostate: role in prostate cancer diagnosis. *Ther Adv Urol*. 2022;14: 17562872221145625. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36601020/>
247. Zhang, M, Meng, Q, Feng, L, Wang, D, Qu, C, Tian, H, et.al. Contrast-enhanced ultrasound targeted versus conventional ultrasound guided systematic prostate biopsy for the accurate diagnosis of prostate cancer: A meta-analysis.. *Medicine (Baltimore)*, 2022. 101 (51)(51): p. e32404.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36595877/>
248. Cochlin D, Ganatra R, Griffiths D. Elastography in the detection of prostatic cancer. *Clin Radiol*. 2002;57: 1014-1020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12409113>
249. Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, Ukimura O, Mizutani Y, Kawauchi A, et al. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34: 1025-1032. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18255215>
250. Ren X, Nur Salihin Yusoff M, Hartini Mohd Taib N, Zhang L, Wang K. *Eur J Radiol*. 2024;170: 111274. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38147764/>
251. Zhao Y, Simpson B, Morka N, Freeman A, Kirkham A, Kelly D, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging with Prostate-Specific Membrane Antigen Positron-Emission Tomography Imaging in Primary Prostate Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(14): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35884558/>
252. Wang, YF, Lo, CY, Chen, LY, Chang, CW, Huang, YT, Huang, YY, et.al. Comparing the Detection Performance Between Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Patients With Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.. *Clin Nucl Med*, 2023. 48 (7)(7): p. e321-e331.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37145456/>

253. Mookerji N, Pfanner T, Hui A, Huang G, Albers P, Mittal R, et al. Fluorine-18 Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 PET/CT vs Multiparametric MRI for Locoregional Staging of Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2024;10(8): 1097-1103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38949926/>
254. Ma J, Yang Q, Ye X, Xu W, Chang Y, Chen R, et al. Head-to-head comparison of prostate-specific membrane antigen PET and multiparametric MRI in the diagnosis of pretreatment patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2024;34(6): 4017-4037. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37981590/>
255. Kornienko K, Reuter M, Maxeiner A, Günzel K, Kittner B, Reimann M, et al. Follow-up of men with a PI-RADS 4/5 lesion after negative MRI/Ultrasound fusion biopsy. *Sci Rep.* 2022;12(1): 13603. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35948575/>
256. Vickers A, Cronin A, Bjork T, Manjer J, Nilsson P, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ.* 2010;341: c4521. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843935>
257. Borboroglu P, Sur R, Roberts J, Amling C. 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: 866-870. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490235>
258. Iczkowski K, Bassler T, Schwob V, Bassler I, Kunnel B, Orozco R, et al. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology.* 1998;51: 749-757. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610588>
259. Davidson D, Bostwick D, Qian J, Wollan P, Oesterling J, Rudders R, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol.* 1995;154: 1295-1299. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544835>
260. Epstein J, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol.* 2006;175: 820-834. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>
261. Netto G, Epstein J. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30: 1184-1188. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931964>
262. Wiener S, Haddock P, Cusano J, Staff I, McLaughlin T, Wagner J. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. *Urology.* 2017;110: 161-165. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28888752/>
263. Mian, BM, Feustel, PJ, Aziz, A, Kaufman, RP, Bernstein, A, Fisher, HAG, Clinically Significant Prostate Cancer Detection Following Transrectal and Transperineal Biopsy: Results of the Prostate Biopsy Efficacy and Complications Randomized Clinical Trial.. *J Urol*, 2024. 212 (1)(1): p. 21-31.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38700844/>
264. Ploussard, G, Barret, E, Fiard, G, Lenfant, L, Malavaud, B, Giannarini, G, et.al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis: Final Results of the Randomized PERFECT trial (CCAFU-PR1).. *Eur Urol Oncol*, 2024. (); URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38403523/>
265. Mian, BM, Feustel, PJ, Aziz, A, Kaufman, RP, Bernstein, A, Fisher, HAG, Clinically Significant Prostate Cancer Detection Following Transrectal and Transperineal Biopsy: Results of the Prostate Biopsy Efficacy and Complications Randomized Clinical Trial.. *J Urol*, 2024. 212 (1)(1): p. 21-31.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38700844/>

266. Ploussard, G, Barret, E, Fiard, G, Lenfant, L, Malavaud, B, Giannarini, G, et.al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis: Final Results of the Randomized PERFECT trial (CCAFU-PR1).. Eur Urol Oncol, 2024. (); URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38403523/>
267. Örtengren J, Kohestani K, Elvstam O, Janson H, Åberg D, Kjölhede H, et al. Risk Factors for Infection After Transrectal Prostate Biopsy: A Population-based Register Study. Eur Urol Open Sci. 2024;67: 1-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39104794/>
268. Somoto T, Utsumi T, Ishitsuka N, Noro T, Suzuki Y, Iijima S, et al. Clinical Predictors of Fluoroquinolone-Resistant Escherichia coli in Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy: Insights for Tailored Prophylaxis. Int J Urol. 2025;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40275644/>
269. Bouzouita A, Rehaïem A, Saadi A, Zaghib S, Chakroun M, Ayed H, et al. Antimicrobial prophylaxis protocol based on rectal swab culture before prostate biopsy to prevent infectious complications: a prospective randomized comparative study. Int Urol Nephrol. 2024;56(8): 2495-2502. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38448785/>
270. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar M, MacLennan S, et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2021;205(3): 653-663. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026903/>
271. Mian, BM, Feustel, PJ, Aziz, A, Kaufman, RP, Bernstein, A, Fisher, HAG, Clinically Significant Prostate Cancer Detection Following Transrectal and Transperineal Biopsy: Results of the Prostate Biopsy Efficacy and Complications Randomized Clinical Trial.. J Urol, 2024. 212 (1)(1): p. 21-31.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38700844/>
272. Ploussard, G, Barret, E, Fiard, G, Lenfant, L, Malavaud, B, Giannarini, G, et.al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis: Final Results of the Randomized PERFECT trial (CCAFU-PR1).. Eur Urol Oncol, 2024. (); URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38403523/>
273. Mian, BM, Feustel, PJ, Aziz, A, Kaufman, RP, Bernstein, A, Fisher, HAG, Clinically Significant Prostate Cancer Detection Following Transrectal and Transperineal Biopsy: Results of the Prostate Biopsy Efficacy and Complications Randomized Clinical Trial.. J Urol, 2024. 212 (1)(1): p. 21-31.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38700844/>
274. Taylor A, Murphy A. Preprostate Biopsy Rectal Culture and Postbiopsy Sepsis. Urol Clin North Am. 2015;42(4): 449-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475942/>
275. Cook I, Angel J, Vera P, Demos J, Preston D. Rectal swab testing before prostate biopsy: experience in a VA Medical Center urology practice. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2015;18(4): 365-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26260997/>
276. Singh P, Kumar A, Yadav S, Prakash L, Nayak B, Kumar R, et al. "Targeted" prophylaxis: Impact of rectal swab culture-directed prophylaxis on infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Investig Clin Urol. 2017;58(5): 365-370. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868509/>
277. Summers S, Patel D, Hamilton B, Presson A, Fisher M, Lowrance W, et al. An antimicrobial prophylaxis protocol using rectal swab cultures for transrectal prostate biopsy. World J Urol. 2015;33(12): 2001-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25935330/>
278. Benli E, Yuce A, Cirakoglu A, Yazici I, Kadim N, Nalbant I. Effect of targeted prophylaxis with rectal swab on complications after prostate biopsy: prospective randomized study. Ir J Med Sci. 2022;191(3): 1147-1152. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34304346/>

279. Gatsos S, Kalogeras N, Dimakopoulos G, Samarinas M, Papakonstantinou A, Petinaki E, et al. Infectious complications of transrectal prostate biopsy in patients receiving targeted antibiotic prophylaxis after urethral and rectal swab versus standard prophylaxis: A prospective comparative study. *Prostate Int.* 2024;12(1): 35-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38523904/>
280. Hergan L, Kashefi C, Parsons J. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology.* 2007;69: 520-525. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382157>
281. Pritchard C, Mateo J, Walsh M, Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine.* 2016;375: 443-453. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433846/>
282. Breen K, Symecko H, Spielman K, Gebert R, Shah I, Pundock S, et al. Clinical Impact of a Rapid Genetic Testing Model for Advanced Prostate Cancer Patients. *J Urol.* 2023;209(5): 918-927. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36974724/>
283. Lichtenstein P, Holm N, Verkasalo P, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343(2): 78-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891514/>
284. Carter B, Bova G, Beaty T, Steinberg G, Childs B, Isaacs W, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol.* 1993;150(3): 797-802. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8345587/>
285. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Langversion 12, 2020, AWMF Registernummer: 081/004OL. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>
286. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 44, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2021; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
287. Giri V, Knudsen K, Kelly W, Abida W, Andriole G, Bangma C, et al. Role of Genetic Testing for Inherited Prostate Cancer Risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *J Clin Oncol.* 2018;36(4): 414-424. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236593/>
288. Giri V, Knudsen K, Kelly W, Cheng H, Cooney K, Cookson M, et al. Implementation of Germline Testing for Prostate Cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol.* 2020;38(24): 2798-2811. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32516092/>
289. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer version 4.2024. 2024; URL: www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459
290. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol.* 2019;5(4): 523-528. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730552/>
291. Greenberg S, Hunt T, Ambrose J, Lowrance W, Dechet C, O'Neil B, et al. Clinical Germline Testing Results of Men With Prostate Cancer: Patient-Level Factors and Implications of NCCN Guideline Expansion. *JCO Precis Oncol.* 2021;5: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34250421/>

292. Truong H, Breen K, Nandakumar S, Sjoberg D, Kemel Y, Mehta N, et al. Gene-based Confirmatory Germline Testing Following Tumor-only Sequencing of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2023;83(1): 29-38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36115772/>
293. Stadler Z, Maio A, Chakravarty D, Kemel Y, Sheehan M, Salo-Mullen E, et al. Therapeutic Implications of Germline Testing in Patients With Advanced Cancers. *J Clin Oncol*. 2021;39(24): 2698-2709. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34133209/>
294. Darst B, Dadaev T, Saunders E, Sheng X, Wan P, Pooler L, et al. Germline Sequencing DNA Repair Genes in 5545 Men With Aggressive and Nonaggressive Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(5): 616-625. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853339/>
295. Lee D, Hausler R, Le A, Kelly G, Powers J, Ding J, et al. Association of Inherited Mutations in DNA Repair Genes with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2022;81(6): 559-567. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34711450/>
296. Shore N, Gazi M, Pieczonka C, Heron S, Modh R, Cahn D, et al. Efficacy of National Comprehensive Cancer Network Guidelines in Identifying Pathogenic Germline Variants Among Unselected Patients with Prostate Cancer: The PROCLAIM Trial. *Eur Urol Oncol*. 2023;6(5): 477-483. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37574391/>
297. Choudry M, Durant A, Edmonds V, Warren C, Kunze K, Golafshar M, et al. Germline Pathogenic Variants Identified in Patients With Genitourinary Malignancies Undergoing Universal Testing: A Multisite Single-Institution Prospective Study. *J Urol*. 2024;212(4): 590-599. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38860938/>
298. Mohler J, Armstrong A, Bahnson R, D'Amico A, Davis B, Eastham J, et al. Prostate Cancer, Version 12016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1): 19-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26733552/>
299. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin L. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 2017
300. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick G, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280: 969-974. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>
301. Gnanapragasam V, Bratt O, Muir K, Lee L, Huang H, Stattin P, et al. The Cambridge Prognostic Groups for improved prediction of disease mortality at diagnosis in primary non-metastatic prostate cancer: a validation study. *BMC Med*. 2018;16(1): 31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490658/>
302. Parry M, Cowling T, Sujenthiran A, Nossiter J, Berry B, Cathcart P, et al. Risk stratification for prostate cancer management: value of the Cambridge Prognostic Group classification for assessing treatment allocation. *BMC Med*. 2020;18(1): 114. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32460859/>
303. Karpinski M, Hüsing J, Claassen K, Möller L, Kajüter H, Oesterling F, et al. Combining PSMA-PET and PROMISE to re-define disease stage and risk in patients with prostate cancer: a multicentre retrospective study. *Lancet Oncol*. 2024;25(9): 1188-1201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39089299/>
304. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA). *Lancet*. 2020;395: 1208-1216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/>

305. Thompson I, Thrasher J, Aus G, Burnett A, Canby-Hagino E, Cookson M, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update (confirmed 2009). J Urol. 2007;177: 2106-2131. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297>
306. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 1.2025 — December 4, 2024. 2025; URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
307. Cornford P, van den Bergh R, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024;86(2): 148-163. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38614820/>
308. Chow K, So W, Lee H, Lee A, Yap D, Takwoingi Y, et al. Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2023;84(1): 36-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37032189/>
309. Wang Y, Lo C, Chen L, Chang C, Huang Y, Huang Y, et al. Comparing the Detection Performance Between Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Patients With Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Nucl Med. 2023;48(7): e321-e331. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37145456/>
310. Zhao R, Li Y, Nie L, Qin K, Zhang H, Shi H. The meta-analysis of the effect of 68Ga-PSMA-PET/CT diagnosis of prostatic cancer compared with bone scan. Medicine (Baltimore). 2021;100(15): e25417. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847640/>
311. Luining W, Boevé L, Hagens M, Meijer D, de Weijer T, Ettema R, et al. A Comparison of Globally Applied Prognostic Risk Groups and the Prevalence of Metastatic Disease on Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38693019/>
312. Briganti A, Chun F, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. BJU Int. 2006;98: 788-793. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>
313. Chun F, Briganti A, Graefen M, Montorsi F, Porter C, Scattoni V, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. Eur Urol. 2007;52: 436-444. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010505>
314. Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun F, Schlom T, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. J Urol. 2006;175: 939-944. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469587>
315. Chow, KM, So, WZ, Lee, HJ, Lee, A, Yap, DWT, Takwoingi, Y, et.al. Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.. Eur Urol, 2023. 84 (1)(1): p. 36-48.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37032189/>
316. Wang, YF, Lo, CY, Chen, LY, Chang, CW, Huang, YT, Huang, YY, et.al. Comparing the Detection Performance Between Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Patients With Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.. Clin Nucl Med, 2023. 48 (7)(7): p. e321-e331.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37145456/>

317. Exterkate L, Hermesen R, Küsters-Vandeveld H, Prette J, Baas D, Somford D, et al. Head-to-Head Comparison of. *Eur Urol Oncol*. 2023;6(6): 574-581. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37230883/>
318. Ravi P, Xie W, Buyse M, Halabi S, Kantoff P, Sartor O, et al. Refining Risk Stratification of High-risk and Locoregional Prostate Cancer: A Pooled Analysis of Randomized Trials. *Eur Urol*. 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38777647/>
319. Tu X, Zhang C, Liu Z, Shen G, Wu X, Nie L, et al. The Role of (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients With Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2020;10: 1-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33014777/>
320. Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G, Artioli P, Cecchin D, Dal Moro F, et al. PET/MRI in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;3: 859. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901351/>
321. Chow, KM, So, WZ, Lee, HJ, Lee, A, Yap, DWT, Takwoingi, Y, et.al. Head-to-head Comparison of the Diagnostic Accuracy of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography and Conventional Imaging Modalities for Initial Staging of Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.. *Eur Urol*, 2023. 84 (1)(1): p. 36-48.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37032189/>
322. Zhao, R, Li, Y, Nie, L, Qin, K, Zhang, H, Shi, H, The meta-analysis of the effect of 68Ga-PSMA-PET/CT diagnosis of prostatic cancer compared with bone scan.. *Medicine (Baltimore)*, 2021. 100 (15)(15): p. e25417.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847640/>
323. Zhao, R, Li, Y, Nie, L, Qin, K, Zhang, H, Shi, H, The meta-analysis of the effect of 68Ga-PSMA-PET/CT diagnosis of prostatic cancer compared with bone scan.. *Medicine (Baltimore)*, 2021. 100 (15)(15): p. e25417.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847640/>
324. Scher H, Morris M, Stadler W, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12): 1402-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903579/>
325. Hope T, Eiber M, Armstrong W, Juarez R, Murthy V, Lawhn-Heath C, et al. Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(11): 1635-1642. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34529005/>
326. Pienta K, Gorin M, Rowe S, Carroll P, Pouliot F, Probst S, et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with. *J Urol*. 2021;206(1): 52-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634707/>
327. Surasi D, Eiber M, Maurer T, Preston M, Helfand B, Josephson D, et al. Diagnostic Performance and Safety of Positron Emission Tomography with. *Eur Urol*. 2023;84(4): 361-370. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37414702/>
328. Kuten J, Fahoum I, Savin Z, Shamni O, Gitstein G, HersHKovitz D, et al. Head-to-Head Comparison of. *J Nucl Med*. 2020;61(4): 527-532. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562225/>
329. Grünig H, Maurer A, Thali Y, Kovacs Z, Strobel K, Burger I, et al. Focal unspecific bone uptake on [. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(13): 4483-4494. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120201/>
330. Rauscher I, Krönke M, König M, Gafita A, Maurer T, Horn T, et al. Matched-Pair Comparison of. *J Nucl Med*. 2020;61(1): 51-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31253741/>

331. Seifert R, Emmett L, Rowe S, Herrmann K, Hadaschik B, Calais J, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol.* 2023;83(5): 405-412. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36935345/>
332. Prognostic PSMA-PET PROMISE Nomograms for Patients with Prostate Cancer. ASCO 2024; URL: www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2024/asco-2024-prostate-cancer/152616-asco-2024-prognostic-psma-pet-promise-nomograms-for-patients-with-prostate-cancer.html
333. Sung D, Schmidt B, Tward J. The Ability of the STAR-CAP Staging System to Prognosticate the Risk of Subsequent Therapies and Metastases After Initial Treatment of M0 Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2024;22(2): 426-433.e5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38290900/>
334. Dess R, Suresh K, Zelefsky M, Freedland S, Mahal B, Cooperberg M, et al. Development and Validation of a Clinical Prognostic Stage Group System for Nonmetastatic Prostate Cancer Using Disease-Specific Mortality Results From the International Staging Collaboration for Cancer of the Prostate. *JAMA Oncol.* 2020;6(12): 1912-1920. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33090219/>
335. Diamand R, Oderda M, Albisinni S, Fourcade A, Fournier G, Benamran D, et al. External validation of the Briganti nomogram predicting lymph node invasion in patients with intermediate and high-risk prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies: A European multicenter study. *Urol Oncol.* 2020;38(11): 847.e9-847.e16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466877/>
336. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol.* 2019;75(3): 506-514. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342844/>
337. Martini A, Wever L, Soeterik T, Rakauskas A, Fankhauser C, Grogg J, et al. An updated model for predicting side-specific extraprostatic extension in the era of MRI-targeted biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024;27(3): 520-524. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38182804/>
338. Kench J, Judge M, Delahunt B, Humphrey P, Kristiansen G, Oxley J, et al. Dataset for the reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens: updated recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Virchows Arch.* 2019;475(3): 263-277. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31098802/>
339. Richter C, Mezger E, Schöffler P, Sommer W, Fusco F, Hauner K, et al. Pathological Reporting of Radical Prostatectomy Specimens Following ICCR Recommendation: Impact of Electronic Reporting Tool Implementation on Quality and Interdisciplinary Communication in a Large University Hospital. *Curr Oncol.* 2022;29(10): 7245-7256. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36290848/>
340. Brawer M, Peehl D, Stamey T, Bostwick D. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Res.* 1985;45: 3663-3667. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2410099>
341. Moll R, Franke W, Schiller D, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell.* 1982;31: 11-24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6186379>
342. Shah R, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin M. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 2002;26: 1161-1168. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218572>

343. 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: 617-626. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446293>
344. Jiang Z, Wu C, Woda B, Iczkowski K, Chu P, Tretiakova M, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a multi-institutional study of a new prostate cancer marker. *Histopathology*. 2004;45: 218-225. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15330799>
345. Kristiansen I, Stephan C, Jung K, Dietel M, Rieger A, Tolkach Y, et al. Sensitivity of HOXB13 as a Diagnostic Immunohistochemical Marker of Prostatic Origin in Prostate Cancer Metastases: Comparison to PSA, Prostein, Androgen Receptor, ERG, NKX31, PSAP, and PSMA. *Int J Mol Sci*. 2017;18: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28555048>
346. Kristiansen G. Diagnostic and prognostic molecular biomarkers for prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60: 125-141. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212082>
347. Epstein J. PSA and PAP as immunohistochemical markers in prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1993;20: 757-770. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505984>
348. Magi-Galluzzi C, Xu X, Hlatky L, Hahnfeldt P, Kaplan I, Hsiao P, et al. Heterogeneity of androgen receptor content in advanced prostate cancer. *Mod Pathol*. 1997;10: 839-845. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267828>
349. Murphy G, Elgamal A, Su S, Bostwick D, Holmes E. Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate specific membrane antigen. *Cancer*. 1998;83: 2259-2269. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9840525>
350. Amin M, Epstein J, Ulbright T, Humphrey P, Egevad L, Montironi R, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in urologic pathology: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(8): 1017-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25025364/>
351. Hameed O, Humphrey P. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Semin Diagn Pathol*. 2005;22(1): 88-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16512601/>
352. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 2022;5th edition
353. O'Connor E, Dowling C, Casey M, O'Connor D, McHale T. Implications of a diagnosis of atypical small acinar proliferation (ASAP) and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) on prostate biopsy: a 5-year follow-up study. *Ir J Med Sci*. 2022;191(5): 2035-2040. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34799794/>
354. Bostwick D, Amin M, Dundore P, Marsh W, Schultz D. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*. 1993;24: 298-310. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8454275>
355. Bostwick D, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*. 2004;17: 360-379. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739906>
356. Moore C, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher H, Kaufman R, Mian B. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol*. 2005;173: 70-72. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>
357. Qian J, Wollan P, Bostwick D. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 1997;28: 143-148. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023393>

358. Keetch D, Humphrey P, Stahl D, Smith D, Catalona W. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J Urol*. 1995;154: 347-351. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541850>
359. van Leenders G, van der Kwast T, Grignon D, Evans A, Kristiansen G, Kweldam C, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(8): e87-e99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459716/>
360. Zhang Y, Sun G, Ma D, Wei C, Shang H, Liu Z, et al. The presence of intraductal carcinoma of the prostate is closely associated with poor prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2021;23(1): 103-108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32496222/>
361. Wang B, Fu Y, Chen M, Peng S, Marra G, Zhuang J, et al. The presence of intraductal carcinoma of prostate is a risk factor for poor pathologic response in men with high-risk prostate cancer receiving neoadjuvant therapy. *Urol Oncol*. 2024;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38233262/>
362. Miyajima K, Sato S, Uchida N, Suzuki H, Iwatani K, Imai Y, et al. Clinical Significance of Intraductal Carcinoma of the Prostate After High-Dose Brachytherapy With External Beam Radiation Therapy: A Single Institution Series and an Updated Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38007354/>
363. Zhu S, Zhao J, Nie L, Yin W, Zhang Y, Zhao F, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score in aggressive prostatic adenocarcinoma with or without intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P). *BMC Med*. 2022;20(1): 237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35864546/>
364. Bernhardt M, Kristiansen G. Molecular Alterations in Intraductal Carcinoma of the Prostate. *Cancers (Basel)*. 2023;15(23): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38067216/>
365. Kweldam C, Wildhagen M, Steyerberg E, Bangma C, van der Kwast T, van Leenders G. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Mod Pathol*. 2015;28(3): 457-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25189638/>
366. Kweldam C, Kümmerlin I, Nieboer D, Verhoef E, Steyerberg E, van der Kwast T, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol*. 2016;29(6): 630-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26939875/>
367. Hollemans E, Verhoef E, Bangma C, Rietbergen J, Helleman J, Roobol M, et al. Large cribriform growth pattern identifies ISUP grade 2 prostate cancer at high risk for recurrence and metastasis. *Mod Pathol*. 2019;32(1): 139-146. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30349027/>
368. Seyrek N, Hollemans E, Osanto S, Pelger R, van der Poel H, Bekers E, et al. Cribriform architecture outperforms Gleason pattern 4 percentage and tertiary Gleason pattern 5 in predicting the outcome of Grade Group 2 prostate cancer patients. *Histopathology*. 2022;80(3): 558-565. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706119/>
369. Tohi Y, Ishikawa R, Kato T, Miyakawa J, Matsumoto R, Mori K, et al. Clinical outcomes of intraductal carcinoma or cribriform in radical prostatectomy specimens of men opting for active surveillance: data from the PRIAS-JAPAN study. *Int J Clin Oncol*. 2023;28(2): 299-305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36472710/>
370. Okubo Y, Sato S, Hasegawa C, Koizumi M, Suzuki T, Yamamoto Y, et al. Cribriform pattern and intraductal carcinoma of the prostate can have a clinicopathological impact, regardless of their

- percentage and/or number of cores. Hum Pathol. 2023;135: 99-107. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36738975/>
371. Shah R, Cai Q, Aron M, Berney D, Cheville J, Deng F, et al. Diagnosis of "cribriform" prostatic adenocarcinoma: an interobserver reproducibility study among urologic pathologists with recommendations. Am J Cancer Res. 2021;11(8): 3990-4001. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34522463/>
372. van der Kwast T, van Leenders G, Berney D, Delahunt B, Evans A, Iczkowski K, et al. ISUP Consensus Definition of Cribriform Pattern Prostate Cancer. Am J Surg Pathol. 2021;45(8): 1118-1126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999555/>
373. Egevad L, Delahunt B, Iczkowski K, van der Kwast T, van Leenders G, Leite K, et al. Interobserver reproducibility of cribriform cancer in prostate needle biopsies and validation of International Society of Urological Pathology criteria. Histopathology. 2023;82(6): 837-845. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36645163/>
374. Wolters T, Roobol M, van Leeuwen P, van den Bergh R, Hoedemaeker R, van Leenders G, et al. Should pathologists routinely report prostate tumour volume? The prognostic value of tumour volume in prostate cancer. Eur Urol. 2010;57: 821-829. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664875>
375. Marks R, Lin H, Koch M, Cheng L. Positive-block ratio in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. Am J Surg Pathol. 2007;31: 877-881. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17527074>
376. Epstein J. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. J Urol. 2011;186: 790-797. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788055>
377. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein J, Humphrey P, Mikuz G, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2005;20-33. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>
378. Bostwick D, Egbert B, Fajardo L. Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. Am J Surg Pathol. 1982;6: 541-551. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7149094>
379. Helpap B, Kollermann J. Therapieinduzierte Tumorregression des Prostatakarzinoms. Pathologie. 2004;25: 461-468. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15221282>
380. Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, Dupont A, Gomez J, Cusan L, et al. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma A randomized study. Am. J Surg. Pathol. 1996;20: 86-93. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8540613>
381. Dhom G, Degro S. Therapy of prostatic cancer and histopathologic follow-up. Prostate. 1982;3: 531-542. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7155986>
382. Epstein J, Partin A, Sauvageot J, Walsh P. Prediction of progression following radical prostatectomy A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 1996;20: 286-292. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772781>
383. McNeal J. Normal histology of the prostate. Am. J. Surg. Pathol. 1988;12: 619-633. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456702>
384. McNeal J. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2: 35-49. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7279811>
385. Bostwick D, Grignon D, Hammond M, Amin M, Cohen M, Crawford D, et al. Prognostic factors in prostate cancer College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000;124: 995-1000. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888774>

386. Wise A, Stamey T, McNeal J, Clayton J. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 2002;60: 264-269. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137824>
387. Arora R, Koch M, Eble J, Ulbright T, Li L, Cheng L. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 2004;100: 2362-2366. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160339>
388. Mehra R, Han B, Tomlins S, Wang L, Menon A, Wasco M, et al. Heterogeneity of TMPRSS2 gene rearrangements in multifocal prostate adenocarcinoma: molecular evidence for an independent group of diseases. *Cancer Res*. 2007;67: 7991-7995. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804708>
389. Desai A, Wu H, Sun L, Sesterhenn I, Mostofi F, McLeod D, et al. Complete embedding and close step-sectioning of radical prostatectomy specimens both increase detection of extra-prostatic extension, and correlate with increased disease-free survival by stage of prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2002;5: 212-218. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496984>
390. Llanos C, Blieden C, Vernon S. Processing radical prostatectomies: an alternate-slice method is comparable with total embedding. *Ann Diagn Pathol*. 2012;16(4): 284-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22115537/>
391. Vainer B, Toft B, Olsen K, Jacobsen G, Marcussen N. Handling of radical prostatectomy specimens: total or partial embedding?. *Histopathology*. 2011;58(2): 211-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323948/>
392. Fadul L, da Silva M, de Freitas L, Athanazio D. Assessment of the circumferential margins, extraprostatic extension and Gleason score in radical prostatectomy specimens: Comparison of a partial embedding method with supplemental total inclusion of peripheral tissues. *Pathol Res Pract*. 2016;212(3): 217-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774290/>
393. Collette E, den Bakker M, Klaver S, Vis A, Kliffen M. Partial versus complete prostatectomy specimen sampling: prospective non-inferiority study for pT3a tumours and surgical margin involvement. *BMJ Open*. 2019;9(4): e024524. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975668/>
394. Bernhardt M, Hommerding O, Kreft T, Weinhold L, Schmid M, Kristiansen G. Prospective selective embedding of radical prostatectomy specimens is not inferior to full embedding regarding established and new prognostic parameters. *Virchows Arch*. 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39349666/>
395. Epstein J, Carmichael M, Partin A, Walsh P. 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: 1478-1481. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8501792>
396. 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: 1845-1847. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540735>
397. 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: 1843-1846. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532789>
398. Newman A, Graham M, Carlton C, Lieman S. Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: importance of evaluating every chip. *J. Urol*. 1982;128: 948-950. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6184491>

399. Martino P, Palazzo S, Battaglia M, Lucarelli G, Selvaggi F. Incidental prostatic cancer: repeat TURP or biopsy?. *Urol. Int.* 2004;73: 193-197. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539835>
400. van Andel G, Vleeming R, Kurth K, de Reijke T. Incidental carcinoma of the prostate. *Semin. Surg. Oncol.* 1995;11: 36-45. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538693>
401. Murphy W, Dean P, Brasfield J, Tatum L. Incidental carcinoma of the prostate How much sampling is adequate?. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986;10: 170-174. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3513636>
402. Köllermann J, Hoeh B, Ruppel D, Smith K, Reis H, Wenzel M, et al. The significance of the extent of tissue embedding for the detection of incidental prostate carcinoma on transurethral prostate resection material: the more, the better?. *Virchows Arch.* 2022;481(3): 387-396. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35710851/>
403. Epstein J, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey P, Mikuz G, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2005;34-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758>
404. Prendeville S, Berney D, Bubendorf L, Comp  rat E, Egevad L, Hes O, et al. Handling and reporting of pelvic lymphadenectomy specimens in prostate and bladder cancer: a web-based survey by the European Network of Urothology. *Histopathology.* 2019;74(6): 844-852. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30604878/>
405. Ni Mhaolcatha S, Power E, Mayer N, Prendeville S. Optimal sampling of pelvic lymphadenectomy specimens following radical prostatectomy: is complete tissue submission justified?. *J Clin Pathol.* 2019;72(10): 712-715. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154422/>
406. Gafeer M, Arriola A. The Hunt for Lymph Nodes: Is Total Submission of Standard-Template and Extended-Template Pelvic Lymph Node Dissections Necessary for Detecting Metastatic Prostate Cancer?. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147(12): 1466-1470. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36881767/>
407. Berney D, Wheeler T, Grignon D, Epstein J, Griffiths D, Humphrey P, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod. Pathol.* 2011;24: 39-47. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818343>
408. Boormans J, Wildhagen M, Bangma C, Verhagen P, van Leenders G. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. *BJU. Int.* 2008;102: 1589-1593. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710447>
409. Cheng L, Bergstralh E, Cheville J, Slezak J, Corica F, Zincke H, et al. Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 1998;22: 1491-1500. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850175>
410. Roehl K, Han M, Ramos C, Antenor J, Catalona W. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 2004;172: 910-914. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310996>
411. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque R, Mazzucchelli R, Montironi R. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch.* 2006;448: 111-118. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16328356>

412. Partin A, Mangold L, Lamm D, Walsh P, Epstein J, Pearson J. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001;58: 843-848. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
413. Svanholm H, Mygind H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. *Acta Pathol Microbiol. Immunol. Scand A*. 1985;93: 67-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3984736>
414. Makarov D, Trock B, Humphreys E, Mangold L, Walsh P, Epstein J, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007;69: 1095-1101. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>
415. Kattan M, Eastham J. Algorithms for prostate-specific antigen recurrence after treatment of localized prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2003;1: 221-226. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040880>
416. Lotan T, Tomlins S, Bismar T, Van der Kwast T, Grignon D, Egevad L, et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers I Molecular Biomarkers in Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(7): e15-e29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044806/>
417. Kristiansen G. Markers of clinical utility in the differential diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Mod Pathol*. 2018;31(S1): S143-155. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297492/>
418. Lokeshwar S, Syed J, Segal D, Rahman S, Sprengle P. Optimal Use of Tumor-Based Molecular Assays for Localized Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(2): 249-256. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35080739/>
419. Eggener S, Rumble R, Armstrong A, Morgan T, Crispino T, Cornford P, et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(13): 1474-1494. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829902/>
420. Sood A, Kishan A, Evans C, Feng F, Morgan T, Murphy D, et al. The Impact of Positron Emission Tomography Imaging and Tumor Molecular Profiling on Risk Stratification, Treatment Choice, and Oncological Outcomes of Patients with Primary or Relapsed Prostate Cancer: An International Collaborative Review of the Existing Literature. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(1): 27-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37423774/>
421. Berlin A, Murgic J, Hosni A, Pintilie M, Salcedo A, Fraser M, et al. Genomic Classifier for Guiding Treatment of Intermediate-Risk Prostate Cancers to Dose-Escalated Image Guided Radiation Therapy Without Hormone Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103(1): 84-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170099/>
422. Wei L, Wang J, Lampert E, Schlanger S, DePriest A, Hu Q, et al. Intratumoral and Intertumoral Genomic Heterogeneity of Multifocal Localized Prostate Cancer Impacts Molecular Classifications and Genomic Prognosticators. *Eur Urol*. 2017;71(2): 183-192. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27451135/>
423. Salami S, Hovelson D, Kaplan J, Mathieu R, Udager A, Curci N, et al. Transcriptomic heterogeneity in multifocal prostate cancer. *JCI Insight*. 2018;3(21): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385730/>
424. Zhu Q, Chen J, Liu H, Zhao J, Xu C, Sun G, et al. The efficacy and safety of PARP inhibitors in mCRPC with HRR mutation in second-line treatment: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2024;24(1): 706. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38851712/>

425. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383: 2345-2357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/>
426. Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382: 2091-2102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/>
427. Mehra N, Kloots I, Vlaming M, Aluwini S, Dewulf E, Oprea-Lager D, et al. Genetic Aspects and Molecular Testing in Prostate Cancer: A Report from a Dutch Multidisciplinary Consensus Meeting. *Eur Urol Open Sci*. 2023;49: 23-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36874601/>
428. Schostak M, Bradbury A, Briganti A, Gonzalez D, Gomella L, Mateo J, et al. Practical Guidance on Establishing a Molecular Testing Pathway for Alterations in Homologous Recombination Repair Genes in Clinical Practice for Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2023;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714762/>
429. Segal N, Parsons D, Peggs K, Velculescu V, Kinzler K, Vogelstein B, et al. Epitope landscape in breast and colorectal cancer. *Cancer Res*. 2008;68(3): 889-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18245491/>
430. Le D, Durham J, Smith K, Wang H, Bartlett B, Aulakh L, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349): 409-413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
431. Graham L, Schweizer M. Mismatch repair deficiency and clinical implications in prostate cancer. *Prostate*. 2022;82 Suppl 1: S37-S44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35358351/>
432. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark J, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364: 1708-1717. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542742>
433. Wilt T, Brawer M, Jones K, Barry M, Aronson W, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N. Engl. J Med*. 2012;367: 203-213. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>
434. Ip S, Dahabreh I, Chung M, Yu W, Balk E, Iovin R, et al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep. Technol. Assess. (Full. Rep.)*. 2011;1-341. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126653>
435. Dale W, Bilir P, Han M, Meltzer D. The role of anxiety in prostate carcinoma: a structured review of the literature. *Cancer*. 2005;104: 467-478. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15959911>
436. Klotz L. Active Surveillance, Quality of Life, and Cancer-related Anxiety. *Eur Urol*. 2013;64: 37-39. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433806>
437. Kronenwetter C, Weidner G, Pettengill E, Marlin R, Crutchfield L, McCormac P, et al. A qualitative analysis of interviews of men with early stage prostate cancer: the Prostate Cancer Lifestyle Trial. *Cancer Nurs*. 2005;28: 99-107. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15815179>
438. Oliffe J, Davison B, Pickles T, Mroz L. The self-management of uncertainty among men undertaking active surveillance for low-risk prostate cancer. *Qual Health Res*. 2009;19: 432-443. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229061>
439. Boon H, Brown J, Gavin A, Westlake K. Men with prostate cancer: making decisions about complementary/alternative medicine. *Med Decis. Making*. 2003;23: 471-479. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14672107>

440. van den Bergh R, Korfage I, Bangma C. Psychological aspects of active surveillance. *Curr. Opin. Urol.* 2012;22: 237-242. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357407>
441. van den Bergh R, Korfage I, Borsboom G, Steyerberg E, Essink-Bot M. Prostate cancer-specific anxiety in Dutch patients on active surveillance: validation of the memorial anxiety scale for prostate cancer. *Qual Life Res.* 2009;18: 1061-1066. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669670>
442. Pickles T, Ruether J, Weir L, Carlson L, Jakulj F. Psychosocial barriers to active surveillance for the management of early prostate cancer and a strategy for increased acceptance. *BJU Int.* 2007;100: 544-551. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532857>
443. van den Bergh R, Essink-Bot M, Roobol M, Wolters T, Schroder F, Bangma C, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer.* 2009;115: 3868-3878. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637245>
444. van den Bergh R, Essink-Bot M, Roobol M, Schroder F, Bangma C, Steyerberg E. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer?. *J Urol.* 2010;183: 1786-1791. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299064>
445. Gorin M, Soloway C, Eldefrawy A, Soloway M. Factors That Influence Patient Enrollment in Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer. *Urology.* 2011; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21215429>
446. Pickles T, Keyes M, Morris W. Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76: 43-49. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19570619>
447. Burnet K, Parker C, Dearnaley D, Brewin C, Watson M. Does active surveillance for men with localized prostate cancer carry psychological morbidity?. *BJU Int.* 2007;100: 540-543. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550414>
448. Thong M, Mols F, Kil P, Korfage I, LV vdP. Prostate cancer survivors who would be eligible for active surveillance but were either treated with radiotherapy or managed expectantly: comparisons on long-term quality of life and symptom burden. *BJU Int.* 2010;105: 652-658. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747357>
449. Ip, S., Dahabreh, I.J., Chung, M., Yu, W.W., Balk, E.M., Iovin, R.C., et.al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. *Evid Rep. Technol. Assess. (Full. Rep.)*, 2011. p. 1-341.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126653>
450. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2004;5: 101-106. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14761814>
451. Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M., Barry, M.J., Aronson, W.J., Fox, S., et.al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N. Engl. J Med*, 2012. 367(3): p. 203-213.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>
452. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., et.al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1998. 280(11): p. 969-974.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>
453. Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M., Barry, M.J., Aronson, W.J., Fox, S., et.al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N. Engl. J Med*, 2012. 367(3): p. 203-213.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>

454. Barry M, Andriole G, Culkin D, Fox S, Jones K, Carlyle M, et al. Ascertaining cause of death among men in the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial. Clin Trials. 2013;10: 907-914. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23988464>
455. Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Garmo, H., Stark, J.R., Busch, C., et.al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 364(18): p. 1708-1717.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698>
456. Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M., Barry, M.J., Aronson, W.J., Fox, S., et.al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N. Engl. J Med, 2012. 367(3): p. 203-213.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22808955>
457. Bul M, Zhu X, Rannikko A, Staerman F, Valdagni R, Pickles T, et al. Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. Eur Urol. 2012;62: 195-200. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342775>
458. Wilt T, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan T, Taylor B, Kane R. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. Ann. Intern. Med. 2008;148: 435-448. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18252677>
459. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0Dutch Urological Association, 2007.
460. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. Annals of Internal Medicine. 2002;137: 915-916
461. Mambourg F, van den Bruel A, Devries S, Leys M, Vinck I, Lona M, et al. HTA of prostate cancer screening. 2006
462. van den Bergh R, Korfage I, Roobol M, Bangma C, de Koning H, Steyerberg E, et al. Sexual function with localized prostate cancer: active surveillance vs radical therapy. BJU. Int. 2012;110: 1032-1039. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260273>
463. Talcott J, Manola J, Clark J, Kaplan I, Beard C, Mitchell S, et al. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. J. Clin. Oncol. 2003;21: 3979-3986. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581420>
464. Heidenreich A, Aus G, Abbou C, Bolla M, Joniau S, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. 2007
465. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0Dutch Urological Association, 2007.
466. Hoffman R, Hunt W, Gilliland F, Stephenson R, Potosky A. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. Cancer. 2003;97: 1653-1662. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655522>
467. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom Abschlussbericht N04-02. 2007; URL: http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf
468. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, Gustafson G, Korman H, Gonzalez J, et al. A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. J Urol. 2005;174: 882-887. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093980>
469. Grills, I.S., Martinez, A.A., Hollander, M., Huang, R., Goldman, K., Chen, P.Y., et.al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate

- palladium seeds. J Urol, 2004. 171(3): p. 1098-1104., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>
470. Baxter N, Tepper J, Durham S, Rothenberger D, Virnig B. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. Gastroenterology. 2005;128: 819-824. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825064>
471. Brenner D, Curtis R, Hall E, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer. 2000;88: 398-406. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10640974>
472. Ojha R, Fischbach L, Zhou Y, Felini M, Singh K, Thertulien R. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. Cancer Epidemiol. 2010;34: 274-278. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427255>
473. Liauw S, Sylvester J, Morris C, Blasko J, Grimm P. 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: 669-673. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887293>
474. Abdel-Wahab M, Reis I, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer--a seer analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72: 58-68. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374503>
475. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0 Dutch Urological Association, 2007.
476. Thompson, I., Thrasher, J.B., Aus, G., Burnett, A.L., Canby-Hagino, E.D., Cookson, M.S., et.al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update (confirmed 2009). J Urol, 2007. 177(6): p. 2106-2131., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297>
477. Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Filen, F., Ruutu, M., Garmo, H., Busch, C., et.al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(16): p. 1144-1154.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>
478. Ip, S., Dahabreh, I.J., Chung, M., Yu, W.W., Balk, E.M., Iovin, R.C., et.al. An evidence review of active surveillance in men with localized prostate cancer. Evid Rep. Technol. Assess. (Full. Rep.), 2011. p. 1-341.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23126653>
479. Bellardita L, Rancati T, Alvisi M, Villani D, Magnani T, Marengi C, et al. Predictors of Health-related Quality of Life and Adjustment to Prostate Cancer During Active Surveillance. Eur Urol. 2013; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357351>
480. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, et al. EAU guidelines on prostate cancer. 2013; URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/09_Prostate_Cancer_LR.pdf
481. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Prostate Cancer: diagnosis and treatment, 2008., <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>
482. Thompson, I., Thrasher, J.B., Aus, G., Burnett, A.L., Canby-Hagino, E.D., Cookson, M.S., et.al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update (confirmed 2009). J Urol, 2007. 177(6): p. 2106-2131., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509297>
483. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic. Dis. 1987;40: 373-383. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>

484. Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat S, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25: 3576-3581. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704404>
485. Kunz I, Musch M, Roggenbuck U, Klevecka V, Kroepfl D. Tumour characteristics, oncological and functional outcomes in patients aged ≥ 70 years undergoing radical prostatectomy. *BJU Int*. 2013;111: E24-E29. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22947135>
486. American Society of Anesthesiologists (ASA). ASA Physical Status Classification System. 2014; URL: <https://www.asahq.org/-/media/sites/asahq/files/public/resources/standards-guidelines/asa-physical-status-classification-system.pdf>
487. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044591>
488. Statistisches Bundesamt, Periodensterbetafeln für Deutschland. Allgemeine Sterbetafeln, abgekürzte Sterbetafeln und Sterbetafeln, 2012., Sterbetafel (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter
489. Doblhammer G, Kreft D, Dethloff A. Gewonnene Lebensjahre Langfristige Trends der Sterblichkeit nach Todesursachen in Deutschland und im internationalen Vergleich. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55: 448-458. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441514>
490. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel J. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374: 1196-1208. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801098>
491. Louie-Johnsun M, Neill M, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Eden C. Final outcomes of patients with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance but treated surgically. *BJU Int*. 2009;104: 1501-1504. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19426187>
492. Choo R, Danjoux C, Morton G, Szumacher E, Sugar L, Gardner S, et al. How much does Gleason grade of follow-up biopsy differ from that of initial biopsy in untreated, Gleason score 4-7, clinically localized prostate cancer?. *Prostate*. 2007;67: 1614-1620. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823923>
493. Griffin C, Yu X, Loeb S, Desiredi V, Han M, Graif T, et al. Pathological features after radical prostatectomy in potential candidates for active monitoring. *J Urol*. 2007;178: 860-863. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631347>
494. Suardi N, Capitanio U, Chun F, Graefen M, Perrotte P, Schlomm T, et al. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer: an analysis of pathologic features. *Cancer*. 2008;113: 2068-2072. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18792067>
495. Conti S, Dall'era M, Fradet V, Cowan J, Simko J, Carroll P. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol*. 2009;181: 1628-1633. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233388>
496. Thaxton C, Loeb S, Roehl K, Kan D, Catalona W. Treatment outcomes of radical prostatectomy in potential candidates for 3 published active surveillance protocols. *Urology*. 2010;75: 414-418. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963249>
497. Tosoian J, Mamawala M, Epstein J, Landis P, Macura K, Simopoulos D, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. *Eur Urol*. 2020;77(6): 675-682. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918957/>
498. Lam T, MacLennan S, Willemse P, Mason M, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study

- (DETECTIVE Study). Eur Urol. 2019;76(6): 790-813. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587989/>
499. Willemse P, Davis N, Grivas N, Zattoni F, Lardas M, Briers E, et al. Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repeat Biopsy Strategy. Eur Urol. 2022;81(4): 337-346. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34980492/>
500. Thomsen F, Brasso K, Klotz L, Røder M, Berg K, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. J Surg Oncol. 2014;109(8): 830-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610744/>
501. Loeb S, Bruinsma S, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. Eur Urol. 2015;67(4): 619-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457014/>
502. Sakr W, Haas G, Cassin B, Pontes J, Crissman J. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J. Urol. 1993;150: 379-385. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326560>
503. Lu-Yao G, Yao S. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. Lancet. 1997;349: 906-910. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093251>
504. Aus G, Robinson D, Rosell J, Sandblom G, Varenhorst E. Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. Cancer. 2005;103: 943-951. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651057>
505. Klotz L. Overdiagnosis in urologic cancer: For World Journal of Urology Symposium on active surveillance in prostate and renal cancer. World J Urol. 2022;40(1): 1-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492425/>
506. Johansson J, Adami H, Andersson S, Bergström R, Krusemo U, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer A population-based study in 223 untreated patients. Lancet. 1989;1(8642): 799-803. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2564901/>
507. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson S, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352: 1977-1984. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698>
508. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. Eur Urol. 2007;52(4): 1028-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467883/>
509. Jonsson E, Sigbjarnarson H, Tomasson J, Benediktsdottir K, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. Scand J Urol Nephrol. 2006;40(4): 265-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916765/>
510. Lu-Yao G, Albertsen P, Moore D, Shih W, Lin Y, DiPaola R, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. JAMA. 2009;302(11): 1202-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755699/>
511. Timilshina N, Alibhai S, Tomlinson G, Sander B, Cheung D, Finelli A. Long-term Outcomes Following Active Surveillance of Low-grade Prostate Cancer: A Population-based Study Using a

- Landmark Approach. J Urol. 2023;209(3): 540-548. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36475730/>
512. Carter H, Epstein J, Chan D, Fozard J, Pearson J. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. JAMA. 1997;277: 1456-1460. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145718>
513. Chan T, Chan D, Stutzman K, Epstein J. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors?. J Urol. 2001;166: 2181-2184. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696731>
514. Dong F, Kattan M, Steyerberg E, Jones J, Stephenson A, Schroder F, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. J Urol. 2008;180: 150-154. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485398>
515. Elgamal A, Van Poppel H, Van de Voorde W, Van Dorpe J, Oyen R, Baert L. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens--a different view. J Urol. 1997;157: 244-250. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976263>
516. Epstein J, Walsh P, Carmichael M, Brendler C. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 1994;271: 368-374. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506797>
517. Epstein J, Walsh P, Akingba G, Carter H. The significance of prior benign needle biopsies in men subsequently diagnosed with prostate cancer. J Urol. 1999;162: 1649-1652. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524890>
518. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan M, Wheeler T, Scardino P. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. J Urol. 1996;156: 1059-1063. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709307>
519. Irwin M, Trapasso J. Identification of insignificant prostate cancers: analysis of preoperative parameters. Urology. 1994;44: 862-867. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527167>
520. Kattan M, Eastham J, Wheeler T, Maru N, Scardino P, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. J Urol. 2003;170: 1792-1797. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532778>
521. Loeb S, Roehl K, Thaxton C, Catalona W. Combined prostate-specific antigen density and biopsy features to predict "clinically insignificant" prostate cancer. Urology. 2008;72: 143-147. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436287>
522. Roehl K, Antenor J, Catalona W. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. J. Urol. 2002;167: 2435-2439. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992052>
523. Steyerberg E, Roobol M, Kattan M, van der Kwast T, de Koning H, Schroder F. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. J. Urol. 2007;177: 107-112. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162015>
524. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J, et al. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. Eur Urol. 2003;43: 455-460. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12705986>
525. Ghavamian R, Blute M, Bergstralh E, 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: 105-110. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10414735>
526. Horninger W, Rogatsch H, Reissigl A, Volgger H, Klocker H, Hobisch A, et al. Correlation between preoperative predictors and pathologic features in radical prostatectomy specimens in PSA-based screening. *Prostate*. 1999;40: 56-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10344724>
 527. Ochiai A, Troncoso P, Chen M, Lloreta J, Babaian R. 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: 2164-8, discussion. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280756>
 528. Recker F, Kwiatkowski M, 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: 851-855. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490232>
 529. 40 ng/mL. *BJU. Int*. 2004;93: 499-502. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008717>
 530. Cupp M, Bostwick D, Myers R, Oesterling J. 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: 1543-1548. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714976>
 531. Jack G, Cookson M, Coffey C, Vader V, Roberts R, Chang S, et al. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors. *J Urol*. 2002;168: 519-524. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131301>
 532. Lee A, Doytchinova T, Chen M, Renshaw A, Weinstein M, Richie J, et al. Can the core length involved with prostate cancer identify clinically insignificant disease in low risk patients diagnosed on the basis of a single positive core?. *Urol Oncol*. 2003;21: 123-127. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12856640>
 533. 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: 270-274. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15828954>
 534. Noguchi M, Stamey T, McNeal J, Yemoto C. 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: 104-109. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435833>
 535. Spitz M, Strom S, Yamamura Y, Troncoso P, Babaian R, Scardino P, et al. Epidemiologic determinants of clinically relevant prostate cancer. *Int. J. Cancer*. 2000;89: 259-264. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861502>
 536. Stamey T, Freiha F, McNeal J, Redwine E, Whittemore A, Schmid H. Localized prostate cancer Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1993;71: 933-938. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679045>
 537. Terris M, McNeal J, Stamey T. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J. Urol*. 1992;148: 829-832. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1380991>
 538. Terris M, Haney D, Johnstone I, McNeal J, Stamey T. Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. *Urology*. 1995;45: 75-80. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7529450>

539. Hirano D, Werahera P, Crawford E, Lucia M, DeAntoni E, Miller G. 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: 1265-1269. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507849>
540. Bruinsma S, Roobol M, Carroll P, Klotz L, Pickles T, Moore C, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. 2017;14(5): 312-322. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290462/>
541. Hamdy F, Donovan J, Lane J, Metcalfe C, Davis M, Turner E, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(17): 1547-1558. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36912538/>
542. Stephenson A, Kattan M, Eastham J, Bianco F, Yossepowitch O, Vickers A, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2009;27: 4300-4305. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636023>
543. Guzzo T, Dluzniewski P, Orosco R, Platz E, Partin A, Han M. Prediction of mortality after radical prostatectomy by Charlson comorbidity index. *Urology*. 2010;76: 553-557. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627284>
544. Tosoian J, Mamawala M, Epstein J, Landis P, Wolf S, Trock B, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(30): 3379-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324359/>
545. van As N, Norman A, Thomas K, Khoo V, Thompson A, Huddart R, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol*. 2008;54(6): 1297-305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342430/>
546. Carter H, Kettermann A, Warlick C, Metter E, Landis P, Walsh P, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol*. 2007;178(6): 2359-64; discussion 2364-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936806/>
547. Adamy A, Yee D, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*. 2011;185(2): 477-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167529/>
548. Soloway M, Soloway C, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol*. 2010;58(6): 831-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800964/>
549. Roemeling S, Roobol M, de Vries S, Wolters T, Gosselaar C, van Leenders G, et al. 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): 1244-50; discussion 1251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17161520/>
550. Godtman R, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*. 2013;63(1): 101-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22980443/>
551. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3): 272-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512465/>

552. Carlsson S, Benfante N, Alvim R, Sjöberg D, Vickers A, Reuter V, et al. Long-Term Outcomes of Active Surveillance for Prostate Cancer: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience. *J Urol*. 2020;203(6): 1122-1127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868556/>
553. Hamdy F, Donovan J, Lane J, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375: 1415-1424. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626136>
554. Bryant R, Oxley J, Young G, Lane J, Metcalfe C, Davis M, et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU Int*. 2020;125(4): 506-514. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900963/>
555. Groeben C, Ihrig A, Hölscher T, Krones T, Kessler E, Kliesch S, et al. [Evaluation of the decision aid "Entscheidungshilfe Prostatakrebs" from the patients' view: Results from the first three months]. *Urologe A*. 2016;55(12): 1586-1594. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27826660/>
556. Dall'Era M, Konety B, Cowan J, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg M, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*. 2008;112: 2664-2670. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433013>
557. Sugimoto M, Shiraishi T, Tsunemori H, Demura T, Saito Y, Kamoto T, et al. Pathological findings at radical prostatectomy in Japanese prospective active surveillance cohort. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(10): 973-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534686/>
558. van den Bergh R, Vasarainen H, van der Poel H, Vis-Maters J, Rietbergen J, Pickles T, et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre 'Prostate Cancer Research International: Active Surveillance' study. *BJU Int*. 2010;105: 956-962. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817747>
559. Eggener S, Mueller A, Berglund R, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway M, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*. 2009;181: 1635-1641. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233410>
560. Bokhorst L, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma C, et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol*. 2016;70(6): 954-960. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27329565/>
561. Burton A, Martin R, Donovan J, Lane J, Davis M, Hamdy F, et al. Associations of lifestyle factors and anthropometric measures with repeat PSA levels during active surveillance/monitoring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(10): 1877-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22859401/>
562. Ehdaie B, Poon B, Sjöberg D, Recabal P, Laudone V, Touijer K, et al. Variation in serum prostate-specific antigen levels in men with prostate cancer managed with active surveillance. *BJU Int*. 2016;118(4): 535-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385021/>
563. Soeterik T, van Melick H, Dijkstra L, Biesma D, Witjes J, van Basten J. Active Surveillance for Prostate Cancer in a Real-life Cohort: Comparing Outcomes for PRIAS-eligible and PRIAS-ineligible Patients. *Eur Urol Oncol*. 2018;1(3): 231-237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102626/>
564. Cooperberg M, Brooks J, Faino A, Newcomb L, Kearns J, Carroll P, et al. Refined Analysis of Prostate-specific Antigen Kinetics to Predict Prostate Cancer Active Surveillance Outcomes. *Eur Urol*. 2018;74(2): 211-217. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433975/>

565. Schoots I, Nieboer D, Giganti F, Moore C, Bangma C, Roobol M. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018;122(6): 946-958. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29679430/>
566. Klotz L, Pond G, Loblaw A, Sugar L, Moussa M, Berman D, et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST). *European urology.* 2020;77: 311-317. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708295/>
567. Chiam K, Carle C, Hughes S, Kench J, Woo H, Lord S, et al. Use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in active surveillance for low-risk prostate cancer: a scoping review on the benefits and harm of mpMRI in different biopsy scenarios. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(3): 662-673. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654249/>
568. Bratt O, Carlsson S, Fransson P, Thellenberg Karlsson C, Stranne J, Kindblom J. The Swedish national guidelines on prostate cancer, part 1: early detection, diagnostics, staging, patient support and primary management of non-metastatic disease. *Scand J Urol.* 2022;56(4): 265-273. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35811480/>
569. Osses D, Drost F, Verbeek J, Luiting H, van Leenders G, Bangma C, et al. Prostate cancer upgrading with serial prostate magnetic resonance imaging and repeat biopsy in men on active surveillance: are confirmatory biopsies still necessary?. *BJU Int.* 2020;126(1): 124-132. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232921/>
570. Luiting H, Remmers S, Boevé E, Valdagni R, Chiu P, Semjonow A, et al. A Multivariable Approach Using Magnetic Resonance Imaging to Avoid a Protocol-based Prostate Biopsy in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer-Data from the International Multicenter Prospective PRIAS Study. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(6): 651-658. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35437217/>
571. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *European urology.* 2017;71: 648-655. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349615/>
572. Giganti F, Stavrinos V, Stabile A, Osinibi E, Orczyk C, Radtke J, et al. Prostate cancer measurements on serial MRI during active surveillance: it's time to be PRECISE. *Br J Radiol.* 2020;93(1116): 20200819. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955923/>
573. Giganti F, Stabile A, Stavrinos V, Osinibi E, Retter A, Orczyk C, et al. Natural history of prostate cancer on active surveillance. *European radiology.* 2021;31: 1644-1655. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000302/>
574. Yerram N, Long L, O'Connor L, Wang A, Ahdoot M, Lebastchi A, et al. Magnetic Resonance Imaging-Targeted and Systematic Biopsy for Detection of Grade Progression in Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer. *J Urol.* 2021;205(5): 1352-1360. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33356479/>
575. Rajwa P, Pradere B, Mori K, Ploussard G, Leapman M, Shariat S. Association of Negative Followup Biopsy and Reclassification during Active Surveillance of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2021;205(6): 1559-1568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33683937/>
576. Guo R, Cai L, Fan Y, Jin J, Zhou L, Zhang K. Magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates with low-risk prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(3): 221-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25986915/>

577. Radtke J, Kuru T, Bonekamp D, Freitag M, Wolf M, Alt C, et al. Further reduction of disqualification rates by additional MRI-targeted biopsy with transperineal saturation biopsy compared with standard 12-core systematic biopsies for the selection of prostate cancer patients for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19: 283-291. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184812>
578. Schoots I, Moore C, Rouvière O. Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing?. *Curr Opin Urol.* 2017;27(3): 238-245. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28306604/>
579. Chu C, Cowan J, Lonergan P, Washington S, Fasulo V, de la Calle C, et al. Diagnostic Accuracy and Prognostic Value of Serial Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(5): 537-543. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483265/>
580. Rajwa P, Pradere B, Quhal F, Mori K, Laukhtina E, Huebner N, et al. Reliability of Serial Prostate Magnetic Resonance Imaging to Detect Prostate Cancer Progression During Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2021;80(5): 549-563. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020828/>
581. Greenberg J, Koller C, Lightfoot C, Brinkley G, Leinwand G, Wang J, et al. Annual mpMRI surveillance: PI-RADS upgrading and increasing trend correlated with patients who harbor clinically significant disease. *Urol Oncol.* 2024;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38365461/>
582. Valentin B, Arsov C, Ullrich T, Al-Monajjed R, Boschheidgen M, Hadaschik B, et al. Magnetic Resonance Imaging-guided Active Surveillance Without Annual Rebiopsy in Patients with Grade Group 1 or 2 Prostate Cancer: The Prospective PROMM-AS Study. *Eur Urol Open Sci.* 2024;59: 30-38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38298772/>
583. Stavrinides V, Papageorgiou G, Danks D, Giganti F, Pashayan N, Trock B, et al. Mapping PSA density to outcome of MRI-based active surveillance for prostate cancer through joint longitudinal-survival models. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(4): 1028-1031. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33958731/>
584. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28: 126-131. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860>
585. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom?. *J Clin Oncol.* 2005;23: 8165-8169. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278468>
586. McLaren D, 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: 342-348. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445192>
587. Khatami A, Aus G, Damber J, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer.* 2007;120: 170-174. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17013897>
588. Ross A, Loeb S, Landis P, Partin A, Epstein J, Kettermann A, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol.* 2010;28: 2810-2816. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439642>

589. Stephenson A, Aprikian A, Souhami L, Behloul H, Jacobson A, Begin L, et al. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology*. 2002;59: 652-656. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992834>
590. O'Connor L, Wang A, Yerram N, Long L, Ahdoot M, Lebastchi A, et al. Changes in Magnetic Resonance Imaging Using the Prostate Cancer Radiologic Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria to Detect Prostate Cancer Progression for Men on Active Surveillance. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(2): 227-234. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33867045/>
591. Stevens E, Truong M, Bullen J, Ward R, Purysko A, Klein E. Clinical utility of PSAD combined with PI-RADS category for the detection of clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol*. 2020;38(11): 846.e9-846.e16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576527/>
592. Sushentsev N, Abrego L, Colarieti A, Sanmugalingam N, Stanzione A, Zawaideh J, et al. Using a Recurrent Neural Network To Inform the Use of Prostate-specific Antigen (PSA) and PSA Density for Dynamic Monitoring of the Risk of Prostate Cancer Progression on Active Surveillance. *Eur Urol Open Sci*. 2023;52: 36-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37182116/>
593. Kawase M, Ebara S, Tatenuma T, Sasaki T, Ikehata Y, Nakayama A, et al. A Nomogram for Predicting Prostate Cancer with Lymph Node Involvement in Robot-Assisted Radical Prostatectomy Era: A Retrospective Multicenter Cohort Study in Japan (The MSUG94 Group). *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36292234/>
594. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F Briganti 2012 Nomogram: "Prediction of Lymph Node Involvement in patients with prostate cancer" Available at website: <https://www.evidenciacom/models/show/670/de> (aufgerufen am 25.06.2024). 2012
595. Eastham J, Auffenberg G, Barocas D, Chou R, Crispino T, Davis J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. *J Urol*. 2022;208(1): 10-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536144/>
596. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. 2021; URL: www.nice.org.uk/guidance/ng131
597. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, UOMO) EPA(PCC, Eberli D, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2023
598. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21: 1067-1096
599. Enikeev D, Morozov A, Taratkin M, Barret E, Kozlov V, Singla N, et al. Active Surveillance for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Current Protocols and Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(6): e739-e753. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768356/>
600. Baboudjian M, Breda A, Rajwa P, Gallioli A, Gondran-Tellier B, Sanguedolce F, et al. Active Surveillance for Intermediate-risk Prostate Cancer: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(6): 617-627. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35934625/>
601. Mukherjee S, Papadopoulos D, Norris J, Wani M, Madaan S. Comparison of Outcomes of Active Surveillance in Intermediate-Risk Versus Low-Risk Localised Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(7): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37048815/>

602. Chen R, Rumble R, Loblaw D, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg M, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*. 2016;34(18): 2182-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884580/>
603. Berney D, Beltran L, Sandu H, Soosay G, Møller H, Scardino P, et al. The percentage of high-grade prostatic adenocarcinoma in prostate biopsies significantly improves on Grade Groups in the prediction of prostate cancer death. *Histopathology*. 2019;75(4): 589-597. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31032963/>
604. Sauter G, Steurer S, Clauditz T, Krech T, Wittmer C, Lutz F, et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*. 2016;69(4): 592-598. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26542947/>
605. Marks R, Koch M, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar B, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*. 2007;38(8): 1207-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17490720/>
606. Moreira D, Fleshner N, Freedland S. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. *J Urol*. 2015;194(5): 1258-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25988518/>
607. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(5-6): 171-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225165/>
608. Musunuru H, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol*. 2016;196(6): 1651-1658. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569437/>
609. Raldow A, Zhang D, Chen M, Braccioforte M, Moran B, D'Amico A. Risk Group and Death From Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance in Men With Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(3): 334-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181182/>
610. Lane J, Donovan J, Davis M, Walsh E, Dedman D, Down L, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10): 1109-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25163905/>
611. National Prostate Cancer Audit. Using the Cambridge Prognostic Groups for risk stratification of prostate cancer in the National Prostate Cancer Audit: How could it impact our estimates of potential "over-treatment"? NPCA: Short Report. 2021
612. Lophatananon A, Byrne M, Barrett T, Warren A, Muir K, Dokubo I, et al. Assessing the impact of MRI based diagnostics on pre-treatment disease classification and prognostic model performance in men diagnosed with new prostate cancer from an unscreened population. *BMC Cancer*. 2022;22(1): 878. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35953766/>
613. Chan V, Tan W, Asif A, Ng A, Gbolahan O, Dinneen E, et al. Effects of Delayed Radical Prostatectomy and Active Surveillance on Localised Prostate Cancer-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208888/>

614. Haney, CM, Kowalewski, KF, Westhoff, N, Holze, S, Checcuci, E, Neuberger, M, et.al. Robot-assisted Versus Conventional Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials.. Eur Urol Focus, 2023. 9 (6)(6): p. 930-937.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37353415/>
615. Ilic, D, Evans, SM, Allan, CA, Jung, JH, Murphy, D, Frydenberg, M, Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review.. BJU Int, 2018. 121 (6)(6): p. 845-853.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29063728/>
616. Nahas W, Rodrigues G, Rodrigues Gonçalves F, Sawczyn G, Barros G, Cardili L, et al. Perioperative, Oncological, and Functional Outcomes Between Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy and Open Radical Retropubic Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial. J Urol. 2024;212(1): 32-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38723593/>
617. Checcucci E, De Cillis S, Alladio E, Piramide F, Volpi G, Granato S, et al. Ten-year functional and oncological outcomes of a prospective randomized controlled trial comparing laparoscopic versus robot-assisted radical prostatectomy. Prostate. 2024;84(9): 832-841. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572570/>
618. Wang, Z, Ni, Y, Chen, J, Sun, G, Zhang, X, Zhao, J, et.al. The efficacy and safety of radical prostatectomy and radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.. World J Surg Oncol, 2020. 18 (1)(1): p. 42.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093688/>
619. van As N, Yasar B, Griffin C, Patel J, Tree A, Ostler P, et al. Radical Prostatectomy Versus Stereotactic Radiotherapy for Clinically Localised Prostate Cancer: Results of the PACE-A Randomised Trial. Eur Urol. 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39266383/>
620. Chan, VW, Tan, WS, Asif, A, Ng, A, Gbolahan, O, Dinneen, E, et.al. Effects of Delayed Radical Prostatectomy and Active Surveillance on Localised Prostate Cancer-A Systematic Review and Meta-Analysis.. Cancers (Basel), 2021. 13 (13)(13): ; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208888/>
621. Luo, X, Yi, M, Hu, Q, Yin, W, Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis.. Scand J Surg, 2021. 110 (1)(1): p. 78-85.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662032/>
622. Chan, VW, Tan, WS, Asif, A, Ng, A, Gbolahan, O, Dinneen, E, et.al. Effects of Delayed Radical Prostatectomy and Active Surveillance on Localised Prostate Cancer-A Systematic Review and Meta-Analysis.. Cancers (Basel), 2021. 13 (13)(13): ; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208888/>
623. Luo, X, Yi, M, Hu, Q, Yin, W, Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis.. Scand J Surg, 2021. 110 (1)(1): p. 78-85.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662032/>
624. Luo, X, Yi, M, Hu, Q, Yin, W, Prostatectomy Versus Observation for Localized Prostate Cancer: A Meta-Analysis.. Scand J Surg, 2021. 110 (1)(1): p. 78-85.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662032/>
625. Vernooij, RW, Lancee, M, Cleves, A, Dahm, P, Bangma, CH, Aben, KK, Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer.. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 6 (6)(6): p. CD006590.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495338/>
626. Donovan J, Hamdy F, Lane J, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016;375(15): 1425-1437. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626365/>

627. Moris, L, Cumberbatch, MG, Van den Broeck, T, Gandaglia, G, Fossati, N, Kelly, B, et.al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review.. Eur Urol, 2020. 77 (5)(5): p. 614-627.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146018/>
628. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. PLoS One. 2016;11: e0154499. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171271>
629. Viani G, Viana B, Martin J, Rossi B, Zuliani G, Stefano E. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. Cancer. 2016;122(13): 2004-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028170/>
630. Peeters S, Lebesque J, Heemsbergen W, van Putten W, Slot A, Dielwart M, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006;64: 1151-1161. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414208>
631. Zietman A, DeSilvio M, Slater J, Rossi C, Miller D, Adams J, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294: 1233-1239. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>
632. Dearnaley D, Sydes M, Graham J, Aird E, Bottomley D, Cowan R, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2007;8: 475-487. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>
633. Kuban D, Tucker S, Dong L, Starkschall G, Huang E, Cheung M, et al. Long-term results of the M D Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70: 67-74. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>
634. Pasalic D, Kuban D, Allen P, Tang C, Mesko S, Grant S, et al. Dose Escalation for Prostate Adenocarcinoma: A Long-Term Update on the Outcomes of a Phase 3, Single Institution Randomized Clinical Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;104(4): 790-797. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30836166/>
635. Michalski J, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner D, Bahary J, et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(6): e180039. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543933/>
636. Kim S, Kong J, Lee Y, Lee J, Kang T, Kong T, et al. Dose-escalated radiotherapy for clinically localized and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2023;3(3): CD012817. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36884035/>
637. Al-Mamgani A, Heemsbergen W, Peeters S, Lebesque J. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73(3): 685-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18718725/>
638. Catton C, Lukka H, Gu C, Martin J, Supiot S, Chung P, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(17): 1884-1890. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296582/>
639. de Crevoisier R, Bayar M, Pommier P, Muracciole X, Pène F, Dudouet P, et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized

- Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102(5): 1420-1429. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071296/>
640. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016;17: 1047-1060. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115>
641. Vogelius I, Bentzen S. Diminishing Returns From Ultrahypofractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(2): 299-304. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987958/>
642. Jones C, Hunt D, McGowan D, Amin M, Chetner M, Bruner D, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365: 107-118. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904>
643. Pisansky T, Hunt D, Gomella L, Amin M, Balogh A, Chinn D, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol*. 2015;33(4): 332-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534388/>
644. Hickey B, James M, Daly T, Soh F, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9): CD011462. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/>
645. Kishan A, Sun Y, Hartman H, Pisansky T, Bolla M, Neven A, et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022;23(2): 304-316. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35051385/>
646. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, Beckman L, Tavelin B, Norman D, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2): 235-245. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444529/>
647. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10196): 385-395. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227373/>
648. Brand D, Tree A, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11): 1531-1543. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540791/>
649. Ratnakumaran R, Hinder V, Brand D, Staffurth J, Hall E, van As N, et al. The Association between Acute and Late Genitourinary and Gastrointestinal Toxicities: An Analysis of the PACE B Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831631/>
650. Tree A, Ostler P, van der Voet H, Chu W, Loblaw A, Ford D, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10): 1308-1320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36113498/>
651. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen

- Bundesausschusses (3 Update-Recherche). 2008; URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf
652. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans P, et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. J Clin Oncol. 2016;34: 1748-1756. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976418>
653. Krauss D, Karrison T, Martinez A, Morton G, Yan D, Bruner D, et al. Dose-Escalated Radiotherapy Alone or in Combination With Short-Term Androgen Deprivation for Intermediate-Risk Prostate Cancer: Results of a Phase III Multi-Institutional Trial. J Clin Oncol. 2023;41(17): 3203-3216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37104748/>
654. Malone S, Roy S, Eapen L, E C, MacRae R, Perry G, et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2020;38(6): 593-601. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829912/>
655. Spratt D, Malone S, Roy S, Grimes S, Eapen L, Morgan S, et al. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2021;39(2): 136-144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275486/>
656. Ma T, Sun Y, Malone S, Roach M, Dearnaley D, Pisansky T, et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy of Short Duration With Radiotherapy for Nonmetastatic Prostate Cancer (SANDSTORM): A Pooled Analysis of 12 Randomized Trials. J Clin Oncol. 2023;41(4): 881-892. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36269935/>
657. Incrocci L, Wortel R, Alemayehu W, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17: 1061-1069. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116>
658. Morgan S, Hoffman K, Loblaw D, Buyyounouski M, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO and AUA Evidence-Based Guideline. J Urol. 2019;201(3): 528-534. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30759696/>
659. Hickey, BE, James, ML, Daly, T, Soh, FY, Jeffery, M, Hypofractionation for clinically localized prostate cancer.. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 9 (9)(9): p. CD011462.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/>
660. Lilleby O, Meidahl Petersen P, Daugaard G, Anne Perell K. Current evidence for moderate and ultra-hypofractionated radiation therapy in prostate cancer: a summary of the results from phase 3 randomised trials. Scand J Urol. 2023;58: 21-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37338209/>
661. Sinzabakira, F, Brand, V, Heemsbergen, WD, Incrocci, L, Acute and late toxicity patterns of moderate hypo-fractionated radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.. Clin Transl Radiat Oncol, 2023. 40 (): p. 100612.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36992969/>
662. Sinzabakira, F, Brand, V, Heemsbergen, WD, Incrocci, L, Acute and late toxicity patterns of moderate hypo-fractionated radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.. Clin Transl Radiat Oncol, 2023. 40 (): p. 100612.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36992969/>

663. David, R, Buckby, A, Kahokehr, AA, Lee, J, Watson, DI, Leung, J, et.al. Long term genitourinary toxicity following curative intent intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2023. 26 (1)(1): p. 8-15.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35260794/>
664. Sinzabakira, F, Brand, V, Heemsbergen, WD, Incrocci, L, Acute and late toxicity patterns of moderate hypo-fractionated radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.. Clin Transl Radiat Oncol, 2023. 40 (): p. 100612.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36992969/>
665. Hickey, BE, James, ML, Daly, T, Soh, FY, Jeffery, M, Hypofractionation for clinically localized prostate cancer.. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 9 (9)(9): p. CD011462.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/>
666. Hickey, BE, James, ML, Daly, T, Soh, FY, Jeffery, M, Hypofractionation for clinically localized prostate cancer.. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 9 (9)(9): p. CD011462.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/>
667. Lee, WR, Dignam, JJ, Amin, MB, Bruner, DW, Low, D, Swanson, GP, et.al. Long-Term Analysis of NRG Oncology RTOG 0415: A Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer.. J Clin Oncol, 2024. 42 (20)(20): p. 2377-2381.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38759121/>
668. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Protonentherapie bei Prostatakarzinom (§ 137c SGB V). 2021; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/116/#einstellen-der-methodenbewertung>
669. Toesca D, Hartsell W, DeWees T, Chang J, Laughlin B, Voss M, et al. Stereotactic Body Proton Therapy Versus Conventionally Fractionated Proton Therapy for Early Prostate Cancer: A Randomized, Controlled, Phase 3 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38972465/>
670. Grewal A, Schonewolf C, Min E, Chao H, Both S, Lam S, et al. Four-Year Outcomes From a Prospective Phase II Clinical Trial of Moderately Hypofractionated Proton Therapy for Localized Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;105(4): 713-722. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31199994/>
671. Ha B, Cho K, Lee K, Joung J, Kim Y, Lee S, et al. Long-term results of a phase II study of hypofractionated proton therapy for prostate cancer: moderate versus extreme hypofractionation. Radiat Oncol. 2019;14(1): 4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630500/>
672. Henderson R, Bryant C, Nichols R, Mendenhall W, Hoppe B, Su Z, et al. Five- and seven-year outcomes for image-guided moderately accelerated hypofractionated proton therapy for prostate cancer. Acta Oncol. 2022;61(4): 468-477. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34965846/>
673. Slater J, Slater J, Kang J, Namihas I, Jabola B, Brown K, et al. Hypofractionated Proton Therapy in Early Prostate Cancer: Results of a Phase I/II Trial at Loma Linda University. Int J Part Ther. 2019;6(1): 1-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31773043/>
674. Vapiwala N, Wong J, Handorf E, Paly J, Grewal A, Tendulkar R, et al. A Pooled Toxicity Analysis of Moderately Hypofractionated Proton Beam Therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy in Early-Stage Prostate Cancer Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;110(4): 1082-1089. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539968/>
675. Pan H, Jiang J, Hoffman K, Tang C, Choi S, Nguyen Q, et al. Comparative Toxicities and Cost of Intensity-Modulated Radiotherapy, Proton Radiation, and Stereotactic Body Radiotherapy Among

- Younger Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(18): 1823-1830. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29561693/>
676. Liu Y, Patel S, Jani A, Gillespie T, Patel P, Godette K, et al. Overall Survival After Treatment of Localized Prostate Cancer With Proton Beam Therapy, External-Beam Photon Therapy, or Brachytherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(3): 255-266.e7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972877/>
677. Corrao G, Marvaso G, Mastroleo F, Biffi A, Pellegrini G, Minari S, et al. Photon vs proton hypofractionation in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2024;195: 110264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38561122/>
678. 72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58: 25-33. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>
679. Bolla M, Van TG, Warde P, Dubois J, Mirimanoff R, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010;11: 1066-1073. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466>
680. Horwitz E, Bae K, Hanks G, Porter A, Grignon D, Brereton H, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26: 2497-2504. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>
681. Lawton C, Lin X, Hanks G, Lepor H, Grignon D, Brereton H, et al. Duration of Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98: 296-303. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463149>
682. Bolla M, de Reijke T, van Tienhoven G, Van Den Bergh A, Oddens J, Poortmans P, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;360: 2516-2527. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>
683. Nabid A, Carrier N, Martin A, Bahary J, Lemaire C, Vass S, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol*. 2018;74(4): 432-441. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980331/>
684. Kerkmeijer L, Groen V, Pos F, Haustermans K, Monninkhof E, Smeenk R, et al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(7): 787-796. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471548/>
685. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San SC, Cabeza Rodriguez M, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16: 320-327. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702876>
686. de Vries K, Wortel R, Oomen-de Hoop E, Heemsbergen W, Pos F, Incrocci L. Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Patients with Intermediate- or High-Risk, Localized, Prostate Cancer: 7-Year Outcomes From the Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 HYPRO Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(1): 108-115. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593756/>
687. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, Gomellini S, Petrongari M, Sanguineti G, et al. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III

- Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(17): 1891-1897. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355113/>
688. Hickey, BE, James, ML, Daly, T, Soh, FY, Jeffery, M, Hypofractionation for clinically localized prostate cancer.. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 9 (9)(9): p. CD011462.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/>
689. Sinzabakira, F, Brand, V, Heemsbergen, WD, Incrocci, L, Acute and late toxicity patterns of moderate hypo-fractionated radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2023. 40 (): p. 100612.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36992969/>
690. Sinzabakira, F, Brand, V, Heemsbergen, WD, Incrocci, L, Acute and late toxicity patterns of moderate hypo-fractionated radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2023. 40 (): p. 100612.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36992969/>
691. David, R, Buckby, A, Kahokehr, AA, Lee, J, Watson, DI, Leung, J, et.al. Long term genitourinary toxicity following curative intent intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2023. 26 (1)(1): p. 8-15.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35260794/>
692. Sinzabakira, F, Brand, V, Heemsbergen, WD, Incrocci, L, Acute and late toxicity patterns of moderate hypo-fractionated radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2023. 40 (): p. 100612.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36992969/>
693. Hickey, BE, James, ML, Daly, T, Soh, FY, Jeffery, M, Hypofractionation for clinically localized prostate cancer.. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 9 (9)(9): p. CD011462.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/>
694. Hickey, BE, James, ML, Daly, T, Soh, FY, Jeffery, M, Hypofractionation for clinically localized prostate cancer.. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 9 (9)(9): p. CD011462.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476800/>
695. Lee, WR, Dignam, JJ, Amin, MB, Bruner, DW, Low, D, Swanson, GP, et.al. Long-Term Analysis of NRG Oncology RTOG 0415: A Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer.. *J Clin Oncol*, 2024. 42 (20)(20): p. 2377-2381.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38759121/>
696. Glicksman, RM, Loblaw, A, Morton, G, Vesprini, D, Szumacher, E, Chung, HT, et.al. Randomized Trial of Concomitant Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy Boost Versus Conventionally Fractionated Intensity Modulated Radiation Therapy Boost for Localized High-Risk Prostate Cancer (pHART2-RCT).. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024. 119 (1)(1): p. 100-109.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37979707/>
697. Niazi, T, Nabid, A, Malagon, T, Bettahar, R, Vincent, L, Martin, AG, et.al. Hypofractionated, Dose Escalation Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer: The Safety Analysis of the Prostate Cancer Study-5, a Groupe de Radio-Oncologie Génito-Urinaire de Quebec Led Phase 3 Trial.. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024. 118 (1)(1): p. 52-62.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37224928/>
698. Niazi T, Nabid A, Malagon T, Tisseverasinghe S, Bettahar R, Dahmane R, et al. Hypofractionated Dose Escalation Radiotherapy for High-risk Prostate Cancer: The Survival Analysis of the Prostate Cancer Study 5, a Groupe de Radio-oncologie Génito-urinaire du Quebec-led Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39271420/>

699. Kerkmeijer, LGW, Groen, VH, Pos, FJ, Haustermans, K, Monninkhof, EM, Smeenk, RJ, et.al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial.. J Clin Oncol, 2021. 39 (7)(7): p. 787-796.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471548/>
700. Groen, VH, Haustermans, K, Pos, FJ, Draulans, C, Isebaert, S, Monninkhof, EM, et.al. Patterns of Failure Following External Beam Radiotherapy With or Without an Additional Focal Boost in the Randomized Controlled FLAME Trial for Localized Prostate Cancer.. Eur Urol, 2022. 82 (3)(3): p. 252-257.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953603/>
701. Kerkmeijer, LGW, Groen, VH, Pos, FJ, Haustermans, K, Monninkhof, EM, Smeenk, RJ, et.al. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial.. J Clin Oncol, 2021. 39 (7)(7): p. 787-796.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471548/>
702. Zapatero A, Castro P, Roch M, Carnero P, Carroceda S, Rosciupchin A, et al. Functional imaging guided stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) with focal dose escalation and bladder trigone sparing for intermediate and high-risk prostate cancer: study protocol for phase II safe trial. Radiat Oncol. 2024;19(1): 54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38702761/>
703. Henry A, Pieters B, André Siebert F, Hoskin P. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. Radiother Oncol. 2022;167: 244-251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34999134/>
704. Yamada Y, Rogers L, Demanes D, Morton G, Prestidge B, Pouliot J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2012;11(1): 20-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265435/>
705. Bittner N, Cox B, Davis B, King M, Lawton C, Merrick G, et al. ACR-ABS-ASTRO Practice Parameter for Transperineal Permanent Brachytherapy of Prostate Cancer. Am J Clin Oncol. 2022;45(6): 249-257. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588224/>
706. Gemeinsamer B. Qualitätssicherungs-Richtlinie zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil. 2020; URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4476/>
707. Galalae R, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52: 81-90. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>
708. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Bryant L, Lowe G. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. Radiother Oncol. 2021;154: 214-219. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011207/>
709. Morton G, Chung H, McGuffin M, Helou J, D'Alimonte L, Ravi A, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Early toxicity and quality-of life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19Gy or two fractions of 135Gy. Radiother Oncol. 2017;122(1): 87-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27823821/>
710. Stone N, Stock R. Prostate brachytherapy in men with gland volume of 100cc or greater: Technique, cancer control, and morbidity. Brachytherapy. 2013;12(3): 217-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384439/>
711. Le H, Rojas A, Alonzi R, Hughes R, Ostler P, Lowe G, et al. The influence of prostate volume on outcome after high-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87(2): 270-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849693/>

712. Salembier C, Henry A, Pieters B, Hoskin P. A history of transurethral resection of the prostate should not be a contra-indication for low-dose-rate. *J Contemp Brachytherapy*. 2020;12(1): 1-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190063/>
713. Salembier C, Rijnders A, Henry A, Niehoff P, André Siebert F, Hoskin P. Prospective multi-center dosimetry study of low-dose Iodine-125 prostate brachytherapy performed after transurethral resection. *J Contemp Brachytherapy*. 2013;5(2): 63-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23878549/>
714. Moris, L, Cumberbatch, MG, Van den Broeck, T, Gandaglia, G, Fossati, N, Kelly, B, et.al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review.. *Eur Urol*, 2020. 77 (5)(5): p. 614-627.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146018/>
715. Li, X, Shan, L, Wang, Q, Zhai, H, Xuan, Y, Yan, G, Comparison of chronic gastrointestinal and genitourinary toxicities between brachytherapy and external beam radiotherapy for patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.. *Technol Health Care*, 2023. 31 (S1)(S1): p. 357-372.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37066936/>
716. Awad M, Gaither T, Osterberg E, Murphy G, Baradaran N, Breyer B. Prostate cancer radiation and urethral strictures. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2018;21: 168-174. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296018
717. Zhang, P, Qian, B, Shi, J, Xiao, Y, Radical prostatectomy versus brachytherapy for clinically localized prostate cancer on oncological and functional outcomes: a meta-analysis.. *Transl Androl Urol*, 2020. 9 (2)(2): p. 332-343.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420139/>
718. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, Santis M, Bellmunt J, van den Broeck T, et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;72: 869-885. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757301/>
719. Ramsay C, Adewuyi T, Gray J, Hislop J, Shirley M, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;19: 1-490. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140518>
720. Eade T, Horwitz E, Ruth K, Buyyounouski M, D'Ambrosio D, Feigenberg S, et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys*. 2008;71: 338-345. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207665>
721. Michalski J, Winter K, Prestidge B, Sanda M, Amin M, Bice W, et al. Effect of Brachytherapy With External Beam Radiation Therapy Versus Brachytherapy Alone for Intermediate-Risk Prostate Cancer: NRG Oncology RTOG 0232 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(24): 4035-4044. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37315297/>
722. Joseph D, Denham J, Steigler A, Lamb D, Spry N, Stanley J, et al. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 0304 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(4): 693-702. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092343/>
723. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer. *World J Urol*. 2009;27: 607-612. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19455340/>
724. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *The Canadian journal of urology*. 2017;24: 8728-8733. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436359/>

725. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98: 275-285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262473/>
726. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98: 286-295. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433432/>
727. Yorozu A, Namiki M, Saito S, Egawa S, Yaegashi H, Konaka H, et al. Trimodality Therapy With Iodine-125 Brachytherapy, External Beam Radiation Therapy, and Short- or Long-Term Androgen Deprivation Therapy for High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of a Multicenter, Randomized Phase 3 Trial (TRIP/TRIGU0907). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;118(2): 390-401. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37802225/>
728. Sathya J, Davis I, Julian J, Guo Q, Daya D, Dayes I, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J. Clin. Oncol*. 2005;23: 1192-1199. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718316>
729. Merrick G, Wallner K, Galbreath R, Butler W, Adamovich E. Is supplemental external beam radiation therapy essential to maximize brachytherapy outcomes in patients with unfavorable intermediate-risk disease?. *Brachytherapy*. 2016;15(1): 79-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26525214/>
730. Merrick G, Wallner K, Galbreath R, Butler W, Fiano R, Orio P, et al. Is supplemental external beam radiation therapy necessary for patients with higher risk prostate cancer treated with 103Pd? Results of two prospective randomized trials. *Brachytherapy*. 2015;14(5): 677-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051802/>
731. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT. *Journal of clinical oncology*. 2011;29: 362-368. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149658/>
732. Eccles BK, Cross W, Rosario DJ, Doble A, Parker C, Logue J, et al. SABRE 1 (Surgery Against Brachytherapy - a Randomised Evaluation). *BJU international*. 2013;112: 330-337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826842/>
733. Wiegel T, Albers P, Bartkowiak D, Bussar-Maatz R, Härter M, Kristiansen G, et al. Results of a randomized trial of treatment modalities in patients with low or early-intermediate risk prostate cancer (PREFERE trial). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147: 235-242. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32886212
734. Sanmamed N, Locke G, Crook J, Liu A, Raman S, Glicksman R, et al. Long-Term Biochemical Control of a Prospective Cohort of Prostate Cancer Patients Treated With Interstitial Brachytherapy Versus Radical Prostatectomy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023;35(4): 262-268. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36737311/>
735. Moran B, Koroulakis A, Decesaris C, Braccioforte M, Amin N, Agarwal M. Long-term outcomes of a prospective randomized trial of. *Brachytherapy*. 2021;20(1): 38-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059997/>
736. Beyer D, Brachman D. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2000;57: 263-267. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104883>
737. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick S, Behar R, et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy*. 2005;4: 34-44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737905>

738. Zaorsky N, Doyle L, Hurwitz M, Dicker A, Den R. Do theoretical potential and advanced technology justify the use of high-dose rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer?. Expert review of anticancer therapy. 2014;14: 39-50. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24124755
739. Hinnen K, Battermann J, van Roermund J, Moerland M, Jurgenliemk-Schulz I, Frank S, et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76: 1433-1438. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540075>
740. Sylvester J, Grimm P, Wong J, Galbreath R, Merrick G, Blasko J. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(2): 376-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20864269/>
741. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2005;173: 1562-1566. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>
742. Stone N, Stock R, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. J Urol. 2005;173(3): 803-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711273/>
743. Zelefsky M, Kuban D, Levy L, Potters L, Beyer D, Blasko J, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007;67: 327-333. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084558>
744. Lawton C, DeSilvio M, Lee W, Gomella L, Grignon D, Gillin M, et al. 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084551/>
745. Stock R, Stone N. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. Eur Urol. 2002;41(4): 434-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074816/>
746. Crook J, Tang C, Thames H, Blanchard P, Sanders J, Ciezki J, et al. A biochemical definition of cure after brachytherapy for prostate cancer. Radiother Oncol. 2020;149: 64-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442822/>
747. Frank S, Pugh T, Blanchard P, Mahmood U, Graber W, Kudchadker R, et al. Prospective Phase 2 Trial of Permanent Seed Implantation Prostate Brachytherapy for Intermediate-Risk Localized Prostate Cancer: Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(2): 374-382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229325/>
748. Ito K, Saito S, Yoroza A, Kojima S, Kikuchi T, Higashide S, et al. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival. Int J Clin Oncol. 2018;23(6): 1148-1159. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29934842/>
749. Koontz B, Chino J, Lee W, Hahn C, Buckley N, Huang S, et al. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. Brachytherapy. 2009;8: 191-196. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433320>

750. Stock R, Yalamanchi S, Hall S, Stone N. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *J Urol*. 2010;183: 546-550. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006854>
751. Jani A, Feinstein J, Pasciak R, Kregel S, Weichselbaum R. Role of external beam radiotherapy with low-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer. *Urology*. 2006;67: 1007-1011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635512>
752. King M, Keyes M, Frank S, Crook J, Butler W, Rossi P, et al. Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: A systemic review and executive summary of an evidence-based consensus statement. *Brachytherapy*. 2021;20(6): 1114-1129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509378/>
753. Corkum M, Loblaw A, Hasan Y, Chung H, Tseng C, McGuffin M, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: Late toxicity and patient reported outcomes from a randomized phase II clinical trial. *Radiother Oncol*. 2021;156: 160-165. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359269/>
754. Hudson J, Loblaw A, McGuffin M, Chung H, Tseng C, Helou J, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate-risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 135 Gy: A 9-year update. *Radiother Oncol*. 2024;198: 110381. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38879130/>
755. Grills I, Martinez A, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen P, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol*. 2004;171: 1098-1104. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767279>
756. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue T, Yamazaki H, Tanaka E, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;48: 675-681. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020563>
757. Corner C, Rojas A, 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: 441-446. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249501>
758. Martin T, Baltas D, Kurek R, Roddiger S, Kontova M, Anagnostopoulos G, et al. 3-D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer A pilot study. *Strahlenther. Onkol*. 2004;180: 225-232. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15057433>
759. Martinez A, 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: 61-69. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163498>
760. Viani G, Arruda C, Assis Pellizzon A, De Fendi L. HDR brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. *Brachytherapy*. 2021;20(2): 307-314. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461894/>
761. Keyes M, Merrick G, Frank S, Grimm P, Zelefsky M. American Brachytherapy Society Task Group Report: Use of androgen deprivation therapy with prostate brachytherapy-A systematic literature review. *Brachytherapy*. 2017;16(2): 245-265. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110898/>

762. Oh J, Tyldesley S, Pai H, McKenzie M, Halperin R, Duncan G, et al. An Updated Analysis of the Survival Endpoints of ASCENDE-RT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023;115(5): 1061-1070. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528488/>
763. Kee D, Gal J, Falk A, Schiappa R, Chand M, Gautier M, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2018;70: 265-271. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326422/>
764. Martinez A, Demanes D, Galalae R, Vargas C, Bertermann H, Rodriguez R, et al. Lack of benefit from a short course of androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;62: 1322-1331. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029788>
765. Galalae R, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58: 1048-1055. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001244>
766. Galalae R, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J, et al. 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: 135-141. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520907>
767. Martinez A, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G, et al. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;53: 316-327. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023135>
768. Deger S, Boehmer D, Roigas J, Schink T, Wernecke K, Wiegel T, et al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2005;47: 441-448. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774239>
769. Brenner D, Martinez A, Edmundson G, Mitchell C, Thames H, Armour E. 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: 6-13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777617>
770. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulas V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol.* 2009;327945. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730753>
771. Slevin, F, Zattoni, F, Checcucci, E, Cumberbatch, MGK, Nacchia, A, Cornford, P, et.al. A Systematic Review of the Efficacy and Toxicity of Brachytherapy Boost Combined with External Beam Radiotherapy for Nonmetastatic Prostate Cancer.. *Eur Urol Oncol*, 2024. 7 (4)(4): p. 677-696.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38151440/>
772. Henry A, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, et al. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys.* 2010;76: 50-56. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005453>
773. Sylvester J, Grimm P, Blasko J, Millar J, Orio P, Skoglund S, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys.* 2007;67: 57-64. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084544>

774. Merrick G, Butler W, Wallner K, Galbreath R, Allen Z, Lief J, et al. Influence of body mass index on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Urology*. 2005;65: 95-100. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667872>
775. Prada P, Juan G, Gonzalez-Suarez H, Fernandez J, Jimenez I, Amon J, et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent iodine implants. *BJU Int*. 2010;106: 32-36. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20067460>
776. Wong W, Vora S, Schild S, Ezzell G, Andrews P, Ferrigni R, et al. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer*. 2009;115: 5596-5606. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670452>
777. Stone N, Stone M, Rosenstein B, Unger P, Stock R. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. *J Urol*. 2011;185: 495-500. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167528>
778. Ho A, Burri R, Cesaretti J, Stone N, Stock R. Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75: 16-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289266>
779. Vassil AD ME, Ciezki JP. Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. 2010; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378156>
780. Miszczyk M, Magrowski Ł, Krzysztofiak T, Stando R, Majewski W, Stawiski K, et al. Brachytherapy boost improves survival and decreases risk of developing distant metastases compared to external beam radiotherapy alone in intermediate and high risk group prostate cancer patients. *Radiother Oncol*. 2023;183: 109632. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36963442/>
781. Parry M, Nossiter J, Sujenthiran A, Cowling T, Patel R, Morris M, et al. Impact of High-Dose-Rate and Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost on Toxicity, Functional and Cancer Outcomes in Patients Receiving External Beam Radiation Therapy for Prostate Cancer: A National Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(5): 1219-1229. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279595/>
782. Pieters B, de Back D, Koning C, Zwinderman A. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009;93(2): 168-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19748692/>
783. Jackson WC, Hartman HE, Dess RT, Birer SR, Soni PD, Hearn JWD, et al. Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38: 3024-3031. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396488/>
784. Haney, CM, Kowalewski, KF, Westhoff, N, Holze, S, Checcuci, E, Neuberger, M, et.al. Robot-assisted Versus Conventional Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials.. *Eur Urol Focus*, 2023. 9 (6)(6): p. 930-937.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37353415/>
785. Ilic, D, Evans, SM, Allan, CA, Jung, JH, Murphy, D, Frydenberg, M, Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review.. *BJU Int*, 2018. 121 (6)(6): p. 845-853.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29063728/>

786. Attard G, Murphy L, Clarke N, Cross W, Jones R, Parker C, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2022;399(10323): 447-460. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953525/>
787. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373: 301-308. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>
788. Shelley M, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason M. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2009;35: 9-17. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>
789. Shelley M, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason M. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat. Rev*. 2009;35: 540-546. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493624>
790. Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, Vaccaro V, Milella M, Nistico C, et al. Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer*. 2010;10: 675. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21143897>
791. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri E, Sperduti I, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2009;115: 3446-3456. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484790>
792. Pommier P, Chabaud S, Lagrange J, Richaud P, Lesaunier F, Le PE, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J. Clin. Oncol*. 2007;25: 5366-5373. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>
793. Blanchard P, Faivre L, Lesaunier F, Salem N, Mesgouez-Nebout N, Deniau-Alexandre E, et al. Outcome According to Elective Pelvic Radiation Therapy in Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer: A Secondary Analysis of the GETUG 12 Phase 3 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(1): 85-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26576711/>
794. Gongora M, Stranne J, Johansson E, Bottai M, Thellenberg Karlsson C, Brasso K, et al. Characteristics of Patients in SPCG-15-A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy with Primary Radiotherapy plus Androgen Deprivation Therapy in Men with Locally Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci*. 2022;41: 63-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35813256/>
795. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois J, Mirimanoff R, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002;360: 103-106. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
796. Denham J, Steigler A, Lamb D, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 9601 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005;6: 841-850. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257791>
797. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya L, Ebacher A, Fortin A, Wang C, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure

- when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. J Urol. 2004;171: 1137-1140. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767287>
798. Pilepich M, Winter K, Lawton C, Krisch R, Wolkov H, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005;61: 1285-1290. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>
799. Zagars G, Johnson D, von Eschenbach A, Hussey D. 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: 1085-1091. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3133327>
800. Tyrrell C, Payne H, See W, McLeod D, Wirth M, Iversen P, et al. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. Radiother. Oncol. 2005;76: 4-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145740>
801. Granfors T, Modig H, Damber J, 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: 544-547. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813885>
802. Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov H, Rubin P, Lee R, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J. Clin. Oncol. 2008;26: 585-591. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>
803. Hanks G, Pajak T, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol. 2003;21: 3972-3978. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581419>
804. Roach M, Moughan J, Lawton C, Dicker A, Zeitzer K, Gore E, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(11): 1504-1515. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316827/>
805. Murthy, V, Maitre, P, Kannan, S, Panigrahi, G, Krishnatry, R, Bakshi, G, et.al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial.. J Clin Oncol, 2021. 39 (11)(11): p. 1234-1242.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497252/>
806. Murakami M, Ishikawa H, Sekino Y, Nishiyama H, Suzuki H, Sugahara S, et al. Moderately hypofractionated proton beam therapy for localized prostate cancer: 5-year outcomes of a phase II trial. J Radiat Res. 2024;65(3): 402-407. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38739903/>
807. Takagi M, Demizu Y, Fujii O, Terashima K, Niwa Y, Daimon T, et al. Proton Therapy for Localized Prostate Cancer: Long-Term Results From a Single-Center Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;109(4): 964-974. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186616/>
808. Choo R, Hillman D, Mitchell C, Daniels T, Vargas C, Rwigema J, et al. Late Toxicity of Moderately Hypofractionated Intensity-Modulated Proton Therapy Treating the Prostate and Pelvic Lymph Nodes for High-Risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023;115(5): 1085-1094. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36427645/>

809. Hoskin P, Rojas A, Bownes P, Lowe G, Ostler P, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012;103(2): 217-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22341794/>
810. Olarte A, Cambeiro M, Moreno-Jiménez M, Arbea L, Pérez-Gracia J, Gil-Bazo I, et al. Dose escalation with external beam radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high risk prostate cancer: Comparison of two consecutive high-dose-rate schemes. *Brachytherapy.* 2016;15(2): 127-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26832677/>
811. Fischer-Valuck B, Rao Y, Brenneman R, Patel P, Filson C, Jani A, et al. Overall survival comparison between androgen deprivation therapy (ADT) plus external beam radiation therapy (EBRT) vs ADT plus EBRT with brachytherapy boost in clinically node-positive prostate cancer. *Brachytherapy.* 2020;19(5): 557-566. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624405/>
812. Corkum M, Buyyounouski M, Chang A, Chung H, Chung P, Cox B, et al. Salvage prostate brachytherapy in radiorecurrent prostate cancer: An international Delphi consensus study. *Radiother Oncol.* 2023;184: 109672. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37059334/>
813. Valle L, Lehrer E, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol.* 2021;80(3): 280-292. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309278/>
814. Shen B, Liu J, Wu D, Guo J. Evaluation of the safety and efficacy of high-dose rate brachytherapy for radiorecurrent prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Strahlenther Onkol.* 2024;200(8): 655-670. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38386054/>
815. Swanson G, Thompson I, Basler J. Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. *Cancer.* 2006;106: 2531-2539. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700035>
816. Fossati N, Willemse P, Van den Broeck T, van den Bergh R, Yuan C, Briers E, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;72: 84-109. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351>
817. Da Pozzo L, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol.* 2009;55: 1003-1011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211184>
818. Briganti A, Karnes R, Da Pozzo L, Cozzarini C, Capitanio U, Gallina A, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol.* 2011;59: 832-840. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694>
819. Abdollah F, Karnes R, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32: 3939-3947. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445>
820. Tilki D, Preisser F, Tennstedt P, Tober P, Mandel P, Schlomm T, et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int.* 2016; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743493>
821. Jegadeesh N, Liu Y, Zhang C, Zhong J, Cassidy R, Gillespie T, et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. *Cancer.* 2017;123: 512-520. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859018>

822. Schröder F, Kurth K, Fossa S, Hoekstra W, Karthaus P, de Pijck L, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur. Urol.* 2009;55: 14-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823693>
823. Lawton C, Winter K, Grignon D, Pilepich M. 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: 800-807. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>
824. Lawton C, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic J, Hanks G, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49: 937-946. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240234>
825. Kleeberg U. Endokrine Therapie versus Beobachtung nach R0-Resektion nodal positiver Prostatakarzinome. *Strahlenther Onkol.* 2000;176: 293-294. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10897259>
826. Iversen P, Wirth M, See W, McLeod D, Klimberg I, Gleason D, et al. Is the efficacy of hormonal therapy affected by lymph node status? data from the bicalutamide (Casodex) Early Prostate Cancer program. *Urology.* 2004;63: 928-933. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134983>
827. Messing E, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006;7: 472-479. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>
828. Aus G, Nordenskjöld 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: 627-631. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363>
829. Schmidt J, Gibbons R, Murphy G, 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: 51-57. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8545281>
830. deVere WR, Babaian R, Feldman M, Krane R, Olsson C. Adjunctive therapy with interstitial irradiation for prostate cancer. *Urology.* 1982;19: 395-398. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6803419>
831. Swanson, G.P., Thompson, I.M., Basler, J., Treatment options in lymph node-positive prostate cancer. *Cancer.* 2006. 106(12): p. 2531-2539.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700035>
832. Robnett T, Whittington R, Malkowicz S, Brereton H, van Arsdalen K, Drach G, et al. Long-term use of combined radiation therapy and hormonal therapy in the management of stage D1 prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;53: 1146-1151. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12128114>
833. Briganti A, Karnes J, Da Pozzo L, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+

- patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol.* 2009;55: 261-270. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838212>
834. Boorjian S, Thompson R, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh E, Karnes R, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2007;178: 864-870. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631342>
 835. Fossati, N., Willemse, P.M., Van den Broeck, T., van den Bergh, R.C.N., Yuan, C.Y., Briers, E., et.al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017. 72(1): p. 84-109.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351>
 836. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;77(4): 403-417. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773328/>
 837. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Lancet.* 2012;380: 2018-2027. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23084481/>
 838. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT). *Lancet.* 2020;396: 1413-1421. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002429/>
 839. Vale C, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer. *Lancet.* 2020;396: 1422-1431. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002431/>
 840. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 0803/ANZUP RAVES). *Lancet Oncol.* 2020;21: 1331-1340. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002437/>
 841. Thompson I, Tangen C, Paradelo J, Lucia M, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009;181: 956-962. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
 842. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17). *Lancet Oncol.* 2020;21: 1341-1352. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002438/>
 843. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy. *European urology.* 2014;66: 243-250. URL: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680359>
 844. Parker, CC, Petersen, PM, Cook, AD, Clarke, NW, Catton, C, Cross, WR, et.al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): long-term outcomes in the RADICALS-RT trial (NCT00541047).. *Ann Oncol.* 2024. 35 (7)(7): p. 656-666.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38583574/>
 845. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer Part II-2020 Update: Treatment

- of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2021;79: 263-282. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33039206>
846. Parker, CC, Petersen, PM, Cook, AD, Clarke, NW, Catton, C, Cross, WR, et.al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): long-term outcomes in the RADICALS-RT trial (NCT00541047).. Ann Oncol, 2024. 35 (7)(7): p. 656-666.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38583574/>
847. Parker, CC, Petersen, PM, Cook, AD, Clarke, NW, Catton, C, Cross, WR, et.al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): long-term outcomes in the RADICALS-RT trial (NCT00541047).. Ann Oncol, 2024. 35 (7)(7): p. 656-666.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38583574/>
848. Parker, CC, Petersen, PM, Cook, AD, Clarke, NW, Catton, C, Cross, WR, et.al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): long-term outcomes in the RADICALS-RT trial (NCT00541047).. Ann Oncol, 2024. 35 (7)(7): p. 656-666.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38583574/>
849. Hackman G, Taari K, Tammela TL, Matikainen M, Kouri M, Joensuu T, et al. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. Eur Urol. 2019;76: 586-595. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375279/>
850. Parker, CC, Petersen, PM, Cook, AD, Clarke, NW, Catton, C, Cross, WR, et.al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): long-term outcomes in the RADICALS-RT trial (NCT00541047).. Ann Oncol, 2024. 35 (7)(7): p. 656-666.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38583574/>
851. Parker, CC, Petersen, PM, Cook, AD, Clarke, NW, Catton, C, Cross, WR, et.al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): long-term outcomes in the RADICALS-RT trial (NCT00541047).. Ann Oncol, 2024. 35 (7)(7): p. 656-666.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38583574/>
852. Parker, CC, Petersen, PM, Cook, AD, Clarke, NW, Catton, C, Cross, WR, et.al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): long-term outcomes in the RADICALS-RT trial (NCT00541047).. Ann Oncol, 2024. 35 (7)(7): p. 656-666.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38583574/>
853. Sayan M, Tilki D, D'Amico A. Postoperative Management of Prostate Cancer-Optimizing Prostate Cancer Care. JAMA Oncol. 2024;10(9): 1169-1170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38990544/>
854. Ghadjar P, Wiegel T. Re. European urology. 2021; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33612373/>
855. Tilki D, van den Bergh R, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2024;86(2): 164-182. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38688773/>
856. Crouzet S, Chapelon J, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. Eur Urol. 2014;65: 907-914. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669165>
857. Ganzer R, Fritsche H, Brandtner A, Brundl J, Koch D, Wieland W, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. BJU Int. 2013;112: 322-329. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356910>

858. Ramsay, C.R., Adewuyi, T.E., Gray, J., Hislop, J., Shirley, M.D., Jayakody, S., et.al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19(49): p. 1-490.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140518>
859. Cordeiro, E.R., Cathelineau, X., Thuroff, S., Marberger, M., Crouzet, S., de la Rosette, J.J., High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int*, 2012. 110(9): p. 1228-1242.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672199>
860. Uchida, T., Tomonaga, T., Kim, H., Nakano, M., Shoji, S., Nagata, Y., et.al. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol*, 2015. 193(1): p. 103-110.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079940>
861. Berge, V., Dickinson, L., McCartan, N., Hindley, R.G., Diep, L.M., Emberton, M., et.al. Morbidity associated with primary high intensity focused ultrasound and redo high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. *J Urol*, 2014. 191(6): p. 1764-1769.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373800>
862. Uchida, T., Shoji, S., Nakano, M., Hongo, S., Nitta, M., Murota, A., et.al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol*, 2009. 16(11): p. 881-886.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863624>
863. Uchida, T., Shoji, S., Nakano, M., Hongo, S., Nitta, M., Murota, A., et.al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol*, 2009. 16(11): p. 881-886.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863624>
864. Azzouzi A, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel H, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017;18: 181-191. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007457>
865. Gill IS, Azzouzi AR, Emberton M, Coleman JA, Coeytaux E, Scherz A, et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2018;200: 786-793. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864437/>
866. Rodriguez-Rivera JA, Rodriguez-Lay R, Zegarra-Montes L, Benzaghrou F, Gaillac B, Azzouzi AR, et al. Extensión de la indicación de terapia fotodinámica dirigida vascular con padeliporfina (WST11). *Actas urológicas españolas*. 2018;42: 632-638. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29699883/>
867. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. *Eur Urol*. 2006;50: 927-934. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
868. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz J, Schostak M, Wieland W, et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology*. 2008;72: 1329-1333. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829078>
869. Cordeiro E, Cathelineau X, Thuroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette J. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110: 1228-1242. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672199>
870. Golan R, Bernstein AN, McClure TD, Sedrakyan A, Patel NA, Parekh DJ, et al. Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and

- Salvage Settings. The Journal of urology. 2017;198: 1000-1009. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433640/>
871. Shoji S, Nakano M, Fujikawa H, Endo K, Hashimoto A, Tomonaga T, et al. Urethra-sparing high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association. 2015;22: 1043-1049. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26251127/>
872. 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. Japanese journal of clinical oncology. 2008;38: 192-199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18281309/>
873. Ziglioli F, Baciarello M, Maspero G, Bellini V, Bocchialini T, Cavalieri D, et al. Oncologic outcome, side effects and comorbidity of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for localized prostate cancer A review. Ann Med Surg (Lond). 2020;56: 110-115. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32637083
874. Uchida T, Tomonaga T, Kim H, Nakano M, Shoji S, Nagata Y, et al. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer. J Urol. 2015;193: 103-110. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079940>
875. Thuroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. J Urol. 2013;190: 702-710. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415962>
876. Dickinson L, Arya M, Afzal N, Cathcart P, Charman S, Cornaby A, et al. Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Nonmetastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry Cohort. Eur Urol. 2016;70: 668-674. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951947>
877. Berge V, Dickinson L, McCartan N, Hindley R, Diep L, Emberton M, et al. Morbidity associated with primary high intensity focused ultrasound and redo high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. J Urol. 2014;191: 1764-1769. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373800>
878. Cytron S, Greene D, Witzsch U, Nylund P, Bjerkklund Johansen TE. Cryoablation of the prostate. Prostate cancer and prostatic diseases. 2009;12: 339-346. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19901934/>
879. Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher PMA, Ernst SD, Rewcastle JC, Lau H, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. Cancer. 2010;116: 323-330. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19937954/>
880. Shelley M, Wilt T, Coles B, Mason M. Cryotherapy for localised prostate cancer. Cochrane Database. Syst. Rev. 2007;CD005010. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636783>
881. Chin JL, Al-Zahrani AA, Autran-Gomez AM, Williams AK, Bauman G. Extended followup oncologic outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). The Journal of urology. 2012;188: 1170-1175. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901586/>
882. Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, Reddy B, Coles B, Dahm P. Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;CD005010. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005010.pub3>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494517/>

883. Gao L, Yang L, Qian S, Tang Z, Qin F, Wei Q, et al. Cryosurgery would be An Effective Option for Clinically Localized Prostate Cancer. Scientific reports. 2016;6: 27490. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27271239/>
884. Blazevski A, Scheltema MJ, Amin A, Thompson JE, Lawrentschuk N, Stricker PD. Irreversible electroporation (IRE). BJU international. 2020;125: 369-378. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725935/>
885. Collettini F, Enders J, Stephan C, Fischer T, Baur ADJ, Penzkofer T, et al. Image-guided Irreversible Electroporation of Localized Prostate Cancer. Radiology. 2019;292: 250-257. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161973/>
886. Blazevski A, Scheltema MJ, Yuen B, Masand N, Nguyen TV, Delprado W, et al. Oncological and Quality-of-life Outcomes Following Focal Irreversible Electroporation as Primary Treatment for Localised Prostate Cancer. European urology oncology. 2020;3: 283-290. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103721/>
887. Morozov A, Taratkin M, Barret E, Singla N, Bezrukov E, Chinenov D, et al. A systematic review of irreversible electroporation in localised prostate cancer treatment. Andrologia. 2020;e13789. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786087/>
888. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider J, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2014;370(10): 932-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24597866/>
889. Studer U, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de RT, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J. Clin. Oncol. 2006;24: 1868-1876. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
890. NCCN Distress Thermometer. NCCN Guidelines Version 1.2024 Distress Management. 2024; URL: www.nccn.org/docs/default-source/patient-resources/nccn_distress_thermometer.pdf.
891. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment>, abgerufen am 24.10.2024.
892. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Tabellen/_tabellen-innen-lebenserwartung-sterbetafelhtml, abgerufen am 24.10.2024.
893. https://www.dggeriatrie.de/images/Bilder/PosterDownload/200331_DGG_Platat_A4_Clinical_Frailty_Scale_CFS.pdf; abgerufen am 31.10.2024; https://www.anqch/fileadmin/redaktion/deutsch/CIRS_V_201303_Dpdf, abgerufen am 31.10.2024.
894. <https://pose-trial.org/wp-content/uploads/2017/04/Mini-Cog-deutsch-f%C3%BCr-POSE.pdf>, abgerufen am 24.10.2024.
895. Dutch Urological Association. Prostate Cancer Nation-wide guideline Version 10. 2007
896. Amling C, Bergstralh E, Blute M, Slezak J, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?. J Urol. 2001;165: 1146-1151. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>
897. Stephenson A, Kattan M, Eastham J, Dotan Z, Bianco F, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized

- definition. J. Clin. Oncol. 2006;24: 3973-3978. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
898. Freedland S, Sutter M, Dorey F, Aronson W. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy Prostate-specific antigen. Urology. 2003;61: 365-369. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597949>
899. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley W, Sokol G, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006;65: 965-974. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>
900. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008; URL: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>
901. Foster L, Jajodia P, Fournier G, 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: 1024-1028. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>
902. Fowler J, Brooks J, Pandey P, Seaver L. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol. 1995;153: 1011-1014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>
903. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Matveev V, Mason M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. 2009
904. Nguyen P, D'Amico A, Lee A, Suh W. 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: 1417-1428. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>
905. Adler G, Seufferlein T. [Hope and disappointment in cancer medicine]. Z Arztl Fortbild Qualitatssich. 2007;101: 287-92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17711253>
906. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with Ga-PSMA-HBED-CC than with F-Fluoroethylcholine PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993315>
907. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43: 34-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404016>
908. Morigi J, Stricker P, van Leeuwen P, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. J Nucl Med. 2015;56: 1185-1190. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112024>
909. Afshar-Oromieh A, Zechmann C, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart H, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41: 11-20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072344>
910. van Leeuwen P, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being

- considered for salvage radiation treatment. *BJU Int.* 2016;117: 732-739. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683282>
911. Shakespeare T. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol.* 2015;10: 233. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582424>
912. Emmett L, Tang R, Nandurkar R, Hruby G, Roach P, Watts J, et al. 3-Year Freedom from Progression After. *J Nucl Med.* 2020;61(6): 866-872. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676727/>
913. Meijer D, Eppinga W, Mohede R, Vanneste B, Meijnen P, Meijer O, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Is Associated with Improved Oncological Outcome in Men Treated with Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(2): 146-152. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35074282/>
914. Pound C, Partin A, Eisenberger M, Chan D, Pearson J, Walsh P. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281: 1591-1597. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
915. Stephenson, A.J., Kattan, M.W., Eastham, J.A., Dotan, Z.A., Bianco, F.J., Jr., Lilja, H., et.al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J. Clin. Oncol.* 2006. 24(24): p. 3973-3978.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
916. Freedland, S.J., Sutter, M.E., Dorey, F., Aronson, W.J., Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology*, 2003. 61(2): p. 365-369.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597949>
917. Roach, M., III, Hanks, G., Thames, H., Jr., Schellhammer, P., Shipley, W.U., Sokol, G.H., et.al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. 65(4): p. 965-974., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>
918. Horwitz E, Thames H, Kuban D, Levy L, Kupelian P, Martinez A, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol.* 2005;173: 797-802. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272>
919. Fitch D, McGrath S, Martinez A, Vicini F, Kestin L. 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: 1430-1439. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765527>
920. Buyyounouski M, Hanlon A, Eisenberg D, Horwitz E, Feigenberg S, Uzzo R, et al. Defining biochemical failure after radiotherapy with and without androgen deprivation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63: 1455-1462. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169682>
921. Denham J, Kumar M, Gleeson P, Lamb D, Joseph D, Atkinson C, et al. Recognizing false biochemical failure calls after radiation with or without neo-adjuvant androgen deprivation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74: 404-411. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176272>
922. Foster, L.S., 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): p. 1024-1028.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>
923. Fowler, J.E., Jr., Brooks, J., Pandey, P., Seaver, L.E., Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*, 1995. 153(3 Pt 2): p. 1011-1014.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>
924. Nguyen, P.L., D'Amico, A.V., Lee, A.K., Suh, W.W., Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer*, 2007. 110(7): p. 1417-1428.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694553>
925. Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdoell M. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48: 355-367. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974448>
926. Scardino P. The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Semin. Urol*. 1983;1: 243-252. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6399610>
927. Fendler W, Calais J, Eiber M, Flavell R, Mishoe A, Feng F, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(6): 856-863. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920593/>
928. Fendler W, Ferdinandus J, Czernin J, Eiber M, Flavell R, Behr S, et al. Impact of. *J Nucl Med*. 2020;61(12): 1793-1799. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358094/>
929. Morris M, Rowe S, Gorin M, Saperstein L, Pouliot F, Josephson D, et al. Diagnostic Performance of. *Clin Cancer Res*. 2021;27(13): 3674-3682. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622706/>
930. Fleming M, Hermsen R, Purysko A, Chau A, Davis P, Chapin B, et al. True-Positive. *J Nucl Med*. 2024;65(7): 1080-1086. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38782456/>
931. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman M, Murphy D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387>
932. Prostate Cancer. 2024
933. Pound, C.R., Partin, A.W., Eisenberger, M.A., Chan, D.W., Pearson, J.D., Walsh, P.C., Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281(17): p. 1591-1597.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
934. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur. Urol*. 2007;52: 423-429. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397992>
935. Gomez P, Manoharan M, Kim S, Soloway M. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated?. *BJU Int*. 2004;94: 299-302. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855>
936. Tilki D, Preisser F, Graefen M, Huland H, Pompe R. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*. 2019;75: 896-900. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955970/>

937. van den Broeck T, van den Bergh R, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;75: 967-987. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843/>
938. Freedland S, de Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto G, Pieczonka C, et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(16): 1453-1465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37851874/>
939. Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, Sargos P, Latorzeff I, Lagrange JL, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16). *The Lancet. Oncology*. 2019;20: 1740-1749. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629656/>
940. Goluboff E, Prager D, Rukstalis D, Giantonio B, Madorsky M, Barken I, et al. Safety and efficacy of exisulind for treatment of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*. 2001;166: 882-886. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490238>
941. Moul J, Wu H, Sun L, McLeod D, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J. Urol*. 2004;171: 1141-1147. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767288>
942. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Prostate Cancer: diagnosis and treatment, 2008., <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>
943. Wilt, T.J., Fair, B., MacDonald, R., Rutks, I., Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev*, 2001. p. CD003506., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>
944. Tendulkar R, Agrawal S, Gao T, Efsthathiou J, Pisansky T, Michalski J, et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *Journal of clinical oncology*. 2016;34: 3648-3654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528718/>
945. 05 ng/ml and impact of post-SRT PSA nadir in post-prostatectomy recurrent prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2019;22: 344-349. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487644/>
946. Shipley W, Seiferheld W, Lukka H, Major P, Heney N, Grignon D, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376: 417-428. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146658/>
947. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Hocht S, Miller K, Siegmann A, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2009;73: 1009-1016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>
948. Ghadjjar P, Aebbersold DM, Albrecht C, Böhmer D, Flentje M, Ganswindt U, et al. Use of androgen deprivation and salvage radiation therapy for patients with prostate cancer and biochemical recurrence after prostatectomy. *Strahlenther Onkol*. 2018;194: 619-626. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383406/>
949. Kishan AU, Tendulkar RD, Tran PT, Parker CC, Nguyen PL, Stephenson AJ, et al. Optimizing the Timing of Salvage Postprostatectomy Radiotherapy and the Use of Concurrent Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *European urology oncology*. 2018;1: 3-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100226/>

950. Spratt D, Dess R, Zumsteg Z, Lin D, Tran P, Morgan T, et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *European urology*. 2018;73: 156-165. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716370/>
951. Bartkowiak D, Thamm R, Siegmann A, Böhmer D, Budach V, Wiegel T. Lead-time bias does not falsify the efficacy of early salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2020;154: 255-259. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920006/>
952. King CR. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;121: 199-203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863963/>
953. Preisser F, Chun FKH, Pompe RS, Heinze A, Salomon G, Graefen M, et al. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *European urology*. 2019;76: 106-114. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30772034/>
954. Ploussard G, Fossati N, Wiegel T, D'Amico A, Hofman MS, Gillessen S, et al. Management of Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy. *European urology oncology*. 2021;[Epub ahead of print]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574012/>
955. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Thamm R, Hinke A, Stöckle M, et al. Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;91: 288-294. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445556
956. Bartkowiak D, Siegmann A, Böhmer D, Budach V, Wiegel T. The impact of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy on the efficacy of salvage radiotherapy in patients with primary N0 prostate cancer. *BJU international*. 2019;124: 785-791. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31220400/>
957. Dess RT, Sun Y, Jackson WC, Jairath NK, Kishan AU, Wallington DG, et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. *JAMA oncology*. 2020;6: 735-743. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215583/>
958. Trock B, Han M, Freedland S, Humphreys E, DeWeese T, Partin A, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008;299: 2760-2769. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
959. van den Broeck T, van den Bergh R, Briers E, Cornford P, Cumberbatch M, Tilki D, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer. *European urology focus*. 2020;6: 231-234. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248850/>
960. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, Zwahlen DR, Hölscher T, Gut P, et al. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy. *Journal of clinical oncology*. 2015;33: 4158-4166. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527774/>
961. Heidenreich A, Richter S, Thuer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol*. 2010;57: 437-443. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>

962. Parekh A, Graham P, Nguyen P. Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. *Semin Radiat Oncol.* 2013;23: 222-234. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763889>
963. Crouzet S, Blana A, Murat F, Pasticier G, Brown S, Conti G, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int.* 2017;119: 896-904. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063191>
964. Kanthabalan A, Peters M, van Vulpen M, McCartan N, Hindley R, Emara A, et al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radio recurrent prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120: 246-256. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28258616>
965. 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: 584-586. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453762>
966. Murat F, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radio recurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;55: 640-647. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508188>
967. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, et al. EAU guidelines on prostate cancer. 2011
968. Bianco F, Scardino P, Stephenson A, Diblasio C, Fearn P, Eastham J. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62: 448-453. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890586>
969. Heidenreich A, Semrau R, Thuer D, Pfister D. Die radikale Salvageprostatektomie: Therapie der lokalen Prostatarezidivs nach Strahlentherapie. *Urologe A.* 2008;47: 1441-1446. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806991>
970. Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2019;6: CD003506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194882/>
971. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE). *Lancet Oncol.* 2019;20: 686-700. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987939/>
972. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine.* 2017;377: 352-360. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578607/>
973. Sweeney C, Chen Y, Carducci M, Liu G, Jarrard D, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373: 737-746. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>
974. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes A, Chung B, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN). *Lancet Oncol.* 2019;20: 1518-1530. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578173/>

975. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381: 13-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150574/>
976. Armstrong A, Szmulewitz R, Petrylak D, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37: 2974-2986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516/>
977. Smith M, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg C, Crawford E, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12): 1132-1142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179323/>
978. Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg C, Crawford E, et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(20): 3595-3607. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795843/>
979. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399(10336): 1695-1707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405085/>
980. 70 years): The PEACE-1 trial. *ASCO GU*. 2023
981. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes A, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol*. 2024;: JCO2401798. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39279580/>
982. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30: 1992-2003. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560068/>
983. Wilt T, air B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev*. 2001;CD003506. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>
984. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev B, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377: 352-360. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607>
985. James N, Clarke N, Cook A, Ali A, Hoyle A, Attard G, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer*. 2022;151(3): 422-434. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411939/>
986. European Medicines Agency. Erleada: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024; URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/erleada-epar-product-information_de.pdf
987. European Medicines Agency. Xtandi: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024; URL: www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.pdf

988. European Medicines Agency. Zytiga: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024; URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_de.pdf
989. European Medicines Agency. Nubega: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024; URL: http://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/nubega-epar-product-information_de.pdf
990. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Br. J. Urol. 1997;79: 235-246. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
991. Walsh P. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. J Urol. 1997;158(4): 1623-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302187/>
992. Byar D, Corle D. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI. Monogr. 1988;165-170. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050535>
993. Zengerling F, Jakob J, Schmidt S, Meerpohl J, Blümle A, Schmucker C, et al. Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021;8(8): CD012548. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34350976/>
994. Kunath F, Grobe H, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(6): CD009266. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979481/>
995. Yanagisawa T, Kawada T, Mori K, Shim S, Mostafaei H, Sari Motlagh R, et al. Impact of performance status on efficacy of systemic therapy for prostate cancer: a meta-analysis. BJU Int. 2023;132(4): 365-379. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37395151/>
996. Rajwa P, Yanagisawa T, Heidegger I, Zattoni F, Marra G, Soeterik T, et al. Association between age and efficacy of combination systemic therapies in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023;26(1): 170-179. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36284192/>
997. Chi K, Chowdhury S, Bjartell A, Chung B, Pereira de Santana Gomes A, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021;39(20): 2294-2303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914595/>
998. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. Apalutamid (Prostatakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte. 2020; URL: https://www.iqwig.de/download/a20-20_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
999. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. Apalutamid (Prostatakarzinom) Addendum zum Auftrag A20-20 Version: 10. IQWiG-Berichte. 2020; URL: https://www.iqwig.de/download/a20-62_apalutamid_addendum-zum-auftrag-a20-20_v1-0.pdf
1000. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostata-karzinom (mHSPC)).

- 2020; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf
1001. Armstrong A, Azad A, Iguchi T, Szmulewitz R, Petrylak D, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(15): 1616-1622. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420921/>
1002. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung A21-77: Enzalutamid (Prostatakarzinom). Kurzfassung der Nutzenbewertung. 2021;1.0: URL: https://www.iqwig.de/download/a21-77_enzalutamid_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
1003. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie). 2021; URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf
1004. James N, de Bono J, Spears M, Clarke N, Mason M, Dearnaley D, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377: 338-351. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578639>
1005. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 605. 2018;1.0: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abirateronacetat-D-337.pdf
1006. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). 2018; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf
1007. James N, Sydes M, Clarke N, Mason M, Dearnaley D, Spears M, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387: 1163-1177. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>
1008. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14: 149-158. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>
1009. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naïve Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel. *European urology*. 2018;73: 847-855. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475737/>
1010. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Darolutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1584. 2023;1.0: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6523/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Darolutamid-D-928.pdf
1011. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom,

- metastasiert, hormonsensitiv,. 2023; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9782/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_TrG.pdf
1012. Loblaw D, Mendelson D, Talcott J, Virgo K, Somerfield M, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. J. Clin. Oncol. 2004;22: 2927-2941. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184404>
1013. Morote J, Aguilar A, Planas J, Trilla E. Definition of Castrate Resistant Prostate Cancer: New Insights. Biomedicines. 2022;10(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35327491/>
1014. Oefelein M, Feng A, Scolieri M, Ricchiutti D, Resnick M. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology. 2000;56(6): 1021-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113751/>
1015. Morote J, Planas J, Salvador C, Raventós C, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int. 2009;103(3): 332-5; discussion 335. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007366/>
1016. Pickles T, Hamm J, Morris W, Schreiber W, Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter?. BJU Int. 2012;110(11 Pt B): E500-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564197/>
1017. Klotz L, O'Callaghan C, Higano T, Goldenberg L, Ding K, Crook J. MP74-01 NADIR TESTOSTERONE ON ADT PREDICTS FOR TIME TO CASTRATE RESISTANT PROGRESSION: A SECONDARY ANALYSIS OF THE PR-7 INTERMITTENT VS CONTINUOUS ADT TRIAL. Journal of Urology. 2014;191: e855-e856. URL: <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/j.juro.2014.02.2334>
1018. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 11). Eur J Cancer. 2009;45(2): 228-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
1019. AMWF online. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/128-001OL>
1020. AMWF online. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-054OL>
1021. Boyle H, Alibhai S, Decoster L, Efsthathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. Eur J Cancer. 2019;116: 116-136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195356/>
1022. AMWF online. S1-Leitlinie Geriatrisches Assessment der Stufe 2 - Living Guideline. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/084-002LG>
1023. Smith M, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018;378: 1408-1418. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420164/>
1024. Small E, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol. 2019;30: 1813-1820. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560066/>
1025. Smith M, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2020;79: 150-158. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32907777/>

1026. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380: 1235-1246. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/>
1027. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med*. 2020;383: 1040-1049. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905676/>
1028. Sternberg C, Fizazi K, Saad F, Shore N, Giorgi U, Penson D, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382: 2197-2206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469184/>
1029. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378: 2465-2474. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/>
1030. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg C, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER). *Lancet Oncol*. 2019;20: 556-569. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770294/>
1031. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik B, Mainwaring P, Oudard S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19: 1404-1416. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213449/>
1032. Smith M, Kabbavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman M, Bilhartz D, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23: 2918-2925. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860850/>
1033. ESMO. Talazoparib. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-383-1>
1034. Gemeinsamer B. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko). 2020; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/542/>
1035. Fizazi K, Shore N, Smith M, Ramos R, Jones R, Niegisch G, et al. Efficacy and safety outcomes of darolutamide in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer with comorbidities and concomitant medications from the randomised phase 3 ARAMIS trial. *Eur J Cancer*. 2023;192: 113258. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37660438/>
1036. Gemeinsamer B. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko). 2020; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/548/>
1037. ESMO. Enzalutamide: PROSPER. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-179-1>
1038. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, Hochrisiko). 2020; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/551/>
1039. Sokolova A, Cheng H. Genetic Testing in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(1): 5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974718/>
1040. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in

- metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41: 5003-5003. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5003
1041. Saad F, Clarke N, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes J, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(10): 1094-1108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714168/>
 1042. Chi K, Rathkopf D, Smith M, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(18): 3339-3351. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36952634/>
 1043. Agarwal N, Azad A, Carles J, Fay A, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10398): 291-303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37285865/>
 1044. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7): 975-986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880291/>
 1045. Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, et al. Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10): 1297-1307. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36063830/>
 1046. Clarke N, Armstrong A, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Lored E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(9): EVIDoa2200043. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38319800/>
 1047. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison). 2023; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/>
 1048. ESMO. Olaparib. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-365-1>
 1049. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay A, De Giorgi U, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med*. 2024;30(1): 257-264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38049622/>
 1050. Fizazi K, Azad A, Matsubara N, Carles J, Fay A, De Giorgi U, et al. Publisher Correction: First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med*. 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38297094/>
 1051. Azad A, Fizazi K, Matsubara N, Saad F, De Giorgi U, Joung JY, et al. Talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Safety analyses from the randomized, placebo (PBO)-controlled, phase 3 TALAPRO-2 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41: 5053. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5053
 1052. Chi K, Sandhu S, Smith M, Attard G, Saad M, Olmos D, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and

- homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol.* 2023;34(9): 772-782. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37399894/>
1053. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on). 2024; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1013/>
1054. ESMO. Niraparib/abiraterone acetate. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-395-1>
1055. Fizazi K, Piulats J, Reaume M, Ostler P, McDermott R, Gingerich J, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(8): 719-732. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795891/>
1056. Ryan C, Smith M, de Bono J, Molina A, Logothetis C, de SP, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368: 138-148. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>
1057. Beer T, Armstrong A, Rathkopf D, Lortet Y, Sternberg C, Higano C, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371: 424-433. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730>
1058. Tannock I, de WR, Berry W, Horti J, Pluzanska A, Chi K, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004;351: 1502-1512. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>
1059. Ryan C, Smith M, Fizazi K, Saad F, Mulders P, Sternberg C, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16: 152-160. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341>
1060. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (Prostatakarzinom, Progredienz während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie, Kombination mit Prednison oder Prednisolon). 2011; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/19/>
1061. Assi T, Rassy E, Farhat F, Kattan C, Kattan J. Docetaxel Rechallenge in Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Oncol Res Treat.* 2020;43(6): 299-306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380503/>
1062. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Prostatakarzinom, Progredienz während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie). 2020; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/76/>
1063. ESMO. Enzalutamide: ENZAMET. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-178-1>
1064. Kellokumpu-Lehtinen P, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14: 117-124. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294853>
1065. Morris M, Castellano D, Herrmann K, de Bono J, Shore N, Chi K, et al. *Lancet.* 2024;404(10459): 1227-1239. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39293462/>

1066. de Bono J, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376: 1147-1154. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992>
1067. Sartor O, de Bono J, Chi K, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12): 1091-1103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161051/>
1068. Hofman M, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua A, Goh J, et al. [. *Lancet*. 2021;397(10276): 797-804. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/>
1069. Buteau J, Martin A, Emmett L, Iravani A, Sandhu S, Joshua A, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [. *Lancet Oncol*. 2022;23(11): 1389-1397. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36261050/>
1070. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle S, O'Sullivan J, Fossa S, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369: 213-223. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050>
1071. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng Q, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223). *Lancet Oncol*. 2019;20: 408-419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738780/>
1072. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabazitaxel (Prostatakarzinom, Docetaxel-Vorbehandlung, Kombination mit Prednison oder Prednisolon). 2011; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/10/>
1073. ESMO. Cabazitaxel. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-102-1>
1074. Heidenreich A, Scholz H, Rogenhofer S, Arsov C, Retz M, Muller S, et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. *Eur Urol*. 2013;63: 977-982. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116658>
1075. Eisenberger M, Hardy-Bessard A, Kim C, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m. *J Clin Oncol*. 2017;35(28): 3198-3206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28809610/>
1076. Wit R, Bono J, Sternberg C, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381: 2506-2518. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566937
1077. Hofman M, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua A, Goh J, et al. TheraP: 177 Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel—Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40: 5000-5000
1078. Kuo P, Benson T, Messmann R, Groaning M. Why We Did What We Did: PSMA PET/CT Selection Criteria for the VISION Trial. *J Nucl Med*. 2022;63(6): 816-818. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35086895/>
1079. Kratochwil C, Fendler W, Eiber M, Hofman M, Emmett L, Calais J, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(9): 2830-2845. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37246997/>

1080. Schäfer H, Mayr S, Büttner-Herold M, Knorr K, Steinhelfer L, Böger C, et al. Extensive. Eur Urol. 2023;83(5): 385-390. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35688660/>
1081. Leitlinienprogramm Onkologie (OL), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen AWMF-Register-Nummer (032/054OL) Langversion 11. 2017; URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf
1082. ESMO. Radium-223. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-97-1>
1083. Gemeinsamer B. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid (Erneute Nutzenbewertung § 13: Prostatakarzinom). 2020; URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/455/>
1084. Gillessen S, Choudhury A, Rodriguez-Vida A, Nole F, Gallardo Diaz E, Roumeguere TA, et al. Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis. Journal of Clinical Oncology. 2021;39: 5002. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5002
1085. Yamada Y, Beltran H. Clinical and Biological Features of Neuroendocrine Prostate Cancer. Curr Oncol Rep. 2021;23(2): 15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433737/>
1086. Zhou J, Ding J, Qi J. Comparison of Typical Prostate Adenocarcinoma and Rare Histological Variant Prostate Cancer Showed Different Characteristics and Prognosis: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. Eur Urol. 2022;82(2): 152-155. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35221166/>
1087. Aggarwal R, Huang J, Alumkal J, Zhang L, Feng F, Thomas G, et al. Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. J Clin Oncol. 2018;36(24): 2492-2503. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29985747/>
1088. Schaeffer E, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(10): 1067-1096. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37856213/>
1089. Zhu J, Liang X, Wu D, Chen S, Yang B, Mao W, et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes in neuroendocrine prostate cancer: A population-based study. Medicine (Baltimore). 2021;100(15): e25237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847621/>
1090. Merkens L, Sailer V, Lessel D, Janzen E, Greimeier S, Kirfel J, et al. Aggressive variants of prostate cancer: underlying mechanisms of neuroendocrine transdifferentiation. J Exp Clin Cancer Res. 2022;41(1): 46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35109899/>
1091. Conteduca V, Oromendia C, Eng K, Bareja R, Sigouros M, Molina A, et al. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. Eur J Cancer. 2019;121: 7-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31525487/>
1092. Aparicio A, Harzstark A, Corn P, Wen S, Araujo J, Tu S, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(13): 3621-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649003/>
1093. Kránitz N, Szepesváry Z, Kocsis K, Kullmann T. Neuroendocrine Cancer of the Prostate. Pathol Oncol Res. 2020;26(3): 1447-1450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31414399/>

1094. Pouessel D, Gallet B, Bibeau F, Avancès C, Iborra F, Sénesse P, et al. Liver metastases in prostate carcinoma: clinical characteristics and outcome. *BJU Int.* 2007;99(4): 807-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17155968/>
1095. Rummel K, Benson J, Roller L. Prostate adenocarcinoma with osteolytic metastases: Case report and review of the literature. *Radiol Case Rep.* 2021;16(11): 3565-3568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34567333/>
1096. Cheville J, Tindall D, Boelter C, Jenkins R, Lohse C, Pankratz V, et al. Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival. *Cancer.* 2002;95(5): 1028-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209687/>
1097. Okamura S, Fujiwara Y, Nagata K. Multiple osteolytic bone and lung metastases from prostate cancer including small cell carcinoma with marked increases in CEA and Pro-GRP. *Urol Case Rep.* 2019;24: 100883. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211092/>
1098. Sella A, Konichezky M, Flex D, Sulkes A, Baniel J. Low PSA metastatic androgen- independent prostate cancer. *Eur Urol.* 2000;38(3): 250-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10940696/>
1099. Aggarwal R, Romero G, Friedl V, Weinstein A, Foye A, Huang J, et al. Clinical and genomic characterization of Low PSA Secretors: a unique subset of metastatic castration resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(1): 81-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286548/>
1100. Mahal B, Aizer A, Efsthathiou J, Nguyen P. Association of very low prostate-specific antigen levels with increased cancer-specific death in men with high-grade prostate cancer. *Cancer.* 2016;122(1): 78-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371600/>
1101. Bakht M, Yamada Y, Ku S, Venkadakrishnan V, Korsen J, Kalidindi T, et al. Landscape of prostate-specific membrane antigen heterogeneity and regulation in AR-positive and AR-negative metastatic prostate cancer. *Nat Cancer.* 2023;4(5): 699-715. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37038004/>
1102. Laguerre F, Anouar Y, Montero-Hadjadje M. Chromogranin A in the early steps of the neurosecretory pathway. *IUBMB Life.* 2020;72(4): 524-532. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31891241/>
1103. Isgrò M, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867: 125-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530364/>
1104. Hong P, Guo R, Song G, Yang K, Zhang L, Li X, et al. Prognostic role of chromogranin A in castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis. *Asian J Androl.* 2018;20(6): 561-566. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30084431/>
1105. Liu Y, Zhao S, Wang J, Zhu Z, Luo L, Li E, et al. Serum Neuroendocrine Markers Predict Therapy Outcome of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Urol Int.* 2019;102(4): 373-384. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30517936/>
1106. Burgio S, Conteduca V, Menna C, Carretta E, Rossi L, Bianchi E, et al. Chromogranin A predicts outcome in prostate cancer patients treated with abiraterone. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3): 487-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24741024/>
1107. Fan L, Wang Y, Chi C, Pan J, Xun S, Xin Z, et al. Chromogranin A and neurone-specific enolase variations during the first 3 months of abiraterone therapy predict outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(2): 226-232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107595/>

1108. Szarvas T, Csizmarik A, Fazekas T, Hüttl A, Nyirády P, Hadaschik B, et al. Comprehensive analysis of serum chromogranin A and neuron-specific enolase levels in localized and castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2021;127(1): 44-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314509/>
1109. Ploussard G, Rozet F, Roubaud G, Stanbury T, Sargos P, Roupret M. Chromogranin A: a useful biomarker in castration-resistant prostate cancer. *World J Urol.* 2023;41(2): 361-369. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36527470/>
1110. Muoio B, Pascale M, Roggero E. The role of serum neuron-specific enolase in patients with prostate cancer: a systematic review of the recent literature. *Int J Biol Markers.* 2018;33(1): 10-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885659/>
1111. Kamiya N, Akakura K, Suzuki H, Isshiki S, Komiya A, Ueda T, et al. Pretreatment serum level of neuron specific enolase (NSE) as a prognostic factor in metastatic prostate cancer patients treated with endocrine therapy. *Eur Urol.* 2003;44(3): 309-14; discussion 314. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12932928/>
1112. Rosar F, Ribbat K, Ries M, Linxweiler J, Bartholomä M, Maus S, et al. Neuron-specific enolase has potential value as a biomarker for []. *EJNMMI Res.* 2020;10(1): 52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449086/>
1113. Culine S, El Demery M, Lamy P, Iborra F, Avancès C, Pinguet F. Docetaxel and cisplatin in patients with metastatic androgen independent prostate cancer and circulating neuroendocrine markers. *J Urol.* 2007;178(3 Pt 1): 844-8; discussion 848. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631339/>
1114. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, et al. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Ann Oncol.* 2009;20(4): 703-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179557/>
1115. Fléchon A, Pouessel D, Ferlay C, Perol D, Beuzeboc P, Gravis G, et al. Phase II study of carboplatin and etoposide in patients with anaplastic progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with or without neuroendocrine differentiation: results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncol.* 2011;22(11): 2476-2481. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21436186/>
1116. Steineck G, Reuter V, Kelly W, Frank R, Schwartz L, Scher H. Cytotoxic treatment of aggressive prostate tumors with or without neuroendocrine elements. *Acta Oncol.* 2002;41(7-8): 668-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14651212/>
1117. Apostolidis L, Nientiedt C, Winkler E, Berger A, Kratochwil C, Kaiser A, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes and potential novel therapeutic options for patients with neuroendocrine carcinoma of the prostate. *Oncotarget.* 2019;10(1): 17-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713600/>
1118. Corn P, Heath E, Zurita A, Ramesh N, Xiao L, Sei E, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10): 1432-1443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515154/>
1119. Brown L, Halabi S, Somarelli J, Humeniuk M, Wu Y, Oyekunle T, et al. A phase 2 trial of avelumab in men with aggressive-variant or neuroendocrine prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(4): 762-769. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292724/>
1120. Beltran H, Dowlati A, Jain P, Johnson ML, Sanborn RE, Thompson JR, et al. Interim results from a phase 1/2 study of HPN328, a tri-specific, half-life (T1/2) extended DLL3-targeting T-cell

- engager, in patients (pts) with neuroendocrine prostate cancer (NEPC) and other neuroendocrine neoplasms (NEN). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42: 121-121. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.121
1121. Papandreou C, Daliani D, Thall P, Tu S, Wang X, Reyes A, et al. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2002;20(14): 3072-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118020/>
1122. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;76: 115-124. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826218/>
1123. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE). *Lancet*. 2018;392: 2353-2366. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355464/>
1124. Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, Visschere P, Ost P, et al. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer. *Urologic oncology*. 2018;36: 158.e13-158.e20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336978/>
1125. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial. *Eur Urol*. 2019;75: 410-418. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266309/>
1126. Roy S, Fervaha G, Spratt D, Sun Y, Kishan A, Loblaw A, et al. Prostate Radiotherapy in Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2024;86(1): 10-17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38570246/>
1127. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, Sargos P, MacDermott R, Kelly P, et al. Efficacy and safety of prostate radiotherapy in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2024;404(10467): 2065-2076. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39580202/>
1128. Slaoui A, Albisinni S, Aoun F, Assenmacher G, Al Hajj Obeid W, Diamand R, et al. A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer. *World J Urol*. 2019;37: 2343-2353. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706122/>
1129. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6: 650-659. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215577/>
1130. Connor MJ, Smith A, Miah S, Shah TT, Winkler M, Khoo V, et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2020;3: 582-593. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891600/>
1131. Parker C, James N, Brawley C, Clarke N, Ali A, Amos C, et al. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2022;19(6): e1003998. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35671327/>
1132. Ali A, Hoyle A, Haran Á, Brawley C, Cook A, Amos C, et al. Association of Bone Metastatic Burden With Survival Benefit From Prostate Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(4): 555-563. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599706/>

1133. 1782P Prostate radiotherapy reduces long-term risk of obstructive uropathy in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): Results from the STAMPEDE M1|RT comparison. 2023;Volume 34, Supplement 2S963October 2023
1134. Solberg A, Haugen O, Viset T, Bergh A, Tasdemir I, Ahlgren G, et al. Residual prostate cancer in patients treated with endocrine therapy with or without radical radiotherapy: a side study of the SPCG-7 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1): 55-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20598453/>
1135. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9809): 2104-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056152/>
1136. Ma T, Chu F, Sandler H, Feng F, Efsthathiou J, Jones C, et al. Local Failure Events in Prostate Cancer Treated with Radiotherapy: A Pooled Analysis of 18 Randomized Trials from the Meta-analysis of Randomized Trials in Cancer of the Prostate Consortium (LEVIATHAN). *Eur Urol*. 2022;82(5): 487-498. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35934601/>
1137. Xiao M, Cong R, Zhang Q, Xiang W, Xiao H. Might definitive local therapy of the primary tumor improve the survival benefits of metastatic prostate cancer?-evidence from a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020;9: 648-660. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32312070
1138. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol*. 2003;42: 620-633. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
1139. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*. 2005;75: 258-270. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>
1140. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377: 813-822. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>
1141. Smith M, Coleman R, Klotz L, Pittman K, Milecki P, Ng S, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol*. 2015;26: 368-374. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25425475>
1142. Yuen K, Shelley M, Sze W, Wilt T, Mason M. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD006250. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>
1143. James N, Pirrie S, Pope A, Barton D, Andronis L, Goranitis I, et al. Clinical Outcomes and Survival Following Treatment of Metastatic Castrate-Refractory Prostate Cancer With Docetaxel Alone or With Strontium-89, Zoledronic Acid, or Both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2: 493-499. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794729>
1144. Kamba T, Kamoto T, Maruo S, Kikuchi T, Shimizu Y, Namiki S, et al. A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial. *Int J Clin Oncol*. 2016;1-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614621>
1145. Smith M, Halabi S, Ryan C, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone

- metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol*. 2014;32: 1143-1150. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590644>
1146. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2005;4: 31-37. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992459>
1147. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31: 578-583. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836297>
1148. Carlin B, Andriole G. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 2000;88: 2989-2994. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898342>
1149. Eaton C, Coleman R. Pathophysiology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in treatment. *Cancer Treat Rev*. 2003;29: 189-198. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12787713>
1150. Saad F, Gleason D, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 2004;96: 879-882. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173273>
1151. Yuen, K.K., Shelley, M., Sze, W.M., Wilt, T., Mason, M.D., Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. p. CD006250.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>
1152. 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): p. 620-633.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
1153. Bauman, G., Charette, M., Reid, R., Sathya, J., Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258-270.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>
1154. Bauman, G., Charette, M., Reid, R., Sathya, J., Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258-270.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>
1155. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen. *Arzneiverordnung in der Praxis*; 34. 2007
1156. 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): p. 620-633.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
1157. Hartsell W, Scott C, Bruner D, Scarantino C, Ivker R, Roach M, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97: 798-804. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>
1158. Roos D, Turner S, O'Brien P, Smith J, Spry N, Burmeister B, et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 9605). *Radiother. Oncol*. 2005;75: 54-63. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878101>
1159. 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): p. 620-633.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>

1160. Sze W, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD004721
1161. Bauman, G., Charette, M., Reid, R., Sathya, J., Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258-270.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>
1162. 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): p. 620-633.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
1163. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze W. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J. Clin. Oncol.* 2007;25: 1423-1436. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863>
1164. 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: 500-508. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554645>
1165. 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): p. 620-633.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
1166. 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): p. 620-633.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
1167. Patchell R, Tibbs P, Regine W, Payne R, Saris S, Kryscio R, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366: 643-648. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>
1168. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko A, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2008;CD006716. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843728>
1169. Bauman, G., Charette, M., Reid, R., Sathya, J., Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258-270.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>
1170. 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): p. 620-633.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
1171. 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): p. 620-633.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
1172. Bauman, G., Charette, M., Reid, R., Sathya, J., Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258-270.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>
1173. Bauman, G., Charette, M., Reid, R., Sathya, J., Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258-270.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>

1174. 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): p. 620-633.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596519>
1175. Bauman, G., Charette, M., Reid, R., Sathya, J., Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol*, 2005. 75(3): p. 258-270.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299924>
1176. Sartor O, Reid R, Hoskin P, Quick D, Ell P, Coleman R, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 2004;63: 940-945. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134985>
1177. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu Aclasta® (Wirkstoff: Zoledronsäure): Berichte über Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen. 2010; URL: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/rhb-aclasta.pdf>
1178. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Rote-Hand-Brief: Prolia® (Denosumab). 2014; URL: <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/rhb/14-09-04-rhb-prolia.pdf>
1179. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Rote-Hand-Brief: Xgeva® (Denosumab). 2015; URL: <http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/rhb/15-07-30-rhb-xgeva.pdf>
1180. Yuen, K.K., Shelley, M., Sze, W.M., Wilt, T., Mason, M.D., Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. p. CD006250.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054286>
1181. Saad, F., Gleason, D.M., Murray, R., Tchekmedyian, S., Venner, P., Lacombe, L., et.al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst*, 2002. 94(19): p. 1458-1468.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>
1182. Saad F, Chen Y, Gleason D, Chin J. Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clin Genitourin Cancer*. 2007;5: 390-396. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956712>
1183. James, N.D., Sydes, M.R., Clarke, N.W., Mason, M.D., Dearnaley, D.P., Spears, M.R., et.al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387(10024): p. 1163-1177., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>
1184. James, N.D., Pirrie, S.J., Pope, A.M., Barton, D., Andronis, L., Goranitis, I., et.al. Clinical Outcomes and Survival Following Treatment of Metastatic Castrate-Refractory Prostate Cancer With Docetaxel Alone or With Strontium-89, Zoledronic Acid, or Both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2016. 2(4): p. 493-499.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794729>
1185. Kamba, T., Kamoto, T., Maruo, S., Kikuchi, T., Shimizu, Y., Namiki, S., et.al. A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial. *Int J Clin Oncol*, 2016. p. 1-8.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614621>
1186. Smith, M.R., Halabi, S., Ryan, C.J., Hussain, A., Vogelzang, N., Stadler, W., et.al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol*, 2014. 32(11): p. 1143-1150.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590644>

1187. James, N.D., Pirrie, S.J., Pope, A.M., Barton, D., Andronis, L., Goranitis, I., et.al. Clinical Outcomes and Survival Following Treatment of Metastatic Castrate-Refractory Prostate Cancer With Docetaxel Alone or With Strontium-89, Zoledronic Acid, or Both: The TRAPEZE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2016. 2(4): p. 493-499.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794729>
1188. Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damiao, R., Brown, J., Karsh, L., et.al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*, 2011. 377(9768): p. 813-822.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695>
1189. Smith, M.R., Coleman, R.E., Klotz, L., Pittman, K., Milecki, P., Ng, S., et.al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol*, 2015. 26(2): p. 368-374.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25425475>
1190. Han S, Woo S, Kim Y, Lee J, Wibmer A, Schoder H, et al. Concordance between Response Assessment Using Prostate-Specific Membrane Antigen PET and Serum Prostate-Specific Antigen Levels after Systemic Treatment in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33917006/>
1191. Alongi P, Laudicella R, Lanzafame H, Farolfi A, Mapelli P, Picchio M, et al. PSMA and Choline PET for the Assessment of Response to Therapy and Survival Outcomes in Prostate Cancer Patients: A Systematic Review from the Literature. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406542/>
1192. Esen B, Herrmann K, Bavbek S, Kordan Y, Tilki D, Esen T. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography as a Biomarker to Assess Treatment Response in Patients with Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2023;9(4): 596-605. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36842919/>
1193. Alongi, P, Laudicella, R, Lanzafame, H, Farolfi, A, Mapelli, P, Picchio, M, et.al. PSMA and Choline PET for the Assessment of Response to Therapy and Survival Outcomes in Prostate Cancer Patients: A Systematic Review from the Literature.. *Cancers (Basel)*, 2022. 14 (7)(7): ; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406542/>
1194. Fankhauser, CD, Poyet, C, Kroeze, SGC, Kranzbühler, B, Schöler, HIG, Guckenberger, M, et.al. Current and potential future role of PSMA-PET in patients with castration-resistant prostate cancer.. *World J Urol*, 2019. 37 (3)(3): p. 457-467.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30030659/>
1195. Halabi S, Roy A, Rydzewska L, Guo S, Godolphin P, Hussain M, et al. Radiographic Progression-Free Survival and Clinical Progression-Free Survival as Potential Surrogates for Overall Survival in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(9): 1044-1054. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38181323/>
1196. Fukuokaya W, Yanagisawa T, Mori K, Urabe F, Rajwa P, Briganti A, et al. Radiographic Progression Without Corresponding Prostate-specific Antigen Progression in Patients with Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer Receiving Apalutamide: Secondary Analysis of the TITAN Trial. *Eur Urol Oncol*. 2024;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38688767/>
1197. Gillessen S, Attard G, Beer T, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018;73(2): 178-211. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655541/>

1198. Gillesen S, Omlin A, Attard G, de Bono J, Efstathiou E, Fizazi K, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8): 1589-604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041764/>
1199. Alongi, P, Laudicella, R, Lanzafame, H, Farolfi, A, Mapelli, P, Picchio, M, et.al. PSMA and Choline PET for the Assessment of Response to Therapy and Survival Outcomes in Prostate Cancer Patients: A Systematic Review from the Literature.. *Cancers (Basel)*, 2022. 14 (7)(7): ; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406542/>
1200. Fankhauser, CD, Poyet, C, Kroeze, SGC, Kranzbühler, B, Schüler, HIG, Guckenberger, M, et.al. Current and potential future role of PSMA-PET in patients with castration-resistant prostate cancer.. *World J Urol*, 2019. 37 (3)(3): p. 457-467.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30030659/>
1201. Alongi, P, Laudicella, R, Lanzafame, H, Farolfi, A, Mapelli, P, Picchio, M, et.al. PSMA and Choline PET for the Assessment of Response to Therapy and Survival Outcomes in Prostate Cancer Patients: A Systematic Review from the Literature.. *Cancers (Basel)*, 2022. 14 (7)(7): ; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406542/>
1202. Brown J, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz K. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*. 2012;2(4): 2775-809. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720265/>
1203. Brenner D, Yannitsos D, Farris M, Johansson M, Friedenreich C. Leisure-time physical activity and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2016;95: 17-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040847/>
1204. Friedenreich C, Neilson H, Lynch B. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer*. 2010;46(14): 2593-604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843488/>
1205. Schmid D, Behrens G, Keimling M, Jochem C, Ricci C, Leitzmann M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(5): 397-412. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800123/>
1206. Wolin K, Yan Y, Colditz G, Lee I. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(4): 611-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19209175/>
1207. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(3): 869-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23274845/>
1208. Moore S, Lee I, Weiderpass E, Campbell P, Sampson J, Kitahara C, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 144 Million Adults. *JAMA Intern Med*. 2016;176(6): 816-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27183032/>
1209. Li T, Wei S, Shi Y, Pang S, Qin Q, Yin J, et al. The dose-response effect of physical activity on cancer mortality: findings from 71 prospective cohort studies. *Br J Sports Med*. 2016;50(6): 339-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385207/>
1210. Sanchis-Gomar F, Lucia A, Yvert T, Ruiz-Casado A, Pareja-Galeano H, Santos-Lozano A, et al. Physical inactivity and low fitness deserve more attention to alter cancer risk and prognosis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(2): 105-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25416409/>
1211. Vainshelboim B, Müller J, Lima R, Nead K, Chester C, Chan K, et al. Cardiorespiratory fitness, physical activity and cancer mortality in men. *Prev Med*. 2017;100: 89-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412186/>

1212. Bourke L, Smith D, Steed L, Hooper R, Carter A, Catto J, et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;69(4): 693-703. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26632144/>
1213. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(10): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954418/>
1214. Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi D, Zhuo L, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(33): e1260. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287411/>
1215. Markozannes G, Tzoulaki I, Karli D, Evangelou E, Ntzani E, Gunter M, et al. Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: An umbrella review of the evidence. *Eur J Cancer.* 2016;69: 61-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816833/>
1216. Richman E, Kenfield S, Chavarro J, Stampfer M, Giovannucci E, Willett W, et al. Fat intake after diagnosis and risk of lethal prostate cancer and all-cause mortality. *JAMA Intern Med.* 2013;173(14): 1318-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23752662/>
1217. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective Continuous Update Project Expert Report 2018 Available at dietandcancerreportorg ISBN 978-1-912259-47-2. 2018
1218. Klein E, Thompson I, Tangen C, Crowley J, Lucia M, Goodman P, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306(14): 1549-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21990298/>
1219. Brasky T, Darke A, Song X, Tangen C, Goodman P, Thompson I, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(15): 1132-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23843441/>
1220. Wagner, D, Trudel, D, Van der Kwast, T, et al (2013) Dietary intake of lycopene is associated with reduced risk of prostate cancer: Evidence from a meta-analysis *PLOS ONE*, 8(6), e65976. 2013
1221. van Gils C, Bostick R, Stern M, Taylor J. Differences in base excision repair capacity may modulate the effect of dietary antioxidant intake on prostate cancer risk: an example of polymorphisms in the XRCC1 gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(11): 1279-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12433703/>
1222. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther.* 2012;11(3): 187-203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019489/>
1223. Johnson S, Park H, Gross C, Yu J. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(10): 1375-1381. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30027204/>
1224. Ntritsou V, Mavrommatis C, Kostoglou C, Dimitriadis G, Tziris N, Zagka P, et al. Effect of perioperative electroacupuncture as an adjunctive therapy on postoperative analgesia with tramadol and ketamine in prostatectomy: a randomised sham-controlled single-blind trial. *Acupunct Med.* 2014;32(3): 215-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480836/>
1225. Beard C, Stason W, Wang Q, Manola J, Dean-Clower E, Dusek J, et al. Effects of complementary therapies on clinical outcomes in patients being treated with radiation therapy for prostate cancer. *Cancer.* 2011;117(1): 96-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20803609/>

1226. Elliott S, Meng M, Elkin E, McAninch J, Duchane J, Carroll P. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. J Urol. 2007;178(2): 529-34; discussion 534. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17570425/>
1227. Albers et al (2005) Qualitätssicherung der radikalen Prostatektomie Dtsch Arztebl 2005; 102: A 3582-6. 2005
1228. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240: 205-213. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273542/>
1229. Beyer J, Wessela S, Hakenberg O, Kuhlisch E, Halbritter K, Froehner M, et al. Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. J Thromb Haemost. 2009;7: 597-604. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19143928>
1230. 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: 923-928. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207170>
1231. Briganti A, Chun F, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo L, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol. 2006;50: 1006-1013. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959399>
1232. Bolderston A, Lloyd N, Wong R, Holden L, Robb-Blenderman L. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. Support Care Cancer. 2006;14(8): 802-17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16758176/>
1233. Hegarty, S E, Dunne, M T, Clarke-Moloney, M, et al (2019) Topical agents and dressings for the management of radiation-induced skin reactions: A systematic review Journal of Medical Radiation Sciences, 66(2), 139-146. 2019
1234. Chan R, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantziotis S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cancer. 2014;14: 53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484999/>
1235. Skóra, M, Bulik, M, Adamczyk, A, et al (2020) Honey-based products in radiotherapy-induced skin toxicity management: A review Wound Repair and Regeneration, 28(5), 617-626. 2020
1236. Vernia P, Fracasso P, Casale V, Villotti G, Marcheggiano A, Stigliano V, et al. Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial. Lancet. 2000;356: 1232-1235. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072942>
1237. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Foppiano F, Vitale V. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma A randomized study. Strahlenther. Onkol. 2003;179: 464-470. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835883>
1238. Sherman D, Mangini L, Poirier P, Kadish S. Double-blind comparison of loperamide and placebo in the treatment of radiation-induced diarrhea. Adv Ther. 1989;6: 103-111
1239. Yavuz M, Yavuz A, 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: 195-202. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182992>
1240. Fuccio L, Guido A, Laterza L, Eusebi L, Busutti L, Bunkheila F, et al. Randomised clinical trial: preventive treatment with topical rectal beclomethasone dipropionate reduces post-radiation risk of bleeding in patients irradiated for prostate cancer. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(6): 628-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21790680/>

1241. O'Brien P, Franklin C, Poulsen M, Joseph D, Spry N, Denham J. Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III trial--Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(2): 442-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12243820/>
1242. Marras F, et al "Radiation-induced proctitis in prostate cancer patients: Incidence and management" *J Radiat Oncol* 2020;9(3): 215-223. 2020
1243. Pan H, et al "Incidence and risk factors of chronic radiation proctitis after radiotherapy for prostate cancer" *Radiat Oncol* 2015;10: 30 DOI: 101186/s13014-015-0331-8. 2015
1244. McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev H. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br. J. Cancer.* 2004;90: 2278-2287. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>
1245. Lilleby W, Fosså S, Waehre H, Olsen D. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4): 735-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10098428/>
1246. Xiao J, Zhang M, Wu D. Side effects of prostate cancer therapies and potential management. *J Biol Methods.* 2024;11(3): e99010018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39544189/>
1247. Spampinato S, Rancati T, Waskiewicz J, Avuzzi B, Garibaldi E, Faiella A, et al. Patient-reported persistent symptoms after radiotherapy and association with quality of life for prostate cancer survivors. *Acta Oncol.* 2023;62(11): 1440-1450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37801288/>
1248. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A: 11S-26S. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050883/>
1249. Marks L, Yorke E, Jackson A, Ten Haken R, Constine L, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl): S10-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171502/>
1250. Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher E. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD003455. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869662>
1251. Heumann P, Aguado-Barrera M, Avuzzi B, Azria D, Briers E, Bultijnck R, et al. Comparing symptom reporting by prostate cancer patients and healthcare professionals in the international multicentre REQUITE study. *Radiother Oncol.* 2023;178: 109426. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36442608/>
1252. Andreyev H, Muls A, Norton C, Ralph C, Watson L, Shaw C, et al. Guidance: The practical management of the gastrointestinal symptoms of pelvic radiation disease. *Frontline Gastroenterol.* 2015;6(1): 53-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25580207/>
1253. Spetz A, Zetterlund E, Varenhorst E, Hammar M. Incidence and management of hot flashes in prostate cancer. *J. Support. Oncol.* 2003;1: 263-70, 272. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15334868>
1254. Cervenakov I, Kopecky 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: 77-79. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11057778>
1255. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos C, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen

- deprivation therapy. J. Urol. 2007;178: 1290-1295. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698136>
1256. Abrahamsen B, Nielsen M, Eskildsen P, Andersen J, Walter S, Brixen K. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. BJU Int. 2007;100: 749-754. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822455>
1257. Malcolm J, Derweesh I, Kincade M, Diblasio C, Lamar K, Wake R, et al. Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. Can. J. Urol. 2007;14: 3551-3559. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594745>
1258. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey D, Cross J, Owens D, et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann. Intern. Med. 2008;148: 141-146. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195338>
1259. Weissbach L. Diagnostik von Knochenmetastasen urologischer Tumoren und deren Behandlung mit Bisphosphonaten Interdisziplinäre Konsensuskonferenz Frankfurt 2006. Urologe A. 2006;45: 1527-1531. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091278>
1260. Hakimian P, Blute M, Kashanian J, Chan S, Silver D, Shabsigh R. Metabolic and cardiovascular effects of androgen deprivation therapy. BJU Int. 2008;102: 1509-1514. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18727614>
1261. Saylor P, Smith M. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J. Urol. 2009;181: 1998-2006. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225>
1262. Efsthathiou J, Bae K, Shipley W, Hanks G, Pilepich M, Sandler H, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. Eur Urol. 2008;54: 816-823. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498>
1263. Efsthathiou J, Bae K, Shipley W, Hanks G, Pilepich M, Sandler H, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. J Clin Oncol. 2009;27: 92-99. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047297>
1264. Beer T, Myrthue A. Calcitriol in the treatment of prostate cancer. Anticancer Res. 2006;26: 2647-2651. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16886675>
1265. Johansson J, Wersall P, Brandberg Y, Andersson S, Nordstrom L. Efficacy of epoetin beta on hemoglobin, quality of life, and transfusion needs in patients with anemia due to hormone-refractory prostate cancer--a randomized study. Scand J Urol Nephrol. 2001;35: 288-294. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11676354>
1266. Bogdanos J, Karamanolakis D, Milathianakis K, Repousis P, Chloraki-Bobota A, Majed H, et al. Epoetin beta (NeoRecormon) corrects anaemia in patients with hormone-refractory prostate cancer and bone metastases. Anticancer Res. 2004;24: 1957-1961. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15274384>
1267. Winquist E, Julian J, Moore M, Nabid A, Sathya J, Wood L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of epoetin alfa in men with castration-resistant prostate cancer and anemia. J Clin Oncol. 2009;27: 644-646. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103725>
1268. Iversen P, Tammela T, Vaage S, Lukkarinen O, Lodding P, Bull-Njaa T, et al. A randomised comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer First report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No 6. Eur Urol. 2002;42: 204-211. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234503>

1269. Widmark A. New principles in the treatment of prostate cancer--the oncologist's view. *Scand. J Urol. Nephrol. Suppl.* 2003;23-27. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12841324>
1270. Tyrrell C. Immediate Treatment with Bicalutamide, 150 mg/d, Following Radiotherapy in Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. *Rev. Urol.* 2004;6 Suppl 2: S29-S36. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985858>
1271. Perdoni S, Autorino R, De PS, D'Armiento M, Gallo A, Damiano R, et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005;6: 295-300. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863377>
1272. Sternberg C, Freedland S, George D, Morgans A. Treatment Intensification With Novel Hormonal Therapy in Castration-Sensitive Prostate Cancer: Patient Identification and Clinical Rationale. *Clin Genitourin Cancer.* 2024;22(6): 1021-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39241313/>
1273. Chi K, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2): 194-206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326030/>
1274. N Agarwal, S Chowdhury, A Bjartell, et al Health-related quality of life (HRQoL) and patient-reported outcomes at final analysis of the TITAN study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT) *J Clin Oncol*, 39 (2021), p 5068. 2021
1275. Sachdeva et al Bone Resorptive Agents and Their Appropriate Use and Timing 2024 ASCO Annual Meeting. 2024
1276. Conde-Estévez D, Henríquez I, Muñoz-Rodríguez J, Rodríguez-Vida A. Treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: facing age-related comorbidities and drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(9): 601-613. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111393/>
1277. Hussain A, Jiang S, Varghese D, Appukkuttan S, Kebede N, Gnanasakthy K, et al. Real-world burden of adverse events for apalutamide- or enzalutamide-treated non-metastatic castration-resistant prostate cancer patients in the United States. *BMC Cancer.* 2022;22(1): 304. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35317768/>
1278. Pan A, Reingold R, Zhao J, Moy A, Kraehenbuehl L, Dranitsaris G, et al. Dermatological Adverse Events in Prostate Cancer Patients Treated with the Androgen Receptor Inhibitor Apalutamide. *J Urol.* 2022;207(5): 1010-1019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35020444/>
1279. Birtle A, Formisano L, Descamps V, Weisenseel P, Vilaseca A. Early Identification and Management of Patients with Rash on Apalutamide. *Oncol Ther.* 2024;12(3): 609-620. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39088147/>
1280. Podgoršek E, Mehra N, van Oort I, Somford D, Boerrigter E, van Erp N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Next Generation Androgen Receptor Inhibitor-Darolutamide. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(8): 1049-1061. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37458966/>
1281. Oishi T, Hatakeyama S, Tabata R, Fujimori D, Kawashima Y, Tanaka R, et al. Effects of apalutamide dose reduction on skin-related adverse events in patients with advanced prostate cancer: A multicenter retrospective study. *Prostate.* 2023;83(2): 198-203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36314250/>

1282. Gilbar P, Hain A, Peereboom V. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15: 143-155. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171552>
1283. Scotte F, Tourani J, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J. Clin. Oncol.* 2005;23: 4424-4429. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994152>
1284. Scotte F, Banu E, Medioni J, Levy E, Ebenezer C, Marsan S, et al. Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot. *Cancer.* 2008;112: 1625-1631. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286527>
1285. Kimura S, Shigeta K, Tamura S, Uchino K, Kimura T, Ozaki Y, et al. Effectiveness and safety of primary prophylaxis of G-CSF during chemotherapy for prostate cancer, Japanese clinical guideline for appropriate use of G-CSF: clinical practice guidelines for the use of G-CSF 2022. *Int J Clin Oncol.* 2024;29(5): 559-563. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38538963/>
1286. Watanabe K, Kosaka T, Hongo H, Oya M. Utility of prophylactic antibiotics for preventing febrile neutropenia during cabazitaxel therapy for castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep.* 2021;11(1): 8367. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33863964/>
1287. Levy M, Back A, Benedetti C, Billings J, Block S, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. *J Natl Compr. Canc. Netw.* 2009;7: 436-473. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19406043/>
1288. Roila F, Hesketh P, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann. Oncol.* 2006;17: 20-28. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314401>
1289. Kris M, Hesketh P, Somerfield M, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller J, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol.* 2006;24: 2932-2947. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717289>
1290. Jordan K, Sippel C, Schmoll H. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist.* 2007;12: 1143-1150. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17914084>
1291. Scotté F, Schwartzberg L, Iihara H, Aapro M, Gralla R, Hesketh PJ, Jordan K, Chow R, Herrstedt J 2023 updated MASCC/ESMO Consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetic risk antineoplastic agents Support Care Cancer 2023 Dec 20;32(1): 45. 2023
1292. Loprinzi C, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz D, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28): 3325-3348. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663120/>
1293. Hershman D, Lacchetti C, Dworkin R, Lavoie Smith E, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(18): 1941-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733808/>
1294. Grisold W, Cavaletti G, Windebank A. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* 2012;14 Suppl 4(Suppl 4): iv45-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095830/>
1295. Peterson D, Bensadoun R, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann. Oncol.* 2008;19 Suppl 2: ii122-ii125. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456749>

1296. Hutton N. Palliative care, time, and core values. *Patient Educ Couns*. 2005;56(3): 255-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15721966/>
1297. Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, Surmont V, De Laat M, Colman R, et al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3): 394-404. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402701/>
1298. Ghabashi E, Sharaf B, Kalaktawi W, Calacattawi R, Calacattawi A. The Magnitude and Effects of Early Integration of Palliative Care Into Oncology Service Among Adult Advanced Cancer Patients at a Tertiary Care Hospital. *Cureus*. 2021;13(5): e15313. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34211813/>
1299. Haun M, Estel S, Rücker G, Friederich H, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6): CD011129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603881/>
1300. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez N, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5): 365-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433390/>
1301. Mendoza T, Wang X, Cleeland C, Morrissey M, Johnson B, Wendt J, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85(5): 1186-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10091805/>
1302. Janjua S, Brown M, Parker R, Prue G, Closier P, Cramp F Physical activity for the management of cancer-related fatigue in adults *Cochrane Database Syst Rev* 2022 Dec 1;2022(12): CD015348. 2022
1303. American College of Physicians (2021) Guidelines for chronic fatigue syndrome and fatigue-related disorders Available at: [acponlineorg](https://www.acponline.org). 2021
1304. Yellen S, Cella D, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(2): 63-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9095563/>
1305. Piper B, Dibble S, Dodd M, Weiss M, Slaughter R, Paul S. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1998;25(4): 677-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9599351/>
1306. Smets E, Garssen B, Bonke B, De Haes J. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3): 315-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7636775/>
1307. Cleeland C, Ryan K. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994;23(2): 129-38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8080219/>
1308. Breivik H, Borchgrevink P, Allen S, Rosseland L, Romundstad L, Hals E, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1): 17-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18487245/>
1309. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3): 277-299. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1235985/>
1310. Tait R, Chibnall J, Krause S. The Pain Disability Index: psychometric properties. *Pain*. 1990;40(2): 171-182. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2308763/>

1311. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle T. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10): 1911-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17022849/>
1312. Smith M, Lee H, Nathan D. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4): 1305-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434464/>
1313. Baracos V, Martin L, Korc M, Guttridge D, Fearon K. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4: 17105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345251/>
1314. Fearon K, Strasser F, Anker S, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger R, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5): 489-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296615/>
1315. Ottery F. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition.* 1996;12(1 Suppl): S15-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8850213/>
1316. Prado C, Lieffers J, McCargar L, Reiman T, Sawyer M, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7): 629-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539529/>
1317. Madeddu C, Dessì M, Panzone F, Serpe R, Antoni G, Cau M, et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr.* 2012;31(2): 176-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22047681/>
1318. Stene G, Helbostad J, Balstad T, Riphagen I, Kaasa S, Oldervoll L. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment--a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(3): 573-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23932804/>
1319. McClement S, Harlos M. When advanced cancer patients won't eat: family responses. *Int J Palliat Nurs.* 2008;14(4): 182-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18681346/>
1320. Taylor B. Experiences of sexuality and intimacy in terminal illness: a phenomenological study. *Palliat Med.* 2014;28(5): 438-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24449801/>
1321. Wang K, Ariello K, Choi M, Turner A, Wan B, Yee C, et al. Sexual healthcare for cancer patients receiving palliative care: a narrative review. *Ann Palliat Med.* 2018;7(2): 256-264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156921/>
1322. Williams M, Addis G. Addressing patient sexuality issues in cancer and palliative care. *Br J Nurs.* 2021;30(10): S24-S28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34037445/>
1323. Hordern A, Street A. Communicating about patient sexuality and intimacy after cancer: mismatched expectations and unmet needs. *Med J Aust.* 2007;186(5): 224-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17391082/>
1324. Gilbert E, Perz J, Ussher J. Talking about sex with health professionals: the experience of people with cancer and their partners. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2016;25(2): 280-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040442/>
1325. Schmalz C, Oberguggenberger A, Nagele E, Bliem B, Lanceley A, Nordin A, et al. Sexual health-a topic for cancer patients receiving oncological treatment with palliative intent. *BMC Palliat Care.* 2024;23(1): 189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39075384/>
1326. Chambers, S K, Ng, S K, Baade, P, et al (2012) Psychological distress and quality of life in men with prostate cancer *Journal of Clinical Oncology*, 30(23), 2713-2719. 2012

1327. Dinh K, Reznor G, Muralidhar V, Mahal B, Nezoslosky M, Choueiri T, et al. Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(16): 1905-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069075/>
1328. Watts S, Leydon G, Birch B, Prescott P, Lai L, Eardley S, et al. Depression and anxiety in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open*. 2014;4(3): e003901. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24625637/>
1329. Sharpley C, Bitsika V, Christie D. Understanding the causes of depression among prostate cancer patients: development of the Effects of Prostate Cancer on Lifestyle Questionnaire. *Psychooncology*. 2009;18(2): 162-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18613289/>
1330. Couper J, Love A, Duchesne G, Bloch S, Macvean M, Dunai J, et al. Predictors of psychosocial distress 12 months after diagnosis with early and advanced prostate cancer. *Med J Aust*. 2010;193(S5): S58-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21542448/>
1331. Sharp, L, & O'Leary, E (2019) Cancer-related anxiety in men with prostate cancer: prevalence and correlates *Psycho-Oncology*, 28(5), 1085-1091. 2019
1332. Chambers, S K, et al (2015) A randomised controlled trial of mindfulness interventions for men with advanced prostate cancer *Journal of Clinical Oncology*, 33(5), 565-571. 2015
1333. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*. 2018;361: k1415. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29695476/>
1334. Oefelein M. Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer. *Urology*. 2004;63: 1117-1121. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183963>
1335. Ku J, Lee S, Jeon H, Kim H, Oh S. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic ureteral obstruction in advanced malignancies: are there differences?. *Urology*. 2004;64: 895-899. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533473>
1336. Chung S, Stein R, Landsittel D, Davies B, Cuellar D, Hrebinko R, et al. 15-year experience with the management of extrinsic ureteral obstruction with indwelling ureteral stents. *J Urol*. 2004;172: 592-595. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247739>
1337. Docimo S, Dewolf W. High failure rate of indwelling ureteral stents in patients with extrinsic obstruction: experience at 2 institutions. *J Urol*. 1989;142: 277-279. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746744>
1338. Yossepowitch O, Lifshitz D, Dekel Y, Gross M, Keidar D, Neuman M, et al. Predicting the success of retrograde stenting for managing ureteral obstruction. *J Urol*. 2001;166: 1746-1749. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586215>
1339. Feng M, Bellman G, Shapiro C. Management of ureteral obstruction secondary to pelvic malignancies. *J Endourol*. 1999;13: 521-524. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569528>
1340. Anast J, Andriole G, Grubb R. Managing the local complications of locally advanced prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2007;8: 211-216. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459270>
1341. Ganatra A, Loughlin K. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents. *J Urol*. 2005;174: 2125-2128. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280741>
1342. Dowling R, Carrasco C, Babaian R. Percutaneous urinary diversion in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 1991;37: 89-91. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1992595>

1343. Wright A, Zhang B, Ray A, Mack J, Trice E, Balboni T, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. JAMA. 2008;300(14): 1665-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18840840/>
1344. Sudore R, Fried T. Redefining the "planning" in advance care planning: preparing for end-of-life decision making. Ann Intern Med. 2010;153(4): 256-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20713793/>
1345. Merino, S, & Wilmott, M (2020) Withdrawing anticancer treatment: A systematic review of factors influencing physicians' decision-making Palliative Medicine, 34(5), 625-639. 2018
1346. Laryionava, K, et al (2018) Cancer patients' preferences for palliative care and their perception of symptoms and burden: A cross-sectional study Journal of Pain and Symptom Management, 56(5), 731-738. 2020
1347. Weber BA, Roberts BL, Mills TL. Physical and emotional predictors of coping and adjustment in men treated for prostate cancer. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings. 2004;11(1): 1-9
1348. Ferrell B, Temel J, Temin S, Smith T. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. J Oncol Pract. 2017;13(2): 119-121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972832/>
1349. Skolarus T, Wolf A, Erb N, Brooks D, Rivers B, Underwood W, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. CA Cancer J Clin. 2014;64(4): 225-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24916760/>
1350. Mehnert A, Hartung T, Friedrich M, Vehling S, Brähler E, Härter M, et al. One in two cancer patients is significantly distressed: Prevalence and indicators of distress. Psychooncology. 2018;27(1): 75-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28568377/>
1351. Radbruch, L, & Payne, S (2009) Standards und Richtlinien für die Palliativversorgung in Europa: Eine Empfehlung des Europäischen Palliativpflegeverbands (EAPC) European Journal of Palliative Care, 16(6), 278-289. 2009
1352. MacDonald R, Fink H, Huckabay C, Monga M, Wilt T. Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review of effectiveness. BJU. Int. 2007;100: 76-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433028>
1353. Manassero F, Traversi C, Ales V, Pistolesi D, Panicucci E, Valent F, et al. Contribution of early intensive prolonged pelvic floor exercises on urinary continence recovery after bladder neck-sparing radical prostatectomy: results of a prospective controlled randomized trial. Neurourol. Urodyn. 2007;26: 985-989. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17487874>
1354. Anderson C, Omar M, Campbell S, Hunter K, Cody J, Glazener C. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1: CD001843. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25602133>
1355. Wang W, Huang Q, Liu F, Mao Q. Effectiveness of preoperative pelvic floor muscle training for urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis. BMC Urol. 2014;14: 99. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515968>
1356. Zhu Y, Yao X, Zhang S, Dai B, Ye D. Pelvic floor electrical stimulation for postprostatectomy urinary incontinence: a meta-analysis. Urology. 2012;79: 552-555. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386394>
1357. Geraerts I, Van PH, Devoogdt N, De GA, Fieuws S, Van KM. Pelvic floor muscle training for erectile dysfunction and climacturia 1 year after nerve sparing radical prostatectomy: a

- randomized controlled trial. Int J Impot. Res. 2016;28: 9-13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538105>
1358. Prota C, Gomes C, Ribeiro L, de BJ, Nakano E, Dall'oglio M, et al. Early postoperative pelvic-floor biofeedback improves erectile function in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. Int J Impot. Res. 2012;24: 174-178. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573231>
1359. Zippe C, Pahlajani G. Penile rehabilitation following radical prostatectomy: role of early intervention and chronic therapy. Urol Clin. North Am. 2007;34: 601-18, viii. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983900>
1360. Otto U, Dombo O. Studie zur Identifikation von Prädiktoren für die individuelle Rehabilitationsdauer und den langfristigen Rehabilitationserfolg Patienten mit Prostatacarcinom. Stationäre Rehabilitation bei Mamma-, Magen- und Prostatacarcinom. 2002;85-138
1361. Vahlensieck W, Gack M, Gleissner J, Hoffmann W, Liedke S, Otto U, et al. Struktur- und Prozessqualität der stationären urologischen Rehabilitation. Urologe A. 2005;44: 51-56. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602650>
1362. Dombo O, Otto U. Rehabilitation Allgemeine Grundlagen. Uroonkologie. 2007;203-218
1363. Dombo O, Otto U. Stress-Inkontinenz beim Mann: Anatomische und funktionelle Besonderheiten. J Urol Gynaecol. 2004;7-12
1364. Dorschner W, Stolzenburg J, Neuhaus J. Anatomische Grundlagen der Harninkontinenz. Urologe A. 2001;40: 223-233. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405132>
1365. Otto U, Grosemans P, Hoffmann W, Dombo O. Rehabilitation in der urologischen Onkologie. Urologe B. 1998;38: 35-40
1366. Dombo O. Rehabilitation der postoperativen Stressinkontinenz beim Mann nach radikaler Prostatovesikulektomie und Zystoprostatektomie Dissertation. 1998
1367. Hoffmann W, Liedtke S, Otto U. Das videoendoskopische Biofeedback-Sphinktertraining zur Therapie der postoperativen Harninkontinenz nach radikalchirurgischen Operationen. Extracta Urol. 2002;3: 32-33
1368. Hoffmann W, Liedtke S, Dombo O, Otto U. Die Elektrostimulation in der Therapie der postoperativen Harninkontinenz Therapeutischer Nutzen unter Berücksichtigung der Lebensqualität. Urologe A. 2005;44: 33-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15580472>
1369. Davison B, So A, Goldenberg S. Quality of life, sexual function and decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostate cancer. BJU. Int. 2007;100: 780-785. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578466>
1370. Herkommer K, Niespodziany S, Zorn C, Gschwend J, Volkmer B. Versorgung der erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie in Deutschland Einschätzung durch den Urologen vs Patientenbefragung. Urologe A. 2006;45: 336, 338-336, 342. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16341512>
1371. Noldus J. Die Nerverhaltende radikale retropubische Prostatektomie. Forum DKI. 2002;Sonderheft 1: 49
1372. Walsh P, Partin A, Epstein J. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol. 1994;152: 1831-1836. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523730>

1373. Walsh P, Marschke P, Ricker D, Burnett A. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology*. 2000;55: 58-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654895>
1374. Walsh P. Preservation of sexual function in the surgical treatment of prostatic cancer--an anatomic surgical approach. *Important Adv. Oncol.* 1988;161-170. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3042603>
1375. Catalona W, Ramos C, Carvalhal G. Contemporary results of anatomic radical prostatectomy. *CA Cancer J Clin.* 1999;49: 282-296. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11198955>
1376. Michel M, Trojan L, Knoll T, Bross S, Alken P. Bewährte und neue urologische Therapien des Prostatakarzinoms. *Radiologe*. 2003;43: 441-447. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12827258>
1377. Geraerts, I., Van, Poppel H., Devoogdt, N., De, Groef A., Fieuws, S., Van, Kampen M., Pelvic floor muscle training for erectile dysfunction and climacturia 1 year after nerve sparing radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Int J Impot. Res*, 2016. 28(1): p. 9-13.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538105>
1378. Prota, C., Gomes, C.M., Ribeiro, L.H., de, Bessa J., Jr., Nakano, E., Dall'oglio, M., et.al. Early postoperative pelvic-floor biofeedback improves erectile function in men undergoing radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Int J Impot. Res*, 2012. 24(5): p. 174-178.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22573231>
1379. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, Seif C, Braun P, Junemann K. Nocturnal tumescence: a parameter for postoperative erectile integrity after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 2006;175: 2214-2217. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697842>
1380. Sommer F, Klotz T, Schmitz-Drager B. Lifestyle issues and genitourinary tumours. *World J. Urol.* 2004;21: 402-413. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673616>
1381. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2008;54: 924-931. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
1382. Bannowsky A, Schulze H, van der HC, Stubinger J, Portillo F, Junemann K. Erektionsstatus nach nervenerhaltender radikaler Prostatektomie Nächtliche Früherektion als Parameter der postoperativen organisch-erektile Integrität. *Urologe A*. 2005;44: 521-526. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726311>
1383. Zellner M, Riedel R. Rehabilitation der Erektionsfunktion nach radikaler Prostatektomie. *Uro news*. 2008;28-34
1384. Schwarz R. Psychosoziale Onkologie: Position, Prinzipien und Perspektiven. *Forum DKG*. 2000;15: 22-24
1385. Weis J. Leitlinien und Qualitätssicherung in der Psychoonkologie. Diagnostik und Behandlungsziele in der Psychoonkologie. 2004;84-92
1386. Cella D. Quality of life. *Psycho-Oncology*. 1998;1135-1146
1387. Faller H. Krebs. Psychologische Gesundheitsförderung, Diagnostik und Prävention. 2003;655-675
1388. Koch U, Weis J. Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung. 1998
1389. Mehnert A, Lehmanns C, Koch U. Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie. *Onkologie*. 2006;12: 18-26

1390. Leitlinienprogramm Onkologie (OL), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten AWMF-Register-Nummer (032/051OL) Langversion 11. 2014; URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Psychoonkologieleitlinie_1.1/LL_PS_O_Langversion_1.1.pdf
1391. Zettl S. Psychoonkologische Betreuung von Patienten mit Prostatakarzinom: Was kann der Urologe leisten?. J Urol Urogyn. 2003;10: 12-15
1392. Herschbach P. Das "Zufriedenheitsparadox" in der Lebensqualitätsforschung - wovon hängt unser Wohlbefinden ab?. Psychother. Psychosom Med Psychol. 2002;52: 141-150. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11941521>
1393. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. Lancet. 2000;356: 1326-1327. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073026>
1394. Herschbach P, Heussner P, Sellschopp A, eds. Psycho-Onkologie Perspektiven heute. 2006
1395. Stetinga S, Dunn J, Gardiner R, Heathcote P, Yaxley J. The supportive care needs of men with prostate cancer. Psychooncology. 2001;10: 66-75
1396. Zettl S, Hartlapp J. Sexualstörungen durch Krankheit und Therapie. 1997
1397. 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: 2702-2708. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602075>
1398. Watzke B. Psychotherapeutische Versorgung in der Onkologie. PsychotherapeutenJ. 2008;4: 328-336
1399. Bo Y, Jiansheng W. Effects of Exercise on Cancer-related Fatigue and Quality of Life in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Chin Med Sci J. 2017;32: 13-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399980>
1400. Teleni L, Chan R, Chan A, Isenring E, Vela I, Inder W, et al. Exercise improves quality of life in androgen deprivation therapy-treated prostate cancer: systematic review of randomised controlled trials. Endocr. Relat Cancer. 2016;23: 101-112. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584972>
1401. Hasenoehrl T, Keilani M, Sedghi Komanadj T, Mickel M, Margreiter M, Marhold M, et al. The effects of resistance exercise on physical performance and health-related quality of life in prostate cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer. 2015;23: 2479-2497. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003426>
1402. Bo, Y., Jiansheng, W., Effects of Exercise on Cancer-related Fatigue and Quality of Life in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Chin Med Sci J, 2017. 32(1): p. 13-21., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399980>
1403. Teleni, L., Chan, R.J., Chan, A., Isenring, E.A., Vela, I., Inder, W.J., et.al. Exercise improves quality of life in androgen deprivation therapy-treated prostate cancer: systematic review of randomised controlled trials. Endocr. Relat Cancer, 2016. 23(2): p. 101-112.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584972>

1404. Hasenoehrl, T., Keilani, M., Sedghi Komanadj, T., Mickel, M., Margreiter, M., Marhold, M., et.al. The effects of resistance exercise on physical performance and health-related quality of life in prostate cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*, 2015. 23(8): p. 2479-2497.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003426>
1405. Warren K, McFarlane J. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer?. *J Urol*. 2007;178: 115-119. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499293>
1406. Wang L, Hricak H, Kattan M, Chen H, Kuroiwa K, Eisenberg H, et al. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology*. 2007;242: 182-188. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090712>
1407. Haider M, Chung P, Sweet J, Toi A, Jhaveri K, Menard C, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70: 425-430. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881141>
1408. Sarosdy M. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer*. 2007;109: 536-541. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>
1409. Agarwal P, Oefelein M. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol*. 2005;173: 533-536. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643240>
1410. Kaufman J, Graydon R. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*. 2004;172: 920-922. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>
1411. Lopez A, Pena M, Hernandez R, Val F, Martin B, Riancho J. Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Osteoporos. Int*. 2005;16: 707-711. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714259>
1412. Keating N, O'Malley A, Smith M. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24: 4448-4456. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983113>
1413. D'Amico A, Denham J, Crook J, Chen M, Goldhaber S, Lamb D, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol*. 2007;25: 2420-2425. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557956>
1414. Pinthus J, Trachtenberg J, Klotz L. Cardiovascular effects of androgen depletion and replacement therapy. *Urology*. 2006;67: 1126-1132. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765164>
1415. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt C. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol. Metab*. 2004;89: 3830-3834. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292313>
1416. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt C. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol. Metab*. 2006;91: 1254-1260. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394093>
1417. Kaufman, J.M., Graydon, R.J., Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol*, 2004. 172(3): p. 920-922.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310998>

1418. Agarwal, P.K., Oefelein, M.G., Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol*, 2005. 173(2): p. 533-536., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643240>
1419. Sarosdy, M.F., Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer*, 2007. 109(3): p. 536-541.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183557>
1420. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0 Dutch Urological Association, 2007.
1421. Heidenreich, A., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T.H., Matveev, V., Mason, M.D., et.al. EAU guidelines on prostate cancer EAU, 2009.
1422. Dutch Urological Association, Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0 Dutch Urological Association, 2007.
1423. Edelman M, Meyers F, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy A critical review and economic analysis. *J Gen Intern Med*. 1997;12: 318-331. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9159703>
1424. Echlin K, Rees C. Information needs and information-seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature. *Cancer Nurs*. 2002;25: 35-41. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838718>
1425. Kornblith A, Herr H, Ofman U, Scher H, Holland J. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses The value of a data base in clinical care. *Cancer*. 1994;73: 2791-2802. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194021>
1426. Carlson L, Ottenbreit N, St PM, Bultz B. Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. *Cancer Nurs*. 2001;24: 231-239. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409068>
1427. Lavery J, Clarke V. Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment. *Health Med*. 1999;4: 289-302
1428. Feldman-Stewart D, Brundage M, Hayter C, Groome P, Nickel J, Downes H, et al. What questions do patients with curable prostate cancer want answered?. *Med Decis Making*. 2000;20: 7-19. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>
1429. Crawford E, Bennett C, Stone N, Knight S, DeAntoni E, Sharp L, et al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology*. 1997;50: 366-372. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>
1430. da Silva F, Fossa S, Aaronson N, Serbouti S, Denis L, Casselman J, et al. The quality of life of patients with newly diagnosed M1 prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer*. 1996;32A: 72-77. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695246>
1431. Davison B, Goldenberg S, Gleave M, Degner L. Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2003;30: 107-114. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515988>
1432. Echlin, K.N., Rees, C.E., Information needs and information-seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature. *Cancer Nurs*, 2002. 25(1): p. 35-41., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838718>
1433. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Prostate Cancer: diagnosis and treatment, 2008., <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>

1434. Kornblith, A.B., Herr, H.W., Ofman, U.S., Scher, H.I., Holland, J.C., Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. The value of a data base in clinical care. *Cancer*, 1994. 73(11): p. 2791-2802., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194021>
1435. Carlson, L.E., Ottenbreit, N., St, Pierre M., Bultz, B.D., Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. *Cancer Nurs*, 2001. 24(3): p. 231-239.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409068>
1436. Lavery, J.F., Clarke, V.A., Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment. *Health Med*, 1999. 4: p. 289-302.
1437. Echlin, K.N., Rees, C.E., Information needs and information-seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature. *Cancer Nurs*, 2002. 25(1): p. 35-41., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838718>
1438. Feldman-Stewart, D., Brundage, M.D., Hayter, C., Groome, P., Nickel, J.C., Downes, H., et.al. What questions do patients with curable prostate cancer want answered?. *Med Decis Making*, 2000. 20(1): p. 7-19., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>
1439. Crawford, E.D., Bennett, C.L., Stone, N.N., Knight, S.J., DeAntoni, E., Sharp, L., et.al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology*, 1997. 50(3): p. 366-372.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>
1440. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Prostate Cancer: diagnosis and treatment, 2008., <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>
1441. da Silva, F.C., Fossa, S.D., Aaronson, N.K., Serbouti, S., Denis, L., Casselman, J., et.al. The quality of life of patients with newly diagnosed M1 prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer*, 1996. 32A(1): p. 72-77.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695246>
1442. Feldman-Stewart, D., Brundage, M.D., Hayter, C., Groome, P., Nickel, J.C., Downes, H., et.al. What questions do patients with curable prostate cancer want answered?. *Med Decis Making*, 2000. 20(1): p. 7-19., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>
1443. Davison, B.J., Goldenberg, S.L., Gleave, M.E., Degner, L.F., Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum*, 2003. 30(1): p. 107-114., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515988>
1444. Davison, B.J., Goldenberg, S.L., Gleave, M.E., Degner, L.F., Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum*, 2003. 30(1): p. 107-114., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515988>
1445. 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: 308-313. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965887>
1446. Echlin, K.N., Rees, C.E., Information needs and information-seeking behaviors of men with prostate cancer and their partners: a review of the literature. *Cancer Nurs*, 2002. 25(1): p. 35-41., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838718>
1447. Feldman-Stewart, D., Brundage, M.D., Hayter, C., Groome, P., Nickel, J.C., Downes, H., et.al. What questions do patients with curable prostate cancer want answered?. *Med Decis Making*, 2000. 20(1): p. 7-19., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638532>

1448. Crawford, E.D., Bennett, C.L., Stone, N.N., Knight, S.J., DeAntoni, E., Sharp, L., et.al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology*, 1997. 50(3): p. 366-372.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>
1449. 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: 1092-1099. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278186>
1450. Roesch S, Adams L, Hines A, Palmores A, Vyas P, Tran C, et al. Coping with prostate cancer: a meta-analytic review. *J. Behav. Med.* 2005;28: 281-293. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015462>
1451. Gray R, 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: 273-282. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960925>
1452. Gray R, Fitch M, Davis C, Phillips C. Interviews with men with prostate cancer about their self-help group experience. *J Palliat Care*. 1997;13: 15-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105153>
1453. Fayers P, Machin P. *Quality of Life: The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes*. 2013; URL: <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1118699459.html>
1454. Cella D, Tulsky D. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. *Cancer Invest*. 1993;11: 327-336. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8485655>
1455. Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J. R. Soc. Med.* 2002;95: 481-488. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12356967>
1456. Koller M, Neugebauer E, Augustin M, Bussing A, Farin E, Klinkhammer-Schalke M, et al. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung - konzeptionelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen (Memorandum III: Methoden der Versorgungsforschung). *Gesundheitswesen*. 2009;71: 864-872. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806535>
1457. Efficace F, Bottomley A, Osoba D, Gotay C, Flechtner H, D'haese S, et al. Beyond the development of health-related quality-of-life (HRQOL) measures: a checklist for evaluating HRQOL outcomes in cancer clinical trials--does HRQOL evaluation in prostate cancer research inform clinical decision making?. *J Clin Oncol*. 2003;21: 3502-3511. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972527>
1458. Martin N, Massey L, Stowell C, Bangma C, Briganti A, Bill-Axelsson A, et al. Defining a standard set of patient-centered outcomes for men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67: 460-467. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234359>
1459. Szymanski K, Wei J, Dunn R, Sanda M. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology*. 2010;76: 1245-1250. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350762>
1460. Beyer B, Huland H, Feick G, Graefen M. "Expanded prostate cancer index composite"(EPIC-26): Funktionelles Behandlungsergebnis bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom. *Urologe A*. 2015;54: 1591-1595. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347350>
1461. Aaronson N. Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer*. 1991;67: 844-850. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1986856>
1462. van Andel G, Bottomley A, Fossa S, Efficace F, Coens C, Guerif S, et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of

- patients with prostate cancer. Eur. J Cancer. 2008;44: 2418-2424. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774706>
1463. Koller M, Aaronson N, Blazeby J, Bottomley A, Dewolf L, Fayers P, et al. Translation procedures for standardised quality of life questionnaires: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) approach. Eur J Cancer. 2007;43: 1810-1820. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689070>
1464. Dewolf L, Koller M, Velikova G, Johnson C, Scott N, Bottomley A. EORTC Quality of Life Group translation procedure. 2009
1465. 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): p. 1092-1099.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278186>
1466. Lavery, J.F., Clarke, V.A., Prostate cancer: Patients' and spouses' coping and marital adjustment. Health Med, 1999. 4: p. 289-302.
1467. Gray, R.E., 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): p. 273-282., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960925>
1468. Roesch, S.C., Adams, L., Hines, A., Palmores, A., Vyas, P., Tran, C., et.al. Coping with prostate cancer: a meta-analytic review. J. Behav. Med, 2005. 28(3): p. 281-293.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16015462>
1469. Gray, R.E., Fitch, M., Davis, C., Phillips, C., Interviews with men with prostate cancer about their self-help group experience. J Palliat Care, 1997. 13(1): p. 15-21., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9105153>
1470. Crawford, E.D., Bennett, C.L., Stone, N.N., Knight, S.J., DeAntoni, E., Sharp, L., et.al. Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. Urology, 1997. 50(3): p. 366-372.; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301699>
1471. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. 2009
1472. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) e.V., Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V.) Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 4.0. 2025; https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Methodik/QIEP_OL_2025_Version_4.0.pdf
1473. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Leitlinienreport 8.0, [2025], AWMF Registernummer: 043-022OL; <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.8.0.html>, (Zugriff am 14.08.2025)
1474. National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. 2010; URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf