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

Langversion 3.0 – 2. Aktualisierung – September 2014
AWMF-Register-Nummer 034/022OL
# Inhaltsverzeichnis

## 1. Einführung ................................................................. 6

### 1.1. Informationen zu dieser Leitlinie ................................. 6

#### 1.1.1. Herausgeber ....................................................... 6

#### 1.1.2. Federführende Fachgesellschaft ............................... 6

#### 1.1.3. Finanzierung der Leitlinie ...................................... 6

#### 1.1.4. Kontakt .............................................................. 6

#### 1.1.5. Zitierweise .......................................................... 6

#### 1.1.6. Besonderer Hinweis .............................................. 7

#### 1.1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie ................. 7

#### 1.1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .................. 8

#### 1.1.9. Autoren dieser Leitlinie ....................................... 9

#### 1.1.10. Verwendete Abkürzungen ................................... 12

### 1.2. Einführung ............................................................. 16

#### 1.2.1. Wesentliche Neuerungen durch die 2. Aktualisierung der Leitlinie (2014) ..................... 16

#### 1.2.2. Geltungsbereich und Zweck .................................. 17

#### 1.2.3. Adressaten ........................................................ 17

#### 1.2.4. Gültigkeitsdauer der Leitlinie ............................... 17

### 1.3. Grundlagen der Methodik .......................................... 18

#### 1.3.1. Unabhängigkeit und Mandat ................................. 18

#### 1.3.2. Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN ............ 18

#### 1.3.3. Empfehlungen und deren Graduierung .................. 19

#### 1.3.4. Statements ......................................................... 20

#### 1.3.5. Expertenkonsens (EK) .......................................... 20

### 1.4. Themen der Aktualisierungen ...................................... 20

#### 1.4.1. 1. Aktualisierung 2011 ........................................ 21

#### 1.4.2. 2. Aktualisierung 2014 ........................................ 21

## 2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung ........... 23

### 2.1. Epidemiologie ......................................................... 23

### 2.2. Risikofaktoren ....................................................... 24

#### 2.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ........................................... 24

#### 2.2.2. Testosteronsubstitution ....................................... 26

### 2.3. Prävention und Ernährung ........................................ 29
3. Früherkennung und Biopsie

3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening

3.2. Stanzbiopsie der Prostata

4. Diagnostik und Stadieneinteilung

4.1. Primärdiagnose

4.2. Staging

4.3. Pathomorphologische Untersuchungen

4.3.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakazinom

4.3.2. Allgemeine Grundsätze

4.3.3. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepräparate

4.3.4. Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben

5. Therapie des nichthemastasierten Prostatakazinoms

5.1. Therapieplanung und Aufklärung

5.2. Aktive Überwachung (Active Surveillance)

5.3. Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakazinoms

5.3.1. Radikale Prostatektomie

5.3.2. Perkutane Strahlentherapie

5.3.3. Brachytherapie

5.3.4. Lymphadenektomie

5.3.5. Andere interventionelle Verfahren

5.4. Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakazinoms

5.4.1. Radikale Prostatektomie

5.4.2. Primäre perkutane Strahlentherapie

5.4.3. HDR-Brachytherapie

5.4.4. Lymphadenektomie

5.4.5. Andere interventionelle Verfahren

5.4.6. Adjuvante perkutane Strahlentherapie

5.5. Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakazinoms

5.6. Neoadjuvante und adjuvante hormonablativ Therapie des lokal begrenzten und lokal
fortgeschrittenen Prostatakazinoms

5.7. Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting
6. Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

6.1. Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs ......................................................... 157
6.2. Therapie des PSA-Rezidivs ..................................................................................... 161
   6.2.1. Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie .... 167
   6.2.2. Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie ..................................... 162
   6.2.3. Hormonablative Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression ..................... 168
6.3. Hormonablative Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms ............................. 169
6.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms .... 174
   6.4.1. Erstlinientherapie asymptomatische oder gering symptomatische Patienten ......... 178
   6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten .................................................... 184
   6.4.3. Zweitlinientherapie ............................................................................................ 188
6.5. Therapie von Knochenmetastasen .......................................................................... 193
6.6. Therapie der tumorbedingten Harnstauung ............................................................... 200
6.7. Supportiv- und Palliativtherapie .............................................................................. 204
   6.7.1. Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter
          Wirkungen ......................................................................................................... 204
   6.7.2. Palliativtherapie ............................................................................................... 211

7. Rehabilitation und Nachsorge .................................................................................... 215
7.1. Rehabilitation nach kurative intendierter Therapie .................................................. 215
7.2. Nachsorge und Verlaufskontrollen ......................................................................... 221
   7.2.1. Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie ....................................... 221
   7.2.2. Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom .............................................. 223
   7.2.3. Follow-up unter hormonablativer Therapie .................................................... 224

8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität .................................................................. 227
8.1. Aufklärung und Beratung ....................................................................................... 227
8.2. Psychosoziale Unterstützung .................................................................................. 228

9. Qualitätsindikatoren .................................................................................................... 235

10. Forschungsfragen ....................................................................................................... 240
11. Abbildungsverzeichnis ................................................................. 242
12. Tabellenverzeichnis ................................................................. 242
13. Anhänge .............................................................................. 243
  13.1. Schlüsselfragen und Autorengruppen ................................................................. 243
  13.2. Änderungen der Empfehlungen durch Aktualisierung 2014 ................................. 249
  13.3. Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur
       Prostatakarzinombehandlung ............................................................................. 259
14. Literatur ............................................................................. 262
1. Einführung

1.1. Informationen zu dieser Leitlinie

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

1.1.2. Federführende Fachgesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

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

1.1.4. Kontakt
Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.1.5. Zitierweise
Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.0, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)
1.1.6. **Besonderer Hinweis**


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

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


1.1.7. **Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie**

1.1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html)
- AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html)
- Deutsche Krebsgesellschaft (http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert,120884.html)
- Deutsche Krebshilfe (http://www.krebshilfe.de/)
- http://www.arztbibliothek.de
- Guidelines International Network (http://www.gin.net)

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

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

1.1.9.1. Steuergruppe der Leitlinie
Manfred Wirth (Vorsitzender), Lothar Weiβbach (stellvertretender Vorsitzender), Rolf Ackermann (bis 2009), Winfried Alberti (bis 2009), Clemens Albrecht (bis 2009), Bernt Göckel-Beining, Michael Fröhner, Wolfgang Hinkelbein (bis 2013), Kurt Miller, Herbert Rübben, Michael Stöckle (seit Aktualisierung 2011), Frederik Wenz (seit Aktualisierung 2011), Thomas Wiegel, Johannes Wolff, Bernhard Wörmann

1.1.9.2. Beteiligte Autoren und Mitglieder der Leitliniengruppe

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe 2006-2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Organisation</th>
<th>Zeitraum</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ackermann, Prof. Dr. med. Rolf</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Alberti, Prof. Dr. med. Winfried</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Albrecht, Dr. med. Clemens</td>
<td>DEGRO/ BDVST</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Beyersdorff, PD Dr. med. Dirk</td>
<td>DRG</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Blana, PD Dr. med Andreas</td>
<td>DGU</td>
<td>2011–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Böhmer, PD Dr. med. Dirk</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Börgermann, Dr. med. Christof</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Borchers, Dr. med. Holger</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Burchardt, Prof. Dr. med. Martin</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Deger, Prof. Dr. med. Serdar</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Doehn, Prof. Dr. med. Christian</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Donner-Banzhoff, Prof. Dr. Norbert</td>
<td>DEGAM</td>
<td>2013–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Ebermayer, Dr. med. Johann</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Ebert, Prof. Dr. med. Thomas</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Egidi, Dr. med. Günther</td>
<td>DEGAM</td>
<td>2013–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Fichtner, Prof. Dr. med. Jan</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Fiebrandt, Hanns-Jörg</td>
<td>BPS</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Fornara, Univ.-Prof. Dr. med. Paolo</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Fröhner, PD Dr. med. Michael</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Galalae, PD Dr. med. Razvan-Mircea</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Ganswindt, PD Dr. med. Ute</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2013–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Göckel-Beining, Dr. med. Bernt</td>
<td>BDU</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Goldner, Dr. med. Gregor</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Graefen, Prof. Dr. med. Markus</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Grimm, Prof. Dr. med. habil. Marc-Oliver</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Grün, Dr. med. Arne</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Hampel, PD Dr. med. Christian</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Hakenberg, Prof. Dr. med. Oliver</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Hammerer, Prof. Dr. med. Peter</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Hartmann, Prof. Dr. med. Arndt</td>
<td>DGP/BDP</td>
<td>2013–2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Hautmann, Prof. Dr. med. Richard</td>
<td>DGU</td>
<td>2006–2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Name</td>
<td>Organisation</td>
<td>Zeitraum</td>
</tr>
<tr>
<td>---------------------------------------------------</td>
<td>--------------</td>
<td>--------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Heidenreich, Prof. Dr. med. Axel</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Henkel, Dr. med. Thomas-Oliver</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Hinkelbein, Prof. Dr. med. Wolfgang</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Höcht, Prof. Dr. med. Stefan</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Hölscher, Dr. med. Tobias</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Hoffmann, Prof. Dr. med. Wolfgang</td>
<td>BVDST</td>
<td>2013-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Jakse, Prof. Dr. med. Gerhard</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Jochem, Prof. Dr. med. Dieter</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Jünemann, Prof. Dr. med. Klaus-Peter</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Kahl, Dr. med. Philip</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Kaufmann, Dr. med. Sascha</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Klein, Tobias</td>
<td>KOK</td>
<td>2013-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Kotzerke, Prof. Dr. med. habil. Jörg</td>
<td>DGN</td>
<td>2013-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Krause, Prof. Dr. med. Bernd</td>
<td>DGN</td>
<td>2011-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Kristiansen, Prof. Dr. med. Glen</td>
<td>DGP/BDP</td>
<td>2013-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Küfer, PD Dr. med. Rainer</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Lein, Prof. Dr. med. Michael</td>
<td>DGU</td>
<td>2011-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Loch, Prof. Dr. med. Tillmann</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Loertzer, Prof. Dr. med. Hagen</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Luboldt, PD Dr. med. Hans-Joachim</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Lümmen, Prof. Dr. med. Gerd</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Machtens, Dr. med. Stefan</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Martin, Dr. med. Thomas</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Miller, Prof. Dr. med. Kurt</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Moser, Dr. med. Lutz</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Mueller-Lisse, Prof. Dr. med. Ullrich G.</td>
<td>DRG</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Otto, Prof. Dr. med. Ullrich</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Palmedo, Prof. Dr. med. Holger</td>
<td>DGN</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Pummer, Univ.-Prof. Dr. med. Karl</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Rohde, Dr. med. Volker</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Roth, Prof. Dr. med. Wilfried</td>
<td>DGP/BDP</td>
<td>2013-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Rübben, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herbert</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Schmitz-Dräger, Prof. Dr. med. Bernd Jürgen</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Schostak, Prof. Dr. med. Martin</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Schrader, Prof. Dr. med. Mark</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Schulz, Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Arthur</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Sedlmayer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix</td>
<td>DEGRO</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Semjonow, Prof. Dr. med. Axel</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Stöckle, Prof. Dr. med. Michael</td>
<td>DGU</td>
<td>2011-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Tedesen, Dr. med. Sönke</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Thomas, Dr. med. Christian</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Thüröff, Prof. Dr. med. Joachim W.</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Vögeli, Prof. Dr. med. Thomas-Alexander</td>
<td>DGU</td>
<td>2011-2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Volkmer, Dr. med. Jens-Peter</td>
<td>DGU</td>
<td>2006-2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Wagner, Dr. med. Sigrid</td>
<td>DGU</td>
<td>2009-2014</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1.1.9.3. Beteiligte Organisationen

- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
- (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)) – Zustimmung zur Publikation ausstehend
- Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)
- Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
- Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
- Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)
- Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)

1.1.9.4. Redaktion, Koordination und methodische Begleitung

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin ÄZQ, Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.
   a. Ersterstellung (Christoph Röllig, Christina Niederstadt, Monika Lelgemann, Achim Wöckel, Monika Nothacker, Marga Cox, Susanne Weinbrenner, Günter Ollenschläger)
   b. 1. Aktualisierung (Monika Nothacker, Thomas Langer, Susanne Weinbrenner, Günter Ollenschläger)
1.1 Informationen zu dieser Leitlinie

c. 2. Aktualisierung (Susanne Schorr, Carmen Khan)

2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (Ina Kopp, Monika Nothacker (nur 2. Aktualisierung))

3. Leitlinienprogramm Onkologie, OL (Markus Follmann, Thomas Langer (nur 2. Aktualisierung))

1.1.9.5. Beteiligte externe Experten:
   a. Behre, Prof. Dr. med. Hermann M.; Kapitel 2.2.2. Testosteronsubstitution
   b. Koller, Prof. Dr. med. Michael; Kapitel 8.1.2. Psychosoziale Unterstützung

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

   a. Böcking, Prof. Dr. med. Alfred; Kapitel 4.3 Pathomorphologische Untersuchungen
   b. Seitz, Prof. Dr. med. Gerhard; Kapitel 4.3 Pathomorphologische Untersuchungen

1.1.9.6. Patientenbeteiligung

1.1.10. Verwendete Abkürzungen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Abkürzung</th>
<th>Erläuterung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ACP</td>
<td>American College of Physicians</td>
</tr>
<tr>
<td>AD</td>
<td>Androgendeprivation</td>
</tr>
<tr>
<td>AHB</td>
<td>Anschlussheilbehandlung</td>
</tr>
<tr>
<td>AP</td>
<td>Anteroposterior</td>
</tr>
<tr>
<td>AS</td>
<td>Active Surveillance (Aktive Überwachung)</td>
</tr>
<tr>
<td>AS</td>
<td>Androgen Suppression</td>
</tr>
<tr>
<td>ASAP</td>
<td>Atypical Small Acinar Proliferation</td>
</tr>
<tr>
<td>AWMF</td>
<td>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Erläuterung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-------------</td>
</tr>
<tr>
<td>ÄZQ</td>
<td>Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin</td>
</tr>
<tr>
<td>BMV</td>
<td>Bundesmantelverträge</td>
</tr>
<tr>
<td>BOO</td>
<td>Bladder outlet (oder: orifice) obstruction</td>
</tr>
<tr>
<td>CAB</td>
<td>Complete Androgen Blockade (Androgenblockade)</td>
</tr>
<tr>
<td>KI</td>
<td>Konfidenzintervall</td>
</tr>
<tr>
<td>COMB</td>
<td>Combined Seeds and External Beam Radiotherapy</td>
</tr>
<tr>
<td>CSI</td>
<td>Chemical Shift Imaging</td>
</tr>
<tr>
<td>CT</td>
<td>Computertomographie</td>
</tr>
<tr>
<td>DCE-MRI</td>
<td>Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging</td>
</tr>
<tr>
<td>DES</td>
<td>Diethylstilbestrol</td>
</tr>
<tr>
<td>DRU</td>
<td>Digital-Rektale Untersuchung</td>
</tr>
<tr>
<td>DWI</td>
<td>Diffusion-weighted imaging</td>
</tr>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
<tr>
<td>EKG</td>
<td>Elektrokardiogramm</td>
</tr>
<tr>
<td>EORTC</td>
<td>European Organization for Research and Treatment of Cancer</td>
</tr>
<tr>
<td>ePLND</td>
<td>Extended Pelvic Lymph Node Dissection</td>
</tr>
<tr>
<td>FDG</td>
<td>Fluordesoxyglucose</td>
</tr>
<tr>
<td>GCP</td>
<td>Good Clinical Practice</td>
</tr>
<tr>
<td>GKV</td>
<td>Gesetzliche Krankenversicherung</td>
</tr>
<tr>
<td>GnRH</td>
<td>Gonadotropin-Releasing-Hormone</td>
</tr>
<tr>
<td>Gy</td>
<td>Kurzbezeichnung für die Maßeinheit der Energiedosis Gray</td>
</tr>
<tr>
<td>HDR</td>
<td>High-Dose Rate</td>
</tr>
<tr>
<td>HIFU</td>
<td>Hochintensiver Fokussierter Ultraschall</td>
</tr>
<tr>
<td>HR</td>
<td>Hazard Ratio</td>
</tr>
<tr>
<td>HT</td>
<td>hormonablativ Therapie</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Erläuterung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-------------</td>
</tr>
<tr>
<td>ICI</td>
<td>Intrakavernöse Injektionen</td>
</tr>
<tr>
<td>ICRU</td>
<td>International Commission on Radiation Units and Measurement</td>
</tr>
<tr>
<td>IPSS</td>
<td>International Prostate Symptom Score</td>
</tr>
<tr>
<td>IGeL</td>
<td>Individuelle Gesundheits-Leistungen</td>
</tr>
<tr>
<td>IGF</td>
<td>Insulin-like Growth Factors (deutsch Insulinähnliche Wachstumsfaktoren)</td>
</tr>
<tr>
<td>KHK</td>
<td>Koronare Herzkranke</td>
</tr>
<tr>
<td>KI</td>
<td>Konfidenzintervall</td>
</tr>
<tr>
<td>KM</td>
<td>Knochenmetastase</td>
</tr>
<tr>
<td>LDR</td>
<td>Low-Dose Rate</td>
</tr>
<tr>
<td>LH-RH</td>
<td>Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon</td>
</tr>
<tr>
<td>LK</td>
<td>Lymphknoten</td>
</tr>
<tr>
<td>LL</td>
<td>Leitlinie</td>
</tr>
<tr>
<td>LND</td>
<td>Lymph node dissection</td>
</tr>
<tr>
<td>LoE</td>
<td>Level of Evidence</td>
</tr>
<tr>
<td>MRS</td>
<td>Magnetresonanzspektroskopie</td>
</tr>
<tr>
<td>MRSI</td>
<td>Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging</td>
</tr>
<tr>
<td>MRT</td>
<td>Magnetresonanztomographie</td>
</tr>
<tr>
<td>NICE</td>
<td>National Institute for Health and Clinical Excellence</td>
</tr>
<tr>
<td>NNT</td>
<td>Number Needed to Treat</td>
</tr>
<tr>
<td>NW</td>
<td>Nebenwirkungen</td>
</tr>
<tr>
<td>OL</td>
<td>Onkologisches Leitlinienprogramm</td>
</tr>
<tr>
<td>OR</td>
<td>Odds Ratio</td>
</tr>
<tr>
<td>OS</td>
<td>Overall Survival</td>
</tr>
<tr>
<td>PCa</td>
<td>Prostatakarzinom</td>
</tr>
<tr>
<td>PCTCG</td>
<td>Prostate Cancer Trialists Collaborative Group</td>
</tr>
<tr>
<td>Abkürzung</td>
<td>Erläuterung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>-------------</td>
</tr>
<tr>
<td>PET</td>
<td>Positronenemissionstomographie</td>
</tr>
<tr>
<td>PIN</td>
<td>Prostatische Intraepitheliale Neoplasie</td>
</tr>
<tr>
<td>PLCO</td>
<td>Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial</td>
</tr>
<tr>
<td>PPW</td>
<td>Positiver prädikativer Wert</td>
</tr>
<tr>
<td>PSA</td>
<td>Prostataspezifisches Antigen</td>
</tr>
<tr>
<td>RCT</td>
<td>Randomized Controlled Trial</td>
</tr>
<tr>
<td>RPE</td>
<td>Radikale Prostatektomie</td>
</tr>
<tr>
<td>RT</td>
<td>Strahlentherapie, Radiotherapie</td>
</tr>
<tr>
<td>RTOG</td>
<td>Radiation Therapy Oncology Group</td>
</tr>
<tr>
<td>SEER</td>
<td>Surveillance Epidemiology and End Results</td>
</tr>
<tr>
<td>SGB</td>
<td>Sozialgesetzbuch</td>
</tr>
<tr>
<td>SPECT</td>
<td>Single Photon Emission Computed Tomography</td>
</tr>
<tr>
<td>SRT</td>
<td>Salvagestrahlentherapie</td>
</tr>
<tr>
<td>TRUS</td>
<td>Transrektale Ultraschalluntersuchung</td>
</tr>
<tr>
<td>TTP</td>
<td>Time To Progression</td>
</tr>
<tr>
<td>UAW</td>
<td>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</td>
</tr>
<tr>
<td>UICC</td>
<td>Union Internationale Contre le Cancer</td>
</tr>
<tr>
<td>UTI</td>
<td>Urinary Tract Infections</td>
</tr>
<tr>
<td>V. a.</td>
<td>Verdacht auf</td>
</tr>
<tr>
<td>VACURG</td>
<td>Veterans Administration Cooperative Urology Research Group</td>
</tr>
<tr>
<td>WHO</td>
<td>Weltgesundheitsorganisation</td>
</tr>
<tr>
<td>WW</td>
<td>Watchful Waiting</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1.2. Einführung


1. Die Information über die Möglichkeit einer PSA-gestützte Früherkennung wird in der aktualisierten Leitlinie erst ab dem 45. Lebensjahr empfohlen (bei Risikopatienten 5 Jahre früher; die bisherige Empfehlung lautete generell ab dem 40. Lebensjahr).

2. Eine weitere Neuerung ist die Einfügung des Wortes „prinzipiell“ in die „soll“-Empfehlung zur Patienteninformations über die Prostatakarzinom-Früherkennung. Diese Änderung trägt den Bedenken des Vertreters der Allgemeinmediziner Rechnung, der anmerkte, dass es im hausärztlichen Versorgungsalltag Situationen geben kann (beispielsweise eine akute Depression), die eine Diskussion einer Krebsfrüherkennung zu diesem Zeitpunkt nicht angezeigt erscheinen lassen.


4. Bei jüngeren Patienten kann individuell eine Prostatabiopsie auch schon bei PSA-Werten unter 4 ng/ml empfohlen werden.

5. Im Rahmen der Rezidivdiagnostik nach Strahlentherapie soll keine PET/CT-Diagnostik erfolgen, wenn das PSA nicht mindestens 2 ng/ml ist.

6. Immunhistochemische Untersuchungen sollen nicht erfolgen, wenn ein Prostatakarzinom auch konventionell-histologisch sicher zu stellen oder auszuschließen ist.

7. Die Indikation für eine aktive Überwachung wurde auf die inzidentellen Prostatakarzinome (Stadien cT1a und cT1b) ausgeweitet.

8. Patienten mit einem Gleason-Score 7a (3+4), die eine aktive Überwachung wünschen, können in Studien eingeschlossen werden, eine Routineanwendung wird weiterhin nicht empfohlen.

9. Charlson-Score und ASA-Klassifikation können als Komorbiditätsklassifikationen zur Entscheidungsfindung im Hinblick auf Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms herangezogen werden.


1.2 Einführung

1.2.2. Geltungsbereich und Zweck

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

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

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


1.2.3. Adressaten

1.2.4. Gültigkeitsdauer der Leitlinie
Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, höchstens jedoch bis September 2016. Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem 2-3-jährlichen Abstand.

Kommentare und Änderungsvorschläge zur Leitlinie bitte an folgende Adresse:

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


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


1.3.1 Unabhängigkeit und Mandat

Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern.


1.3.2 Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

1.3 Grundlagen der Methodik

### Tabelle 2: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

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

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

### 1.3.3. Empfehlungen und deren Graduierung


Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrunde liegenden Studien auch die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaße, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag und ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt.
1.4 Themen der Aktualisierungen

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Beschreibung</th>
<th>Ausdrucksweise</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Starke Empfehlung</td>
<td>soll</td>
</tr>
<tr>
<td>B</td>
<td>Empfehlung</td>
<td>sollte</td>
</tr>
<tr>
<td>0</td>
<td>Empfehlung offen</td>
<td>kann</td>
</tr>
</tbody>
</table>

1.3.4. Statements

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

1.3.5. Expertenkonsens (EK)


1.4. Themen der Aktualisierungen

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:

1.4.1. 1. Aktualisierung 2011

Tabelle 4: Änderungen der Empfehlungen bei der Aktualisierung 2011

<table>
<thead>
<tr>
<th>Themenkomplex</th>
<th>Schlüsselfragen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Risikofaktoren/Prävention/Früherkennung</td>
<td>Stellenwert der Früherkennung/Screening: Ist PCa-Screening sinnvoll?</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagnostik/Stadieneinteilung</td>
<td>Diagnostik, Stadieneinteilung, Befundbewertung: Stadieneinteilung, Ausbreitungsdiagnostik.</td>
</tr>
<tr>
<td>Lokal begrenztes PCa</td>
<td>Stellenwert der Active Surveillance.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Stellenwert der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit hohem Risikoprofil</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Wirksamkeit der Dosisescalation, Wirksamkeit der Protonentherapie</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Stellenwert der LDR-Brachytherapie/Seedbehandlung bei Patienten mit mittlerem/hohem Risikoprofil.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Stellenwert der HIFU-Therapie: Für welche Patienten ist die HIFU-Therapie geeignet?</td>
</tr>
<tr>
<td>Lokal fortgeschrittenes PCa</td>
<td>Stellenwert der radikalen Prostatektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa: Wirksamkeit der Dosisescalation?</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Stellenwert der HIFU-Therapie: Für welche Patienten ist die HIFU-Therapie geeignet?</td>
</tr>
<tr>
<td>Rezidiviertes oder metastasiertes PCa</td>
<td>Behandlung des metastasierten PCa: Therapie der symptomatischen/asymptomatischen Knochenmetastasen.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Therapie des kastrationsresistenten PCa:</td>
</tr>
</tbody>
</table>

1.4.2. 2. Aktualisierung 2014
<table>
<thead>
<tr>
<th>Themenkomplex</th>
<th>Schlüsselfragen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Früherkennung</td>
<td>Risikoadaptierte Zeitabstände, Altersbeginn der Früherkennung</td>
</tr>
<tr>
<td>Restaging</td>
<td>Stellenwert des PET/CT bzw. PET/MRT beim PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie bzw. Strahlentherapie</td>
</tr>
<tr>
<td>Pathomorphologische Untersuchungen</td>
<td>Stellenwert der DNA-Zytometrie</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Stellenwert immunhistochemischer Zusatzuntersuchungen</td>
</tr>
<tr>
<td>Lokal begrenztes PCa</td>
<td>Behandlung des Low-Risk-Karzinom</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Stellenwert von Komorbiditätsklassifikationen als Unterstützung bei der Therapieentscheidung beim frühen Prostatakarzinom</td>
</tr>
<tr>
<td>Kastrationsresistentes, metastasiertes PCa</td>
<td>Geriatrisches Assessment bei Patienten vor Chemotherapie</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Systemtherapie (inkl. Kombinationstherapie) des kastrationsresistenten Prostatakarzinom</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Behandlung ossärer Metastasen</td>
</tr>
</tbody>
</table>
2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung

2.1 Epidemiologie

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

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

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

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

#### 2.1 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>A</strong></td>
<td>Männer sollen darauf hingewiesen werden, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms ist. (Zu den Konsequenzen in Hinblick auf Früherkennung und Screening siehe Kapitel 3.1 „PSA und DRU in Früherkennung/Screening“).</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Expertenkonsens</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
</table>

Gesamtabstimmung: 100 %

#### 2.2 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>A</strong></td>
<td>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.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Literatur: [6-8]</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
</table>

Gesamtabstimmung: 98 %

---

**Hintergrundinformationen**

### 2.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms

#### Zu Empfehlung 2.1

Die Grundlage dieser Empfehlung bilden epidemiologische Daten aus Krebsregistern, die eine stark altersabhängige Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigen. Laut Angaben des *Gemeinsamen Krebsregisters* liegen die Inzidenzen dieses Tumors in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen bei 1/100.000, während der Gipfel der Inzidenz in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen mit 58/100.000 erreicht wird [9]. Laut Datenbank des National Cancer Institutes der USA „Surveillance Epidemiology and End Results“ (SEER) liegt die Inzidenz in der Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen bei nahezu 0, bei den 35- bis 39-Jährigen bei 0,7/100.000 Männer und in der Altersgruppe der 65-bis 69-Jährigen dagegen bei 905/100.000 [10].

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

---

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Prostatakarzinom | Version 3.0 | September 2014
2.2 Risikofaktoren

Zu Empfehlung 2.2


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


- **Ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren**


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

- **Lokale entzündliche Prozesse**


- **Vasektomie**

  Die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Korrelation zwischen Vasektomie und Prostatakarzinom sind inkonsistent und nicht ausreichend, um eine hinreichend positive Korrelation festzustellen. Die Autoren weisen selbst auf einen möglichen Bias der sehr heterogenen Studien hin [20].
• **Diabetes mellitus**

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

• **Adipositas**

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

### 2.2.2. Testosteronsubstitution

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>2.5</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td>97 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
2.6 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Unter Testosteronsubstitution sollten im ersten Jahr halbjährlich und anschließend jährlich eine a) digital-rektale Untersuchung, b) Kontrolle des PSA-Wertes, c) Kontrolle des Testosteronwertes, d) Kontrolle des Hämatokritwertes erfolgen.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Empfehlungsgrad B**

**Level of Evidence**

- a-c: 4
- d: 1+

**Literatur:** [27]

**Expertenkonsens**

Gesamtabstimmung: 90%

---

**Hintergrundinformation**

**Zu Empfehlung 2.3**


**Zu Empfehlung 2.4**

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

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

**Zu Empfehlung 2.5**

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

**Zu Empfehlung 2.6**

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


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


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

2.7 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Männer sollen über eine gesunde Lebensweise beraten werden. Hierzu gehören Aspekte der Ernährung, der körperlichen Bewegung und der psychosozialen Situation.</td>
<td>2009</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Level of Evidence: Expertenkonsens

Literatur: [45-48]

Gesamtabstimmung: 86 %

2.8 Statement

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
</table>

Literatur: [45-48]

Gesamtabstimmung: 86 %

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 2.7


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 PCaführte [50]. Hinzu kommt, dass bei jeglicher präventiven Intervention besondere Vorsicht geboten ist, da es sich um gesunde und beschwerdefreie Männer handelt.
Die vier Hauptempfehlungen der amerikanischen Leitlinie lauten:

a. Streben Sie ein gesundes Gewicht an.

b. Seien Sie körperlich aktiv.

c. Achten Sie auf eine gesunde Ernährung mit Schwerpunkt auf pflanzlichen Produkten.

d. Reduzieren Sie Ihren Alkoholkonsum.

Zu a: Streben Sie ein gesundes Gewicht an

- Achten Sie auf eine gesunde Balance von Energie (Kalorien) und körperlicher Aktivität.
- Vermeiden oder reduzieren Sie Übergewicht und versuchen Sie, Ihr erreichtes gesundes Gewicht zu halten.

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.

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

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

Zu d: Reduzieren Sie Ihren Alkoholkonsum

- Männer sollten nicht mehr als zwei alkoholische Drinks pro Tag zu sich nehmen. Einem Drink (12 g Alkohol) entspricht 0,33 Liter 5 %iges Bier, 0,04 Liter (4 cl) 40 %iger Schnaps, 0,14 Liter (14 cl) 12 %iger Wein oder Sekt, 0,07 Liter (7 cl) 20 %iger Likör/Aperitif.
Zu Statement 2.8


Zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs fanden sich in der Finasteridgruppe 24,1 % weniger Prostatakarzinome (p < 0,0001) und auch statistisch signifikant weniger Präkanzerosen (High-Grade PIN) [46]. Bezogen auf den Gleason-Score der Karzinome fanden sich im Interventionsarm statistisch signifikant mehr Tumore mit einem Gleason-Score von 7-10. Nach Adjustierung für Alter, Rasse, Familienanamnese und PSA-Wert zeigte sich im Hinblick auf den Nachweis von Karzinomen eines Gleason-Score von 7-10 ein relatives Risiko von 1,28 zu Ungunsten der Interventionsgruppe mit Finasterid (p=0,005). Nachuntersuchungen in den folgenden Jahren weisen darauf hin, dass die beobachtete Differenz auf das unter Finasterid verminderte Prostatavolumen zurückzuführen ist und hierdurch die Treffsicherheit der Biopsie beeinflusst wird. Bei Vergleich des Operationspräparats war der Unterschied im Nachweis von Karzinomen eines hohen Gleason-Scores nicht mehr statistisch signifikant (u. a. Lucia et al. 2007 [51]). Bei den vorliegenden Analysen handelt es sich um retrospektive Auswertungen.

3. Früherkennung und Biopsie

3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>3.2</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td><strong>A</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen prinzipiell über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td><strong>4</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 94 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening

<table>
<thead>
<tr>
<th>Sondervotum der DEGAM für den hausärztlichen Bereich zu Empfehlung 3.2</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>A</td>
</tr>
<tr>
<td>Männer, die den Wunsch nach einer Früherkennungsuntersuchung mittels PSA in der Hausarztpraxis nicht von sich aus äußern, sollen darauf nicht aktiv angesprochen werden. Diejenigen Männer, die von sich aus nach einer Früherkennung fragen, sollen Ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile aufgeklärt werden. Dabei sollen der mögliche Nutzen wie auch die Risiken (Überdiagnose und Übertherapie) in natürlichen Zahlen und auch grafisch dargestellt werden. Ebenso soll die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen dargestellt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>für PSA als Testverfahren A</td>
</tr>
<tr>
<td>für DRU als zusätzliches Testverfahren B</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>für DRU und PSA als Testverfahren 2+</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Literatur:</strong> [60-65]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Gesamtabstimmung:</strong> 91 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 3.3 Empfehlung

| Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden. Zusätzlich sollte eine digital-rektale Untersuchung empfohlen werden. | modifiziert 2014 |

| **Empfehlungsgrad** | A für PSA als Testverfahren |
| für DRU als zusätzliches Testverfahren B |
| **Level of Evidence** | 2+ für DRU und PSA als Testverfahren |
| **Literatur:** [60-65] | |
| **Gesamtabstimmung:** 91 % | |

### 3.4 Statement

| Für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung nicht geeignet. | modifiziert 2011 |

| **Level of Evidence** | 2-3 |
| **Literatur:** [60-65] | |
| **Expertenkonsens** | |
| **Gesamtabstimmung:** 94 % | |
### 3.5 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Ein erhöhter PSA-Wert soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren kontrolliert werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>4</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Expertenkonsens</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Gesamtabstimmung: 98 %

### 3.6 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>Für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter der Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung > 10 Jahre**

- PSA < 1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre
- PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre
- PSA > 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr

Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>4</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [66]</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Gesamtabstimmung: 92 %

### 3.7 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden:</td>
</tr>
</tbody>
</table>

- kontrollierter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungs- konsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;
- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;
- auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)

Bei jüngeren Patienten kann individuell auch bei niedrigeren PSA-Werten eine Biopsie-Indikation gestellt werden.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>2+</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Literatur: [60]</td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Gesamtabstimmung: 96 %
Hintergrundinformationen


Zu Statement 3.1


Völlig unbeeinflusst von dieser Beobachtung muss sich jedoch die Entwicklung einer Leitlinie ausschließlich am publizierten Datenmaterial orientieren. Trotzdem soll darauf hingewiesen werden, dass die durchgeführten randomisierten Studien nur sehr begrenzt geeignet sind, Daten aufzuzeigen, die den derzeitigen Gebrauch der PSA-gestützten Prostatakarzinom-Früherkennung wissenschaftlich belegen.

Zum Nutzen des Prostatakarzinom-Screenings

Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien ergeben ein heterogenes Bild bezüglich des Nutzens eines populationsbezogenen Screenings (alle 2-4 Jahre). In einer multizentrischen europäischen Studie (ERSPC) (n = 162.243) wurde bei einer Altersgruppe von 55 bis 69 Jahren eine signifikante Senkung der prostatakrebsspezifischen Mortalität nach einer medianen Beobachtungszeit von 11 Jahren in einer Größenordnung von etwa 21 % (Screeninggruppe 0,39 pro 1.000 Patientenjahre vs. Kontrollgruppe 0,50 pro 1.000 Patientenjahre) aufgezeigt [55]. In absoluten Zahlen starben in der Screeninggruppe 163 Männer weniger an Prostatakrebs als in der Kontrollgruppe (299 vs. 462 Todesfälle) [55]. Die Studie zeigte keinen Unterschied bzgl. der Gesamtmortalität zwischen der Screeninggruppe und der Kontrollgruppe. Bei einem angenommenen 3 % Risiko (ohne PSA-Screening) für einen Mann am Prostatakarzinom zu versterben entspricht dies einer Senkung des Risikos nach 11 Jahren auf 2,4 % (mit PSA-Screening). Die Ergebnisse der Studie beruhen wesentlich auf dem Beitrag der schwedischen Kohorte (n =11.852; Alter 55-64). Die schwedische Kohorte zeigt die höchste Inzidenz an Prostatakarzinom im Vergleich der europäischen Länder. In einer separaten Publikation, in der die gesamte schwedische Kohorte (n = 19.904; Alter 50-64) ausgewertet wurde, wurde die prostatakrebsspezifische Sterblichkeit nach 14 Jahren von 0,9 % in der Kontrollgruppe auf 0,5 % in der Screeninggruppe gesenkt [54]. In drei anderen
3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening

RCTs (n = 46.486, 9.026 bzw. 76.693) ergaben sich bei Nachbeobachtungszeiten von sechs bis 13 Jahren keine signifikanten Effekte auf die prostatakrebsspezifische Mortalität [56-58]. In den Metaanalysen der Ergebnisse aus den RCTs zeigte sich weder in der Gesamtgruppe, noch für unterschiedliche Altersgruppen, noch für die Studien mit geringem Verzerrungspotential eine Senkung der prostatakrebsspezifischen Mortalität oder des Gesamtüberlebens [59]. Die zusammenfassende Interpretation der bisherigen Studienergebnisse wird erschwert durch die Unterschiedlichkeit der Screeningprogramme (z. B. bzgl. des Intervalls oder PSA-Grenzwertes), der untersuchten Populationen (Beteiligung an der Intervention und Kontamination in der Kontrollgruppe, allgemeines Erkrankungsrisiko) und der Nachbeobachtungszeiträume.

Zum Schaden des Prostatakarszinom-Screenings

In der europäischen Studie wurden in der Screeninggruppe 1.567 Fälle an Prostatakarszinom mehr diagnostiziert als in der Kontrollgruppe (6.963 vs. 5.396), das entspricht einer kumulativen Inzidenz von 9,6 % bzw. 6,0 % [67]. Die „Number Needed to Invite (zu einem populationsbezogenen Screening)“ nach elf Jahren wird mit 1.055 (Spannbreite zwischen den unterschiedlichen Studienzentren: 936 - 2.111) angegeben. In der Folge mussten 37 Prostatakarszinompatienten zusätzlich in der Screeninggruppe detektiert werden, damit statistisch ein Todesfall an Prostatakarszinom verhindert werden konnte.

Die Ergebnisse nach elf Jahren, pro 10.000 Männern ausgedrückt:

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

Auf einen verhinderten PCa-Todesfall kommen 37 Männern mit einem detektierten Prostatakarszinom (Number needed to be detected). In der schwedischen Studie wurden im Zeitraum von 14 Jahren in der Screeninggruppe 420 Karzinome mehr als in der Kontrollgruppe diagnostiziert (1.138 vs. 718) [54]. Das entspricht einer absoluten Inzidenzerhöhung um 4,5 % von 8,2 % auf 12,7 % (relativ mehr als 50 % im Vergleich zur Kontrollgruppe). Die „Number Needed to Screen“ nach 14 Jahren wird mit 293 angegeben, die Anzahl zusätzlicher Diagnosen um einen Todesfall an Prostatakarszinom zu verhindern mit 12. Demgegenüber stehen 120 mehr impotente Männer pro 10.000 SCREENten aufgrund der zusätzlich durchgeführten, meist radikalen operativen Therapien sowie 25 mehr von Inkontinenz Betroffene pro 10.000 (extrapolierte Daten aus einem Vorher-Nachher Vergleich von einer Subgruppe operierter Patienten) [68].

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

Zu Empfehlung 3.2

Die Empfehlung zur Aufklärung entspricht guter klinischer Praxis und der Informationspflicht des Arztes. Sie findet sich ähnlich auch in den Leitlinien der European Association of Urology (EAU) [69]. Derzeit besteht bei Wunsch des screeninginteressierten Mannes eine Aufklärungspflicht über die Möglichkeit einer PSA-gesteuerten Früherkennung des Prostatakarszinoms. Bei Aufklärung über eine PSA-gestützte Früherkennungsuntersuchung muss darauf hingewiesen werden, dass anhand eines PSA-

---

3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening

Testergebnisses nur das Risiko für das Vorliegen eines PCa vorhergesagt werden kann. Die an der Früherkennung interessierten Männer sollen darüber informiert werden, dass die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarkinom zu versterben, in Deutschland etwa 3 % beträgt und eine Früherkennung diese Wahrscheinlichkeit bei Annahme der positivsten Ergebnisse [54] auf 2,4 % bis maximal etwa 1,8 % senken kann. Dies soll in absoluten Zahlen vermittelt werden (drei von hundert versus drei bis im günstigsten Fall etwa zwei von hundert Männern die ohne bzw. mit Screening an Prostatakarkinom versterben).

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

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

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

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

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


Die vorliegende Empfehlung bezüglich der Altersgrenze von 45 Jahren stellt einen Kompromiss dar. Die aktuellen Empfehlungen der AUA 2013 lehnen ein Screening bei Männern < 40 Jahre ab, in der Altersgruppe von 40-54 Jahre soll kein routinemäßiges Screening stattfinden [70]. Andererseits empfiehlt die aktuelle EAU LL 2013 bereits ab 40 Jahren eine „Baseline“ PSA-Bestimmung [69]. In Anbetracht der Tatsache, dass in Deutschland kein populationsgebundenes Screening sondern ein opportunistisches Screening (Früherkennung) betrieben wird, sind die den o. g. Leitlinien zugrundeliegen-
3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening

den Arbeiten nicht ohne Einschränkungen anwendbar. Bis 2009 wurde eine Früherken-
nung mit PSA-Bestimmung erst ab dem 50. Lebensjahr empfohlen (bei familiärer Belas-
tung ab 45 Jahren), seither sprach sich die Leitlinie für eine erste PSA-Testung im Alter
Lebensjahr soll helfen, den PSA-Verlauf über einen längeren Zeitraum zu beurteilen,
um eine etwaige Dynamik frühzeitig zu erfassen. Verschiedene Arbeiten konnten den
Zusammenhang zwischen Progression der Tumor'erkrankung und Anstieg des PSA-
Wertes nachweisen. Ein homogener PSA-Bereich zu Beginn der Früherkennung könnte
möglicherweise dazu beitragen, die Nutzbarkeit der PSA-Kinetik zu verbessern. Dabei
wurde in der Empfehlung bewusst auf eine Differenzierung nach Risikogruppen ver-
zichtet, da es keine Evidenz für eine verbesserte Überlebensrate durch einen früheren
Beginn der Früherkennung gibt. Auch unabhängig von Risikogruppen wurde bisher
kein Gesamt-Überlebensvorteil durch Früherkennungsuntersuchungen nachgewiesen.

Beim Prostatakarzinom spielt die Sorge vor einer Übertherapie eine große Rolle. In der
Studie von Bill-Axelson et al. [71], die Patienten mit tastbaren Tumoren und deutlich
erhöhten PSA-Werten einschloss, überlebten 66,6 % der Patienten die ersten 15 Jahre
ohne Anhalt für Fernmetastasen. Durch die Absenkung des Eintrittsalters zur Früher-
kennung können Prostatakarzinome bei jüngeren Männern gefunden werden. Möglich-
erweise nimmt hierdurch auch die Zahl diagnostizierter, aber nicht therapiebedürftiger
Prostatakarzinome zu.

Zum Sondervotum der DEGAM für den hausärztlichen Bereich zu
Empfehlung 3.2

Zur Früherkennung des Prostatakrebs mittels PSA-Bestimmung liegt eine systematische
Übersichtsarbeit aus der Cochrane Collaboration vor [59]. Die Autoren dieser Arbeit
schlussfolgern aus den Ergebnissen ihrer Metaanalyse, einer Auswertung aller vorhan-
denen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, dass weder die Sterblichkeit an
Prostatakrebs noch die Gesamtsterblichkeit von einem Screening beeinflusst wird. Da-
hingegen erhöht nach den Ergebnissen der Arbeit die Teilnahme an einem Früherken-
nungsprogramm das Risiko für Überdiagnose (richtig erkannte Prostatakrebskrank-
kungen, die jedoch nie auffällig geworden wären) und Übertherapie (unnötige Behand-
lungen aufgrund einer Überdiagnose) deutlich. Ilic et al. sprechen sich übereinstim-
mend mit der U.S. Preventive Services Task Force und dem American College of Physi-
cians gegen ein proaktives PSA-Screening zur Früherkennung von Prostatakrebs aus
[59; 72; 73].

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

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

Zu Empfehlung 3.3 und Statement 3.4

Die alleinige digital-rektale Untersuchung wird zur Früherkennung als nicht ausreichend angesehen. Primäres Verfahren zur Früherkennung ist die PSA-Wert-Bestimmung, weil die Sensitivität der PSA-Bestimmung höher ist als die Sensitivität anderer Verfahren [60-65; 74]. Bildgebende Verfahren haben neben der geringeren Sensitivität auch eine deutlich geringere Spezifität [60-65].

Die Kombination aus PSA-Wert und DRU erhöht die Spezifität der PCa-Erkennung [60; 61]. In der systematischen Übersichtsarbeit von Harris et al. wird für Screeningstudien die Karzinomentdeckung mit PSA (cut-off 4 ng/ml) mit 4,6 % und in Kombination mit DRU mit 5,8 % angegeben [60]. Zu beachten sind die zahlreichen falsch positiven Befunde auch bei Kombination beider Verfahren. Die Evidenz für den Nutzen einer digital-rektalen Untersuchung reicht nicht aus, um sie generell empfehlen zu können.

Zu Empfehlung 3.5

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

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


PSA-Messverfahren

Entsprechend guter klinischer Praxis sind folgende Punkte für das PSA-Messverfahren zu beachten:

- Für die Früherkennung ist die quantitative Bestimmung der PSA-Konzentration erforderlich. Mit semiquantitativen oder qualitativen Streifen- oder Schwellen-tests werden die für Früherkennungsuntersuchungen relevanten PSA-Bereiche nicht ausreichend präzise und richtig gemessen (siehe unten).
einem Grenzwert von 3,1 oder 3,2 ng/ml dieselben Sensitivitäts-Spezifitäts-Profiles, wie sie die traditionell nach dem Hybritech-Messverfahren kalibrierten Messsysteme bei 4,0 ng/ml erreichen. Für eine sinnvolle Interpretation des Messergebnisses muss daher der Laborbericht die folgenden Angaben enthalten:

- Name und Hersteller des PSA-Messverfahrens;
- Angabe zu der Kalibrierung des Messsystems (WHO, Hybritech, andere);

Fehlen diese Angaben, wird empfohlen, vor der Interpretation des Testergebnisses Rücksprache mit dem Labor oder dem Hersteller des PSA-Messverfahrens zu halten [76].

Keine Zuverlässigkeit von Teststreifen

Neben den herkömmlichen quantitativen Messverfahren für PSA werden auch semi-quantitative Verfahren bzw. qualitative Verfahren angeboten, so genannte Teststreifen. Die Zuverlässigkeit bisher untersuchter Teststreifen ist insbesondere in dem PSA-Konzentrationsbereich, der für die Früherkennung relevant ist, nicht ausreichend. Darüber hinaus ist die PSA-Dynamik mit Teststreifen bei seriellen Messungen nicht erfassbar [77-80].

Zu Empfehlung 3.6


Tabelle 6: Übersicht der in Lilja et al. 2011 ermittelten Risiken und von den Autoren der Studie vorgeschlagenen Kontrollintervallen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Perzentile</th>
<th>PSA (ng/ml)</th>
<th>Absolutes Risiko in % für Diagnose eines PCa (K1)</th>
<th>Absolutes Risiko für Diagnose eines fortgeschrittenen PCa (K1)</th>
<th>Risikogruppe</th>
<th>Kontrollintervall</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>90</td>
<td>1,46</td>
<td>18 (17-20)</td>
<td>6,1 (5,5-6,8)</td>
<td>Hohes Risiko</td>
<td>1-2 Jahre</td>
</tr>
<tr>
<td>80</td>
<td>1,07</td>
<td>14 (13-14)</td>
<td>4,2 (3,8-4,5)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>75</td>
<td>0,95</td>
<td>12 (12-13)</td>
<td>3,6 (3,3-3,9)</td>
<td>Mittleres Ri-</td>
<td>Max. 4 Jah-</td>
</tr>
</tbody>
</table>
3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening

<table>
<thead>
<tr>
<th>Perzentile</th>
<th>PSA (ng/ml)</th>
<th>Absolutes Risiko in % für Diagnose eines PCa (KI)</th>
<th>Absolutes Risiko für Diagnose eines fortgeschrittenen PCa (KI)</th>
<th>Risikogruppe</th>
<th>Kontrollintervall</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>67</td>
<td>0,83</td>
<td>11 (10-11)</td>
<td>3,0 (2,7-3,3)</td>
<td>siko</td>
<td>re</td>
</tr>
<tr>
<td>50</td>
<td>0,63</td>
<td>7,7 (6,9-8,4)</td>
<td>2,1 (1,8-2,4)</td>
<td>Geringes Risiko</td>
<td>5-10 Jahre</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>0,42</td>
<td>4,7 (3,7-5,5)</td>
<td>1,2 (0,8-1,6)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>0,28</td>
<td>2,5 (1,2-3,7)</td>
<td>0,6 (0,2-1,1)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


Unberührt bleibt durch die Formulierung der Empfehlung die individuelle Entscheidung des Arztes, zusammen mit dem Patienten ein längeres oder auch kürzeres Intervall für die Früherkennung festzulegen.
Zu Empfehlung 3.7

a. ≥ 4 ng/ml, Einflussfaktoren:


3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening

b. **Auffälliger PSA-Anstieg:**

Von Carter et al. (1992) wurde ein Grenzwert für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von 0,75 ng/ml*Jahr vorgeschlagen [94]. In ihrer Untersuchung an 38 Männern konnten die Autoren auf serielle archivierte Proben zurückgreifen, die sieben bis 25 Jahre vor Diagnosestellung eingefroren worden waren.

In einer aktuellen Arbeit dieser Arbeitsgruppe wurden 980 Patienten über knapp 10 Jahre verlaufsbeobachtet. Dabei zeigte sich, dass beim Überschreiten eines Grenzwertes von 0,35 ng/ml pro Jahr das tumorspezifische Überleben von 92 % auf 54 % sank. Eine weitere Arbeitsgruppe konnte an 4.800 Männern eine PSA-Anstiegs- geschwindigkeit von 0,5 ng/ml pro Jahr als besten Prädiktor zur Identifikation von Prostatakarzinomen zeigen [95]. Demgegenüber wurde bei 1.689 Männern im Rahmen der ERSPC-Studie mit zwei PSA-Werten im Abstand von 4 Jahren kein klinisch relevanter Nutzen der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit oder –Verdopplungszeit gefunden [96]. Andererseits wird innerhalb der gleichen Studie an 6844 Männern die Spezifität für eine PSA-Anstiegs geschwindigkeit von 0,4 ng/ml pro Jahr mit 92 % angegeben [97].

Bei der Empfehlung sehr niedriger Grenzwerte für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit wie 0,35 ng/ml*Jahr durch die National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline on Prostate Cancer Early Detection aus dem Jahr 2010 [98] ist besonders bei nur kurzen Beobachtungsintervallen die Gefahr groß, dass bereits durch die biologische Variabilität des PSA-Wertes eine Überschreitung dieses Grenzwertes erreicht wird, ohne dass dem ein Prostatakarzinom zu Grunde liegt [99].

Zusammenfassend sollte bei erstmaliger Früherkennungsuntersuchung bei einem PSA-Wert ≥ 4 ng/ml (Hybritec) eine bioptische Abklärung erwogen werden. Im Verlauf kann die Biopsieindikation individuell an der PSA-Dynamik festgemacht werden, wobei sich der Grenzwert zwischen 0,35 ng/ml*Jahr und 0,75 ng/ml pro Jahr bewegen sollte. Dabei sollten Mindeststandards der Qualitätssicherung für die PSA-Messung sichergestellt sein.

Die Höhe der PSA-Konzentration, die durch verschiedene PSA-Messverfahren ermittelt wird, hängt von der Kalibrierung des Messsystems ab. Die im Rahmen dieser Leitlinie angegebenen Grenzwerte beruhen auf Untersuchungen unter Verwendung der Hybritechkalibrierung. Eine Kalibrierung mit dem WHO-International-Standard 96/668 oder 96/670 führt im Vergleich zu der Kalibrierung in Anlehnung an Hybritech zu Messergebnissen mit ca. 20 % niedrigeren PSA-Konzentrationen in identischen Proben [75]. Da auch trotz identischer Kalibrierung die Messwerte verschiedener Messsysteme klinisch relevant voneinander abweichen können, wird empfohlen, dass für jedes Messsystem der speziell für dieses Verfahren ermittelte Referenzbereich bei der Interpretation des Messergebnisses bekannt sein soll. Weiterhin ist bei der Interpretation der Messwerte, besonders bei nur kurzen Beobachtungsintervallen, die intraindividuelle Variabilität zu berücksichtigen [99].

Die Kontrolle der PSA-Werte sollte nach sechs bis acht Wochen erfolgen.
### 3.2. Stanzbiopsie der Prostata

#### 3.8 Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>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.</th>
</tr>
</thead>
</table>

#### 3.9 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a.</td>
<td>Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonografischer Kontrolle erfolgen.</td>
</tr>
<tr>
<td>b.</td>
<td>Palpatorisch auffällige Areale können zusätzlich palpatorisch gezielt biopsiert werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a.</td>
<td>2+</td>
</tr>
<tr>
<td>b.</td>
<td>4</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Literatur: [100-105]

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung:
- a) 87 %
- b) 95%

#### 3.10 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Bei der Stanzbiopsie sollen in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1++</td>
<td>Literatur: [101; 105-107]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Gesamtabstimmung: 89 %
### 3.11 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Literature</th>
<th>Gesamtabstimmung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Die Stanzbiopsie soll unter Antibiotikaschutz erfolgen.</td>
<td>1+</td>
<td>[108]</td>
<td>100 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 3.12 Statement

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Statement</th>
<th>Literature</th>
<th>Gesamtabstimmung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1++</td>
<td>Die lokale infiltrative Anästhesie vermindert das Schmerzempfinden während der Stanzbiopsie der Prostata.</td>
<td>[109-111]</td>
<td>88 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 3.13 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Literature</th>
<th>Gesamtabstimmung</th>
</tr>
</thead>
</table>
| A               | Bei folgenden Befundkonstellationen soll eine erneute Biopsie innerhalb von sechs Monaten empfohlen werden:  
• ausgedehnte High-Grade-PIN (Nachweis in mindestens 4 Gewebeproben);  
• Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP);  
• suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf. | 2+        | [112-114] | 87 %            |

### 3.14 Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Vor jeder weiteren Biopsie soll zwischen Arzt und Patient eine erneute Abstimmung über deren potenziellen Nutzen, Risiken und Konsequenzen vorgenommen werden.
Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 3.8


Zu Empfehlung 3.9

Zwei Aspekte zur Begründung:


b. Da palpatorisch auffällige Prostataareale nicht zwangsläufig auch transrektalsonografisch identifizierbar sind, kann es in Einzelfällen sinnvoll sein, diese Areale unter palpatorischer Kontrolle zusätzlich zu biopsieren.

Zu Empfehlung 3.10


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

Zu Empfehlung 3.11

Die Empfehlung beruht auf den Ergebnissen des systematischen Reviews von Bootsma 2008 [108]. Dieser erbrachte anhand der eingeschlossenen Studien eine signifikant geringere Rate an Bakteriurie nach Stanzbiopsie unter Antibiotikumprophylaxe. Die Empfehlung wird gegeben, obgleich die Bakteriurie lediglich einen Surrogatparameter darstellt und für die klinisch relevanteren Folgen Fieber und Harnwegsinfektion keine schlüssigen Ergebnisse vorliegen. Die Studien schließen außerdem üblicherweise Patienten mit nichtsterilem Urin oder gar UTI-Symptomatik aus, was bei ihrer Interpretation beachtet werden sollte. Ausschlaggebend für die Formulierung einer klaren Empfeh-
Zu Statement 3.12


Zu Empfehlung 3.13

Diese Empfehlung stützt sich auf die Beobachtung, dass Patienten mit ASAP (atypische mikroazinäre Proliferation) oder High-Grade-PIN (HG-Prostata-Intraepitheliase Neoplasie) ein hohes Risiko für ein invasives PCa in der Wiederholungsbiopsie haben. Die Studien mit den größten Patientenzahlen sind in der Evidenztabelle (siehe Dokument mit Evidenztabellen zur Leitlinie) aufgeführt. Danach haben 42 bis 48 % der Patienten mit ASAP in der initialen Biopsie ein invasives PCa in der Kontrollbiopsie [112; 113]. Bei Patienten mit High-Grade-PIN lag die Rate an invasiven Biopsien in zwei Untersuchungen von 1995 und 2001 bei 35 bis 47 % [112; 114]. Ein systematischer Review unter Einbeziehung neuerer Literatur zeigt jedoch keine wesentlich höhere Rate invasiver Karzinome bei Kontrollbiopsie im Vergleich zu Patienten mit Rebiopsie nach benigner Diagnose [115], im Median wurde in 24,1 % der Fälle ein invasives Karzinom diagnostiziert [115]. Die Reduktion der invasiven Karzinome bei Rebiopsie in jüngerer Zeit wird auf die höhere Zahl von entnommenen Gewebeproben bei der Erstbiopsie zurückgeführt. Bei ausgedehnter High-Grade-PIN (invasives Karzinom in mindestens vier Gewebeproben) erhöht sich jedoch das Risiko (Angabe aus einer retrospektiven Fallserie) auf 39 %, so dass eine Rebiopsie in diesem Fall empfohlen wird [116].

Bei Patienten mit Zeichen beider Atypien ist das Risiko ebenfalls mit 57 % deutlich erhöht beschrieben [112].

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

Zu Empfehlung 3.14

### 4. Diagnostik und Stadieneinteilung

#### 4.1 Primärdiagnose

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>4.1</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad A</td>
<td>Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Literatur: [117; 118]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2++</td>
<td>Gesamtabstimmung: 93 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>4.2</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad 0</td>
<td>Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt. Im Rahmen der Biopsie können gezielte Biopsien auffälliger Areale im Ultraschall nach definierten Malignitätskriterien zusätzlich zur systematischen Biopsieentnahme durchgeführt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Literatur: [119-122]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1+ bis 3</td>
<td>Gesamtabstimmung: 92 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>4.3</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad B</td>
<td>Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung sollte nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Literatur: [123-129]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1+ bis 3</td>
<td>Gesamtabstimmung: 92 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 4.4 Empfehlung neu 2011

**Empfehlungsgrad** A

Die Ultraschall-Elastographie soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.

**Level of Evidence** 1+ bis 3

Literatur: [130-137]

Gesamtabstimmung: 85%

### 4.5 Empfehlung neu 2011

**Empfehlungsgrad** A

Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.

**Level of Evidence** 2-

Literatur: [138; 139]

Gesamtabstimmung: 93%

### 4.6 Empfehlung modifiziert 2011

**Empfehlungsgrad** 0

Die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügt.

**Level of Evidence** 1+ bis 3

Literatur: [140-143]

Gesamtabstimmung: 79%

### 4.7 Empfehlung neu 2011

**Empfehlungsgrad** A

Die diffusionsgewichtete MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.

**Level of Evidence** 2- bis 3

Literatur: [141-144]

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 92%
### 4.8 Empfehlung neu 2011

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>Level of Evidence</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Die dynamische, kontrastmittelverstärkte MRT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.</td>
<td>2-bis 3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Literatur: [141-144]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 94 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 4.9 Empfehlung neu 2011

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>Level of Evidence</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Die PET/CT soll nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden.</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Literatur: [145]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 92 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hintergrundinformationen**

**Zu Empfehlung 4.1**


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

In der klinischen Praxis wird heute nicht selten zuerst der PSA-Wert bestimmt, woraus sich der Verdacht auf ein Prostatakarzinom ergeben kann. Unabhängig von der Höhe des PSA-Wertes sollte im Rahmen der Früherkennung eine DRU vorgenommen werden (siehe dort).
Zu Empfehlung 4.2

Die Testgüteparameter des TRUS sind mit denen der DRU vergleichbar und damit limitiert. Unabhängig von der limitierten Testgüte kann der einfache TRUS zur Volumetrie eingesetzt werden, und damit hilfreich bei der Bewertung des PSA-Wertes sein; dies gilt insbesondere für adipöse Patienten.

Als technischer Qualitätsstandard für den TRUS gilt: Benutzung eines Schallkopfs aus fest montierten Transduktoren mit einer Ultraschallfrequenz von 7,5 MHz. Zur Volumetrie erfolgt die Bestimmung der Prostatalänge in der Sagittalebene, sowie die Bestimmung der Breite und Höhe der Prostata in der Transversalebene. Die 3-Punkt-Messung des Prostatavolumens kann näherungsweise nach folgender Formel berechnet werden (der Faktor π/6 beträgt ungefähr 0,52): \( V = \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe} \times \frac{\pi}{6} \).

Die Ergebnisse der Dopplersonografie unterschieden sich von denen des TRUS nur geringfügig. Die Kombination beider Techniken führt nicht zu einer relevanten Verbesserung der Ergebnisse (PPW 47 %, NPW 69 %) [119; 120]. Darüber hinaus besteht eine ausgeprägte Abhängigkeit der Testgüteparameter vom Untersucher [120]. Sehr gute aktuelle Ergebnisse einer kleinen monozentrischen asiatischen Fallserie (40 Pat., positiver prädiktiver Wert 93,7 %) werden nicht als gut auf andere Untersucher übertragbar eingeschätzt [146] und haben die Gesamteinschätzung des Verfahrens nicht geändert.

Die Aktualisierungsrecherche (12/2010) zum TRUS erbrachte zwei retrospektive Kohortenstudien [121; 122], in denen unter Verwendung kombinierter morphologischer Kriterien zusätzlich zu systematischen Biopsien eine gezielte Probeentnahme erfolgte. Vor allem durch eine verbesserte Spezifität wurde eine Anhebung der positiven prädiktiven Werte erreicht. Lee et al. [121] erzielten einen positiven prädiktiven Wert von 83 % (im Gegensatz zu 52 % für die systematische Biopsie allein) bei Vorliegen der folgenden vier Malignitätskriterien:

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

Diese Kriterien ähneln den von Tamsel et al. [122] beschriebenen Kriterien (fokal hypo- oder hyperechogene Bereiche, auffällige Grenze und schlecht definierte Bereiche mit veränderten Graustufen).

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

Zu Empfehlung 4.3

Für den Einsatz des kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS) und der darauf basierenden zusätzlichen gezielten Biopsie liegen eine randomisierte kontrollierte unizentrische Studie [125] sowie mehrere prospektive und retrospektive Fallserien/Kohortenstudien ([123; 124; 126-129] vor.

Vier der sieben Studien stammen aus einer Einrichtung. Die größte Auswertung aus diesem Zentrum [124] zeigte retrospektiv an 345 Screening-Freiwilligen keine signifikanten Unterschiede der Testgüteparameter (Sensitivität 77,1 % mit CEUS vs. 73,4 %).
ohne CEUS). Die randomisierte Studie mit 100 Patienten aus diesem Zentrum [125] und dem Referenzstandard der Biopsie wies einen statistisch signifikanten Vorteil für CEUS nach (16 % entdeckte Karzinome vs. 13 % mit TRUS allein (p=0,04).


Zu Empfehlung 4.4


Zu Empfehlung 4.5

Zu Empfehlung 4.6


Technische Voraussetzungen für eine MRT-Untersuchung

Die in der Literatur angegebenen Testgüteparameter für die MRT variieren je nach eingesetzter Technik stark mit einer Sensitivität von 76 bis 87 % und einer Spezifität von 60- bis 98 % [118; 152]. Die Gründe liegen neben unterschiedlichen Patientenkollektiven und variierenden Studiengrößen auch in den angewandten Techniken und Auswertekriterien.


Bei der MRT der Prostata sollen standardmäßig höchstens 3 mm dicke Schichten angefertigt werden. Es ist eine Untersuchung mit T2-gewichteten (Turbo-) Spin-Echo-bzw. (Fast-) Spin-Echo-Sequenzen in mindestens zwei (mindestens axial und coronar, ausgerichtet am sagittalnen Verlauf der dorsalen, Rektum-nahen Prostata-Seite), besser drei Ebenen (zusätzlich sagittal) erforderlich. Zusätzlich sollen T1- oder Protonendichtegewichtete Turbo-Spin-Echo-bzw. Fast-Spin-Echo-Sequenzen mit axialem Schichtführung mit 3-4 mm Schichtdicke im Bereich der Prostata sowie mit Schichtdicken bis 6 mm im Bereich der Lymphabflusswege bis zur Aortenbifurkation eingesetzt. Der Erfahrung des Untersuchers kommt für den Tumornachweis eine besondere Bedeutung zu [153].
4.1 Primärdiagnose

Zu den Empfehlungen 4.7 und 4.8

Im Folgenden wird zum Einsatz funktioneller MRT-Techniken Stellung genommen. So- wohl zur dynamisch kontrastverstärkten MRT (DCE-MRI) als auch zur diffusionsge- wichteten MRT (DWI) wurden im Vergleich zur Magnetresonanzspektroskopie bisher nur wenige Studien identifiziert [141-144]. Die bisher verfügbaren Studien zur DCE-MRI und zur DWI haben überwiegend den Charakter von monozentrischen Pilotstudien und weisen unterschiedliche technische Anforderungen und Scoringkriterien auf. Einheitliche Standards können noch nicht definiert werden. Darüberhinaus liegen die Techniken DCE-MRI; DWI bzw. MRS häufig kombiniert vor. Daher ist es gegenwärtig noch nicht möglich, einheitliche Qualitätskriterien für die Untersuchung der Prostata mittels DCE-MRI oder DWI zu benennen oder bestimmte Vorgehensweisen bei der Auswertung der Untersuchungen zu empfehlen. Die DCE-MRI und die DWI erscheinen deshalb für die Anwendung in der Primärdiagnostik noch nicht geeignet.


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

Wang et al. 2008 schlossen zur gleichen Fragestellung nur prospektive Studien ein. Sie errechneten die gleiche Sensitivität von 82 % (73-89 %) bei schlechterer gepoolter Spezi- fität von 68 % (58-76 %) [155]. Seitz et al. 2009 führen in ihrem Review stark varie- rende Testgüteparameter auf [144].

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

**Qualitätsanforderungen an die MR-Spektroskopie**


**Zu Empfehlung 4.9**

Siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 4.15

4.2 Staging

Zur Stadieneinteilung soll die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden [156]. Die Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation liegt allen klinischen Studien zugrunde und wird analog von allen anderen verfügbaren Prostataleitlinien genutzt [100; 105; 157; 158]. Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt [159]:

- **Niedriges Risiko**: PSA \(\leq 10\) ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a.
- **Intermediäres (im Folgenden: mittleres) Risiko**: PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- **Hohes Risiko**: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \(\geq 8\) oder cT-Kategorie 2c [158; 159]

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

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>4.11</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong> B</td>
<td>Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonografie, MRT, PET/CT) erhalten.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong> 2 bis 3</td>
<td>Literatur: [160-163]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 97 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>4.13</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong> B</td>
<td>Patienten mit einem Gleason-Score von ≥ 8 oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme abhängig von der Fragestellung eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong> 2++</td>
<td>Literatur: [164]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 4.14 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von &gt; 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥ 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen sollen eine Skelettszintigraphie erhalten.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>2++</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Literatur: [164-166]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 84 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 4.15 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Eine PET/CT soll im Rahmen des Staging nicht erfolgen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>3 bis 4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Literatur: [145]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Expertenkonsens</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 4.16 Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>EK</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Im Falle von unklaren szintigraphischen Befunden oder bei Verdacht auf stabilitätsgefährdende Metastasen soll eine weitere radiologische und gegebenenfalls neurologische Diagnostik veranlasst werden.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 4.17 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>a. Nomogramme können zur Indikationsstellung einer Biopsie bei Verdacht auf Prostatakarzinom sowie bei nachgewiesenem Prostatakarzinom zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>b. Im Falle der Verwendung sollen extern validierte Nomogramme benutzt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>2+.4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Expertenkonsens</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Literatur: [167-169]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 91 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
4.18  Empfehlung  2011

Empfehlungsgrad 0
Bei bestehendem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes PCa und geplanter Strahlentherapie kann zur Bestimmung der klinischen T-Kategorie eine MRT durchgeführt werden, wenn dies zur exakten Definition des Zielvolumens notwendig ist.

Level of Evidence 2++
Literatur: [170-174]
Gesamtabstimmung: 93 %

4.19  Empfehlung  modifiziert 2014

Empfehlungsgrad A
Im Rahmen einer Rezidividagnostik (s. Empfehlung 6.2) nach radikaler Prostatektomie soll bei einem PSA-Wert < 1 ng/ml keine PET/CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen.

Im Rahmen einer Rezidividagnostik (s. Empfehlung 6.3) nach Strahlentherapie (perkutan, LDR- und HDR-Brachytherapie) soll bei einem PSA-Wert < 2 ng/ml keine PET/CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen.

Level of Evidence 3
Literatur: [145; 175]
Gesamtabstimmung: 80 %

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 4.10

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

die flächendeckende Diagnostik stehen keine validen neueren sonografische Verfahren zur Verfügung. Zur Wertigkeit der MRT bzw. CT und PET/CT für das Staging siehe nachfolgende Empfehlungen.

Zusätzlich zur Einschätzung der lokalen Ausbreitung sind weitere Befunde maßgeblich für die Therapieplanung, die Abschätzung des Risikos einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung (Nomogramme s. u.) und die Abschätzung des Rezidivrisikos (D’Amico-Klassifikation mit PSA-Wert und Gleason-Score) [159]. Die Tumorausdehnung im Stanzpräparat und die Zahl der positiven Stanzen wird benötigt, um die Möglichkeit einer Active-Surveillance-Strategie prüfen zu können. Siehe hierzu auch Kapitel 4.3 „Pathomorphologische Untersuchungen“.

**Zu den Empfehlungen 4.11-4.13**


**Zu Empfehlung 4.11**

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


4.2 Staging

Zu Empfehlung 4.12

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


Zu Empfehlung 4.13

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

Die Literatur zeigt für die Testgüteparameter zur richtigen Erkennung einer pT3-Kategorie durch die MRT (1,5 T) stark variierende Werte (Daten aus sechs Studien: Sensitivität im Median 46,5 %, 95 % Kl 38,5-71,4 %; Spezifität im Median 88 %, 95 % Kl 73-93,7 %). An einer Patientengruppe mit als high risk eingeschätztem Prostatakarzinom zeigen Torricelli et al. 2008 [185] eine Änderung der Therapiestrategie bei 28,8 % der Patienten, die aufgrund eines im MRT erscheinenden massiven extraprotastatischen Befalls bzw. Samenblaseninfiltration oder positiver Lymphknoten nicht operiert wurden. In dieser Studie wurde eine 3-T-MRT eingesetzt. Eine weitere Auswertung [186] liegt zur diagnostischen Sicherheit des Nachweises einer Blasenwandinfiltration bei Patienten mit klinischen Symptomen vor. Es zeigten sich eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 87 %. Hierbei erfolgte die präoperative Diagnosesicherung durch Zystoskopie mit Biopsie, und die Indikation dazu wurde auch aufgrund klinischer Symptome gestellt, so dass die MRT nur eine Zusatzuntersuchung darstellt.

4.2 Staging

von 95 % (95 % KI n. a.) für das Staging aus. Die Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Fallzahlen der Studien mit Unsicherheit behaftet.

Zu Empfehlung 4.14


Die Ergebnisse aus der systematischen Aufarbeitung der Literatur [164] – meist retrospektive Fallsérien – zeigen folgende Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen von Knochenmetastasen abhängig vom PSA-Wert:

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

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


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

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

Bei Vorliegen eines Risikofaktors wird eine Skelettszentigraphie im Rahmen des Primärstagings empfohlen. Wird zusätzlich zur Ganzkörperknochenszintigraphie eine SPECT bzw. SPECT-CT (Schichtaufnahmen) durchgeführt, können die Sensitivität und die Spezifität ebenfalls erhöht werden [187].

Zu Empfehlung 4.15

Für die PET/CT wurde zur Fragestellung des Staging ein systematischer Review [145] identifiziert. Insgesamt acht Studien (n = 19-58, im Mittel 36) zeigen widersprüchliche Ergebnisse für die Testgüteparameter des Cholin-PET/CT für das lokale Staging. Mehrere Studien zeigen eine hohe Sensitivität, andere Studien zeigen eine niedrige Sensitivität für die korrekte T-Kategorie (Range 66-100 %, im Mittel 85 %). Die Spezifität ist für fünf Studien angegeben und liegt bei 43-86 %, im Mittel 73 %. In den Review wurden
Studien eingeschlossen, bei denen als radioaktive Marker 11C-Cholin oder 18F-Fluorcholin eingesetzt wurden, da Prostatakazinomzellen einen charakteristischen Anstieg des Cholin-Turnovers zeigen. 18F-FDG weist bei der Prostatakazinomdiagnostik eine eingeschränkte Sensitivität auf, da FDG häufig nur eine geringe Speicherung in gut differenzierten Prostatakazinomzellen zeigt [175]. Für die Primärdiagnostik und das lokale Staging zeigt sich bei der Cholin-PET/CT wie für andere bildgebende Verfahren – die Schwierigkeit, zwischen Karzinomzellen und benignen Veränderungen (insbesondere benigner Hyperplasie) zu unterscheiden; zudem wird die diagnostische Sicherheit durch die spezifische Tumorkonfiguration beeinflusst [188].

Für die Abklärung von Lymphknotenmetastasen ist die PET/CT aufgrund der Alternativen MRT oder CT nicht erforderlich. Knochenmetastasen werden mit dem PET/CT ggf. sensitiver diagnostiziert als mit der Szintigraphie. Auch die MRT bietet ebenfalls ggf. einen früheren Nachweis [189]. Die Verfahren sind in prospektiven vergleichenden Studien mit patientenrelevanten Endpunkten zu evaluieren und ersetzen derzeit nicht die Knochenszintigraphie. Die PET/CT wird deshalb nicht für die Routinediagnostik im Rahmen der primären Diagnostik und des primären stagings empfohlen.

Zu Empfehlung 4.16

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

Zu Empfehlung 4.17

Zur Prädiktion werden folgende Nomogramme empfohlen:

- Karzinomnachweis in der Biopsie bei Verdacht auf ein Prostatakazinom: Nomogramm von Chun et al. [169];
- Organbegrenztes Tumorwachstum: Nomogramm von Steuber et al [168];
- lymphogene Metastasierung: Nomogramm von Briganti et al [167];
- Prognoseeinschätzung: Nomogramme von der Arbeitsgruppe um Kattan et al. [190-192].

Zu Empfehlung 4.18

Bei der Bestrahlung steht das Operationspräparat als histologischer Gold-Standard nicht als Therapiehilfe zur Verfügung. Daher soll auf nichtinvasive Verfahren mit den besten Testgüteparametern zurückgegriffen werden, wenn vom Stagingergebnis (Ermittlung der Tumorausdehnung) das Therapieausmaß abhängt. Von den in Frage kommenden diagnostischen Verfahren DRU, TRUS und MRT hat die MRT die besten Testgüteparameter [170-174].

Zu Empfehlung 4.19


In einer Metanalyse von Umbehr et al. 2013 [195] zeigt sich in der Auswertung von 14 Kohortenstudien zum Restaging bei Patienten mit PSA-Rezidiv eine gepoolte Sensitivität von 85 % (95% KI:79–89 %), eine Spezifität von 88 % (95 % KI: 73–95 %) und eine diagnostische Odds Ratio von 41,4 (95 % KI: 19,7–86,8). Die positive und negative Likelihood Ratio wurde mit 7,06 (95 % KI, 3,06–16,27) bzw. 0,17 (95 % KI: 0,13–0,22) berechnet. Der PSA-Mittelwert betrug in dieser Population 7,9 ng/m, der PSA-Median 2,42 ng/ml bei einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren. Als Limitation ist zu nennen, dass die Hälfte der berücksichtigten Studien keine histologische Sicherung als Referenztest verwendete und der überwiegende Teil der Kohorten ein retrospektives Studiendesign aufwies.

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


Es gibt Hinweise aus drei Serien, dass die Sensitivität der PET/CT auch von der PSA-Verdopplungszeit abhängt [194; 198; 199]. Bei PSA-Werten >1 ng/ml wurde eine signifikant bessere Detektion von Rezidiven bei einer PSA-Verdopplungszeit von weniger als drei Monaten ermittelt.
4.3. Pathomorphologische Untersuchungen

Das folgende Kapitel orientiert sich an den Empfehlungen des College of American Pathologists [200], der WHO/UICC [201], des Royal College of Pathologists (RCPath, UK) [202], der Internationalen Gesellschaft für Uropathologie (ISUP) [203-209] sowie des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie [210].

Es gliedert sich in drei Teile:

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

4.3.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>A</strong></td>
<td>Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollen folgende drei Parameter berücksichtigt werden:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Gleason-Grading (entsprechend der aktuellen Version, siehe auch Empfehlung 4.29);</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• TNM-Kategorie (entsprechend der TNM-Klassifikation der aktuellen Auflage);</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• chirurgische Resektionsränder des Karzinoms.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Level of Evidence: 4

Literatur: [209; 211]
Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 98 %

4.21

Empfehlungsgrad: **A**

Für die Abschätzung der Prognose sollen in der Routineversorgung keine über die Pathomorphologie hinausgehenden weiterführenden Untersuchungen (Molekularbiologie, Immunhistochemie, Zytometrie) durchgeführt werden.

Level of Evidence: 4

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 97 %
Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 4.20 und 4.21


4.3.2. Allgemeine Grundsätze

4.3.2.1. Erforderliche klinische Angaben und Entnahme von Gewebeproben

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>• 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.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Für Gewebentnahmen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen siehe Empfehlung 4.40.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Die Fixierung soll in einem ausreichenden Volumen vierprozentiger wässriger Formaldehydlösung (gepuffert) erfolgen (Volumen: Gewebe mindestens 3:1).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Expertenkonsens</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Hintergrundinformation

Zu Empfehlung 4.22

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

### 4.3.2.2. Histopathologische Karzinomdiagnose und Differentialdiagnose

<table>
<thead>
<tr>
<th>4.23</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>• Sind nur zwei der genannten Kriterien vorhanden, sollte die Diagnose atypischer Drüsen bzw. einer so genannten atypischen mikroglandulären Proliferation („atypical small acinar proliferation – ASAP“) oder „atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“ gestellt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen sollten in unklaren Fällen geeignete immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [115; 220-225]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 97 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>4.24</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td><strong>A</strong></td>
<td>In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benigne oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 94 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>4.25</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td><strong>A</strong></td>
<td>In den Fällen, in denen mit konventionell-morphologischen Methoden die Dignität einer Läsion nicht eindeutig festzustellen ist, soll eine immunhistochemische Abklärung mit ein oder zwei Basalzellmarker erfolgen. Zusätzlich können Positivmarker des Prostatakzinoms eingesetzt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 97 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
4.26 Empfehlung

Empfehlungsgrad A

Das gewöhnliche Prostatakarzinom und seine Varianten sollen gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation unterteilt werden.

Level of Evidence 4

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [226]

Gesamtabstimmung: 98 %

4.27 Empfehlung

Empfehlungsgrad A

Bei Vorliegen einer prostatischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) soll im histopathologischen Befund nur die „High-Grade-PIN“ erwähnt werden mit einem zusätzlichen Hinweis auf ein uni- oder multifokales Auftreten.

Level of Evidence 4

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [112; 114; 116; 221; 227; 228]

Gesamtabstimmung: 100 %

4.28 Empfehlung

Empfehlungsgrad A

Bei begründeten Zweifeln am prostatischen Ursprung eines Karzinoms sollen zur Diagnosesicherung organspezifische Marker eingesetzt werden. Darüber hinaus sollen Marker der differentialdiagnostisch erwogenen Tumoren ergänzt werden.

Level of Evidence 4

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 94 %

Hintergrundinformationen

Zu den Empfehlungen 4.23-4.28

In der systematischen Literaturrecherche wurde keine systematische Übersichtsarbeit zur Anwendung von immunhistochemischen Untersuchungen identifiziert. In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benignen oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden. Folgende immunhistochemische Marker stehen zur Diagnose des gewöhnlichen Karzinoms bei Zweifeln zur Verfügung:

- p63, Basalzelleratine: Nachweis des Fehlens von Basalzellen um Karzinomdrüsen [222-225].
- Alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR): Als "molekularer Neoplasienmarker" für das Prostatakarzinom in der Diagnostik schwieriger Fälle [229].
- PSA, Prostein, NKX3.1, ERG, SPP, Androgenrezeptor: Nachweis der Herkunft aus der Prostata [219; 230-232].
- Colon CK20+/CK7-/CDX2+, Urothel CK7(+) und CK20(+), GATA3+, p63+: Marker für differentialdiagnostisch erwogene Tumoren.
  - Weitere empfohlene immunhistochemische Marker zur Diagnose und Differentialdiagnose dieser Läsionen sind Chromogranin, Synaptophysin, S100 und Aktin.

Bei Patienten mit der Diagnose „ASAP“ wird die Rate an invasiven Karzinomen bei biotischer Kontrolle mit 42-48 % angegeben [112; 113]. Deshalb sollte hier eine Rebiopsie erfolgen. Die so genannten PIN-Läsion (prostatische intraepitheliale Neoplasie) wird in eine „Low-Grade“- und eine „High-Grade“-PIN-Läsion unterteilt [233; 234]. 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 [116; 221; 227; 228]. Ein systematischer Review unter Einbeziehung neuerer Literatur zeigt jedoch keine wesentlich höhere Rate invasiver Karzinome bei Kontrollbiopsie im Vergleich zu Patienten mit Rebiopsie nach benigner Diagnose. Im Median wurden in 24,1 % der Fälle ein invasives Karzinom diagnostiziert [115]. Die Reduktion der invasiven Karzinome bei Rebiopsie in jüngerer Zeit wird auf die höhere Zahl entnommener Gewebeproben bei der Erstbiopsie zurückgeführt. Bei ausgedehnter High-Grade-PIN (Nachweis in mind. vier Gewebeproben) erhöht sich jedoch das Risiko (Angabe aus einer retrospektiven Fallserie) auf 39 %, so dass in diesem Fall ebenfalls eine Rebiopsie empfohlen wird [116].

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason Scores nach ISUP 2005 erfolgen. Ist eine interpretierende Wertung im Sinne einer Übertragung in 3 Grade erwünscht, soll folgende Einteilung angewandt werden: G1 = GS6, G2 = GS7, G3 ≥ GS8.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Level of Evidence

4

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [209; 235]

Gesamtabstimmung: 92 %

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Zusätzlich zur Unterklassifikation des pT2 Karzinoms soll ein Maß für die Tumorgröße angegeben werden.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Level of Evidence

4

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 97 %

Hintergrundinformation

Zu den Empfehlungen 4.29 und 4.30


Mit der auch in Deutschland zunehmend kompetenteren Anwendung des Gleason Gradings auch an kleinen Tumorherden in Biopsien sinkt die Bedeutung alternativer Gradierungssysteme weiter. Um eine weitergehende Angleichung an internationale Standards zu erreichen, ist dieser Trend zu begrüßen. Die klassische Trichotomisierung des Gradings nach WHO (G1, G2, G3/G4) wurde in der WHO 2004-Empfehlung durch Gruppierung des Gleason Scores (GS) abgebildet (G1 = GS 2-4, G2 = GS 5-6, G3 = GS 7-10) [237]. Diese Einteilung führt in praxi zu einer klinisch wenig hilfreichen Dichotomisierung in wenige G2 und viele G3-Tumoren. Die aktuellste Überarbeitung der 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC trägt diesem Schwachpunkt Rechnung und gruppert jetzt neu wie folgt: G1 = GS 2-6, G2 = GS 7, G3 = GS 8-10 [235].

Obwohl die pT2-Unterkategorisierung von der UICC empfohlen wird, gibt es keine Evidenz für die prognostische Bedeutung derselben. Auch die prognostische Wertigkeit
des Tumorvolumens in pT2 Tumoren ist noch nicht abschließend geklärt [238]. Bis dahin ist empfohlen, ein metrisches Maß für die Tumorgröße anzugeben (z.B. Tumorvolumen, maximaler Durchmesser des Indextumors, Ratio positiver Blöcke (bezogen auf Gesamtzahl der Blöcke der transversalen Scheiben), prozentualer Tumorbefall) [239; 240].

4.3.3. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepräparate

4.3.3.1. Stanzbiopsie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad A</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Jede Gewebeprobe soll eindeutig einer Lokalisation zuzuordnen sein.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Vom Pathologen sollen Anzahl und Länge der Gewebeproben bestimmt werden. Die Stanzzylinder sollen flach und in der gesamten Länge eingebettet und in Stufenschnitten aufgearbeitet werden (mindestens fünf Schnittstufen pro Paraffinblock).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [241; 242]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Gesamtabstimmung: 100 %</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad A</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bei positivem Karzinomnachweis sollen folgende Informationen vom Pathologen an den Urologen übermittelt werden:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarinomfläche/Gesamtstanzzylinderfläche.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grads, jeweils in „%“: Angabe des Gesamt-Gleason-Scores.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Lymphgefäß- (L) und Venen- (V) Invasion (L0 oder L1, V0 oder V1).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Perineurale Infiltration (Pn0 oder Pn1),</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• wenn beurteilbar, sollen eine Kapselinfiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum (cT3a) und eine Samenblaseninfiltration (cT3b) angegeben werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [243-247]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Gesamtabstimmung: 94 %</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
4.3 Pathomorphologische Untersuchungen

<table>
<thead>
<tr>
<th>4.33</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>A</td>
<td>Bei fehlendem Karzinomnachweis sollen Angaben zur Repräsentativität der Proben sowie zu PSA-relevanten Befunden (z. B. unspezifische oder so genannte granulomatöse Prostatitis, noduläre Hyperplasie, Infarkt) gemacht werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence**

Expertenkonsens

**Gesamtabstimmung: 96 %**

<table>
<thead>
<tr>
<th>4.34</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>0</td>
<td>Nach hormonablativer Therapie (LHRH-Analoga, Antiandrogene) oder Bestrahlung kann ein semiquantitatives Regressionsgrading („gering, mäßig, stark“) durchgeführt werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence**

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [248]

**Gesamtabstimmung: 96 %**

**Hintergrundinformation**

**Zu Empfehlung 4.31**


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

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

**Zu den Empfehlungen 4.32 – 4.34**

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

Zeichen der Regression des Prostatakarzinoms nach hormonablativer Therapie oder Bestrahlung umfassen Zyttoplasmavakuolisierung und Kernpyknosen [249-251]. Zur Identifizierung regressiv veränderter Tumorzellen eignet sich die immunhistochemi-

### 4.3.3.2. Präparat aus radikaler Prostatektomie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>A</strong></td>
<td>Folgendes Vorgehen soll bei der makroskopischen Bearbeitung eingehalten werden:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Prostatektomiepräparate sollen in drei Dimensionen (mm) ausgemessen werden.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Zur Bestimmung des minimalen Randsaums soll das Präparat ventral und dorsal verschiedenfarbig mit Tusche markiert werden.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Vesikale und apikale Absetzungsf lächen sollen ebenfalls mit Tusche markiert werden. Beide Flächen sollen in Form 3-5 mm dicker Scheiben im rechten Winkel zur Urethra abgetrennt werden.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Die Scheiben sollen anschließend parasagittal lamelliert und komplett eingebettet werden.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Die Absetzungs rande beider Samenleiter und beide Samenblasen sollen seitengen trennt eingebettet werden.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Das Prostatektomiepräparat soll in der transversalen Ebene in 3-5 mm dicke Scheiben lamelliert und komplett eingebettet werden (Großflächen schnitte oder orientiert in normalen Histologiekapseln)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Expertenkonsens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>4</td>
<td>Gesamtabstimmung: 96 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 4.3 Pathomorphologische Untersuchungen

#### 4.3.6 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Expertenkonsens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>4</td>
<td>Gesamtabstimmung: 77 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Empfehlungsgrad A**

Bei der mikroskopischen Begutachtung sollen folgende Angaben gemacht werden:

- Angabe der Karzinomlokalisation und der semiquantitativ geschätzten Tumor- ausdehnung (% des befallenen Parenchymns).
- Angabe der pT-Kategorie sowie weiterer Parameter zum Prostatakarzinom (wie für die Stanzbiopsie).
- Wegen der prognostischen Relevanz Unterteilung der Kategorie pT3a (Kapsel- überschreitung = Tumor im Fettgewebe) nach Epstein et al. [214] in fokale Kapselpenetration (wenige Tumordrüsen unmittelbar außerhalb der Prostata in ein bis zwei Schnitten) und etablierte Kapselpenetration (= höheres Ausmaß der Penetration).
- Angabe zum chirurgischen Resektionsrand. Bei freiem Randsaum soll der minimale Randabstand in mm angegeben werden.
- Bei R1-Status (= positiver Residualtumor) aufgrund eines nicht tumorfreien Randsaums sollen der Ort der Randbeteiligung durch das Karzinom (posterior, posterolateral, anterior, apikal, proximal-vesikal, distal-urethral), die Ausdehnung der Beteiligung (in mm) sowie das Fehlen oder Vorhandensein der Prostatakapsel in diesem Bereich angegeben werden.

**Hintergrundinformationen**

**Zu den Empfehlungen 4.35 und 4.36**

Anatomische Grundlage für Beschreibungen und Beurteilungen der Prostata ist das anatomische Prostatamodell nach McNeal [252; 253] mit Einteilung der Prostata nach ihrer Embryogenese und der Histogenese des Karzinoms in drei Zonen: zentrale Zone (10 % der Prostatakazinome), Transitionalzone (15 bis 20 % der Prostatakazinome, meist so genannte inzidente Karzinome) und periphere oder posterolaterale Zone (70 bis 75 % der Prostatakazinome, manifeste Karzinome).

Anatomische Besonderheiten der Prostata:

- die so genannte „Kapsel“ ist lediglich unscharf begrenztes fibromuskuläres Stroma. Diagnose pT3a nur bei eindeutiger Kapselüberschreitung (Tumor im Fettgewebe);
- im Bereich von Apex, neuromuskularem Bündel, Blasenausgang und anterior fehlt eine „Kapsel“. Im Apexbereich und anterior Vorkommen quergestreifter Muskulatur. Die Diagnose einer extraprostatischen Ausbreitung ist in diesen Lokalisationen erschwert bis unmöglich. Diagnose einer Blasenhalsinfiltration (pT4) nur, wenn typische Harnblasendetrusormuskulatur (Muscularis propria) infiltriert ist;
Randabstand in mm anzugeben ist, wurde von der Autorengruppe kontrovers diskutiert, da dies nicht regelhaft eine therapeutische Konsequenz nach sich zieht. Eine standardisierte Aufarbeitung wurde jedoch begrüßt; die Empfehlung wurde deshalb beibehalten.

- Der tumorfreie Randsaum ist nicht gleichzusetzen mit dem R-Status, da sich dieser auf das Vorhandensein eines Residualtumors jeder Lokalisation bezieht (z. B. auch Fernmetastase). Bei mikroskopischem Tumorbefall des Absetzungsrandes ist dementsprechend von einem R1-Status auszugehen, bei makroskopischem Tumorbefall von einem R2-Status.

- Die prognostische Relevanz des Tumorvolumens ist nicht gesichert [258] und eine exakte Bestimmung in der Routinediagnostik nur sehr schwer zu realisieren. Die Bestimmung des Tumorvolumens wird daher nicht empfohlen;

- evtl. intraoperativer Schnellschnitt bei geplanter nervenschonender radikaler Prostatektomie [259; 260].

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

#### 4.37

**Empfehlung**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Das Material sollte gewogen werden. Es sollten mindestens zehn Kapseln eingebettet werden. Vom Restmaterial sollte pro 3 g eine weitere Kapsel eingebettet werden.

**Level of Evidence**

4

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [261; 262]

Gesamtabstimmung: 98 %

#### 4.38

**Empfehlung**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms, einer tumorverdächtigen oder einer potenziell präkanzerösen Veränderung (z. B. atypische adenomatöse Hyperplasie, „High-Grade-PIN“) soll das Restmaterial komplett eingebettet werden, falls dies therapeutische Konsequenzen hat.

Bei Nachweis eines inzidenten Karzinoms sollen ein Gleason-Grading durchgeführt, die T-Kategorie (T1a, T1b) festgelegt sowie weitere Parameter zum Prostatakarzinom angegeben werden (siehe Gewebeproben aus der Stanzbiopsie).

**Level of Evidence**

4

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [263]

Gesamtabstimmung: 98 %
Hintergrundinformation

Zu den Empfehlungen 4.37-4.38

Im transurethralen Resektionsmaterial oder der enukleierten nodulären Hyperplasie wird ein inzidentes Prostatakarzinom in 8,6- bis 15 % gefunden [261; 263; 264]. Dabei hängt die Häufigkeit inzidenter Karzinome von der Vollständigkeit der Aufarbeitung des Materials ab [261; 262]. Eine einheitliche Empfehlung zur Vollständigkeit der Aufarbeitung existiert aber noch nicht. Eine vollständige Aufarbeitung des Restmaterials wird empfohlen unter Abwägung der klinischen Konsequenzen einer möglichen Tumordiagnose. Hierbei spielen Alter, Komorbidität und Wunsch des Patienten eine Rolle. Für eine korrekte T-Kategorie ist bei Nachweis eines inzidentellen Karzinoms eine komplette Aufarbeitung des Materials erforderlich [263].

4.3.3.4. Regionale Lymphadenektomie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>A</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Level of Evidence 4

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 97 %

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 4.39

Der Lymphadenektomie kommt bei der Ermittlung der Tumorausdehnung ein wesentlicher Stellenwert zu (siehe Kapitel 5.4.4 „Lymphadenektomie“). Dementsprechend sind alle makroskopisch präparierbaren Lymphknoten vollständig einzubetten und zu untersuchen [265]. Um nach Regionen getrennt beurteilen zu können, sollen die Lymphknoten getrennt nach Regionen dem Pathologen übersandt werden. Einige Parameter der lymphogenen Metastasierung (Mikro-/Makrobefall, kapselüberschreitendes Wachstum) bedürfen im Hinblick auf ihre prognostische Relevanz der weiteren Klärung. So ist z.B. der prognostische Wert der kapselüberschreitenden Tumormanifestation, der insbesondere von Radiotherapeuten für wichtig erachtet wird, nicht abschließend geklärt. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass die Metastasengröße prognostisch bedeutender sein kann, als die bloße Anzahl der nodalen Metastasen [204; 266; 267].
4.3.4. **Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
</table>
| **A**           | • 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. |

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [268; 269]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>4</strong></td>
<td>Gesamtabstimmung: 94 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hintergrundinformation**

**Zu Empfehlung 4.40**

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

### 5.1. Therapieplanung und Aufklärung

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.1</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
</table>

Gesamtabstimmung: 100 %

### 5.2. Statement

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Aktive Überwachung (Active Surveillance) erfordert eine besonders intensive ärztliche Beratung und Begleitung.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 94 %

### 5.3. Statement

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgen-deprivation sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbereitung und Behandlung. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten:</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
- Patientenpräferenz;
- eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten;
- Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko. |

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 98 %
### 5.4 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) abgewogen werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur:</td>
<td>[71; 270; 271]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td>91 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 5.5 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>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. Anmerkung: Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td>89 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 5.6 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>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.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td>96 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hintergrundinformationen**

Die genannten Empfehlungen sollen die Kommunikation mit dem Patienten und seine Therapieentscheidung unterstützen. Handelt es sich um einen klinisch nicht metastasierten Tumor, müssen Arzt und Patient gemeinsam entscheiden, ob eine lokale potenziell kurative Therapie erfolgen soll oder nicht.
Zu Empfehlung 5.1

Bei der Aufklärung erkennt der Arzt die Patientenautonomie an, dies entspricht dem Good-Clinical-Practice-Prinzip. Zu Vor- und Nachteilen der einzelnen Optionen siehe Hintergrundtexte 5.4 und 5.7.

Zu Statement 5.2


Nach einer PCa-Diagnose ist zu beobachten, dass ein hoher Prozentsatz von Männern (sowohl nach RPE als auch unter Aktiver Überwachung) zumindest kurzfristig den Lebensstil ändert. Männer vor der Entscheidung für Aktive Überwachung und unter Aktiver Überwachung scheinen dabei eine besondere Patientenpopulation zu repräsentieren. Da ein passives Abwarten mit erhöhtem Stress verbunden ist [274], 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) [275]. 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. [276]). Von den Männern werden die Partnerinnen als wichtigste Unterstützungsquelle genannt (Vgl. auch van den Bergh et al. [277; 278]).

Zu Empfehlung 5.3


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 Therapie- maßnahmen (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 [270].

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 [159] stehen validierte Nomogramme zur Verfügung, die zur Abschätzung des Progressionsrisikos herangezogen werden können (siehe Kapitel 4. „Diagnostik und Stadieneinteilung“). Die PIVOT-Studie (RCT, 2012) vergleicht radikale Prostatektomie und Watchful Waiting bei Patienten mit überwiegender durch PSA-Screening entdecktem Prostatakarzinom (mittl. Alter 67 Jahre) [270]. 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 Gesamt mortalität bei mittlerer Lebenserwartung von 10 Jahren). Die Zuordnung der Todesursache „Prostatakarzinom“ kann nicht als sicher gelten [287]. Im Ergebnis wurde für Patienten mit einem PSA-Wert < 10ng/ml nach medianer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben gezeigt (medianer PSA-Wert 6 ng/ml; HR 1,03; 95% KI 0,79-1,35). Ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich jedoch bei Patienten mit PSA >10ng/ml (median 15) zugunsten der RPE (relative Reduktion um 13,2 %, HR: 0,67; 95 % KI: 0,48 - 0,94). Weiterhin wurden nach RPE signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich jedoch bei Patienten mit PSA >10ng/ml (median 15) zugunsten der RPE (relative Reduktion um 13,2 %, HR: 0,67; 95 % KI: 0,48 - 0,94). Weiterhin wurden nach RPE signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich jedoch bei Patienten mit PSA >10ng/ml (median 15) zugunsten der RPE (relative Reduktion um 13,2 %, HR: 0,67; 95 % KI: 0,48 - 0,94). Weiterhin wurden nach RPE signifikant weniger Knochenmetastasen diagnostiziert (n = 17, 4,7 %) als unter Beobachtung (n = 39, 10,6 %, HR 0,40; 95 % KI: 0,22-0,70; p < 0,001). Zu unerwünschten Wirkungen siehe Empfehlung 5.4.

Zu Empfehlung 5.4

Bei Patienten mit einem low-risk Karzinom konnte keine höhere oder nur eine gering erhöhte Sterblichkeit mit einer beobachtenden Behandlungsstrategie (WW) im Vergleich zu Prostatektomie gezeigt werden [71; 270]. Dieser geringen Überlegenheit steht das Risiko einer Übertherapie (siehe auch Hintergrundinformationen zu Kapitel 5.2) mit unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen gegenüber. Über diese Aspekte sollen die Patienten aufgeklärt werden.


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.


Eine für radiotherapeutische Verfahren spezifische Nebenwirkung ist das Auftreten von Zweitmalignomen. Das Risiko ist nach Studien zur perkutanen Strahlentherapie [298-300] 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 [301]. 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 [302]. Die Häufigkeit von Zweitmalignomen liegt, wie die genannten Zahlen zeigen, dabei jedoch deutlich unter denen der anderen erwähnten unerwünschten Wirkungen. Für die HDR-Brachytherapie existieren hierfür (noch) keine Langzeitdaten.

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

Zu Empfehlung 5.5


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 (perkutane 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 [271; 305], wird es als sinnvoll angesehen, über weitere Informationsmöglichkeiten aufzuklären. In Anerkennung der Tat- sache, 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.

Zu Empfehlung 5.6

Bisher sind in den verfügbaren Leitlinien wenige Empfehlungen zum praktischen Umgang mit Komorbiditätsklassifikationen zu finden [105; 158; 306]. Lediglich die Leitlinie der EAU nennt als Entscheidungshilfen für eine Prostatabiopsie den Charlson-Score und ASA-Klassifikation [69]. Orientiert an dieser Empfehlung wurden beide Klassifikationen in die S3-Leitlinie aufgenommen.


<table>
<thead>
<tr>
<th>Krankheitsbild</th>
<th>Gewicht (Punkte)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Herzinfarkt</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Kongestives Herzversagen</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Periphere Gefäßerkrankung</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Zerebrovaskuläre Erkrankung</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Demenz</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Chronische Lungenkrankung</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Kollagenose</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Ulkus-Leiden</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Milde Lebererkrankung</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Diabetes mellitus ohne Endorganschaden</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Hemiplegie</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Moderate bis schwere Nierenerkrankung</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Diabetes mellitus mit Endorganschaden</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Tumor</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Leukämie</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymphom</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Moderate bis schwere Lebererkrankung</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Metastasierender solider Tumor</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>AIDS</td>
<td>6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Therapieplanung und Aufklärung

(Tabelle 7) und die ASA-Klassifikation [310] die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes mit Fokus auf das perioperative Risiko (Tabelle 8).

### Tabelle 8: Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) [310]

<table>
<thead>
<tr>
<th>ASA-Klasse</th>
<th>Definition</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>Normaler, gesunder Patient</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Patient mit einer leichten systemischen Erkrankung</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Patient mit einer schweren systemischen Erkrankung</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Patient mit einer schweren, permanent lebensbedrohlichen systemischen Erkrankung</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>Moribunder Patient, der voraussichtlich mit und ohne Operation nicht überleben wird</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>Hirntoter Organspender</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 % [311]. 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 [69].

### 5.2. Aktive Überwachung (Active Surveillance)

#### 5.7. Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>A</strong></td>
<td>Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, für die eine kurativ intensivierte Behandlung in Frage kommt, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über Aktive Überwachung (Active Surveillance) informiert werden. (Kriterien für Aktive Überwachung siehe Empfehlung 5.8)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence**
4

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 91 %

#### 5.8. Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
</table>
| **A**           | a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung sollen folgende Parameter sein:  
• PSA-Wert ≤ 10 ng/ml;  
• Gleason-Score ≤ 6;  
• cT1 und cT2a;  
• Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen  
• ≤ 50% Tumor pro Stanze. |

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>B</strong></td>
<td>b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte die Aktive Überwachung im Rahmen von Studien geprüft werden</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence**
4

Expertenkonsens basierend auf [316-318]

Gesamtabstimmung: 83 %
### 5.9 Empfehlung | modifiziert 2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>b. Sie sollte nach 6 Monaten durchgeführt werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence**

<table>
<thead>
<tr>
<th>4</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Gesamtabstimmung: 79 %**

### 5.10 Empfehlung | modifiziert 2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Wenn die Einschlusskriterien in einem Kriterium nicht mehr erfüllt sind, oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt, soll zu einer Beendigung der Aktiven Überwachung geraten werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence**

| 4 |

**Gesamtabstimmung: 94 %**

### 5.11 Empfehlung | modifiziert 2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie („Watchful Waiting“) statt kurativer Behandlung soll bei Patienten erörtert werden, die eine mutmaßliche Lebenserwartung unter zehn Jahren haben.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence**

| 3 |

**Literatur: [319-322]**

**Gesamtabstimmung: 96 %**
Hintergrundinformationen

Nicht alle Männer, die im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom (PCa) entwickeln, müssen mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder Lebensqualität rechnen. Dies ist ein bekanntes Phänomen – Autopsiestudien haben schon vor Jahrzehnten gezeigt, dass die Zahl der „Karzinomträger“ um ein Vielfaches höher ist als die Zahl derer, die an einem PCa erkranken oder versterben [323].


Um das klinisch bedeutsame PCa von einem nicht bedeutsamen zu unterscheiden, sind mehrere Definitionen entwickelt und publiziert worden. Je nachdem, wie strikt die einzelnen Definitionen angewendet werden, finden sich vier bis 19 verschiedene Definitionen des „insignifikanten“ Prostatakarzinoms [81; 245; 326-350]; [351]. Mit Ausnahme einer Publikation [351] basieren alle Definitionen auf der Arbeit von Stamey et al. von 1993 [348], die allein das Volumen als Kriterium für eine klinische Bedeutsamkeit des Tumors angeben. Gleason und Organbegrenzung sind später dazu gekommen und werden uneinheitlich verwendet (Volumen < 0,5 oder ≤ 0,5, Gleason < 7 oder Pattern 4/5, Bezeichnung ebenfalls uneinheitlich z. T. als „insignifikant“, z. T. als minimal signifikant etc.).


Da Tumoren ohne Behandlungserfordernis bei Erstdiagnose nicht sicher bestimmt werden können, werden andere Strategien verfolgt, um die potentielle Übertherapie zu vermeiden. Die beiden dazu angewandten Ansätze werden im Folgenden besprochen.
Tabelle 9: Studien zum Prostatakarzinom unter Aktiver Überwachung mit mindestens 5 Jahren medianer Nachbeobachtung und mindestens 90 Patienten

<table>
<thead>
<tr>
<th>Autor, Jahr, n</th>
<th>Med./Follow up</th>
<th>Tumorcharakteristika</th>
<th>Tumorspezifisches Überleben</th>
<th>Gesamtüberleben</th>
<th>Anteil Progression</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Al Otaibi, 2008 [353] n = 92 Prospektive Fallserie</td>
<td>6,33 Jahre</td>
<td>67 Jahre mittl. A. ≤ cT2a</td>
<td>100 %</td>
<td>97,8 %</td>
<td>36 % (34) 31 % Anteil def. Therapie 2,2 % Knochenmetastasen</td>
</tr>
<tr>
<td>Khatami A. et al. 2007 [354] n = 270 prospektive Subgruppe aus RCT</td>
<td>Mittl. 63 Monate</td>
<td>Mittl. A. n.a. 87 % T1c, 12,6 % T2, 0,4 % T3, 97 % max. Gleason 6 3 % Gl. 3+4 Mittl. PSA 4,9</td>
<td>100 %</td>
<td>95,8 %</td>
<td>39 % (104) def. Therapie Anteil Progression n.a. 13 % Rezidiv</td>
</tr>
<tr>
<td>Klotz L. et al. 2010 [318] n = 450 prospektive Fallserie</td>
<td>7,8 Jahre</td>
<td>Mittl. A. 70,3 Jahre 18,9 % Intermediate Risk (85, PSA &gt;15, Gleason 7, T3) 81,1 % Low Risk 18 % T2a 8 % T2b+c 0,9 % T3</td>
<td>98,8 % 5 Pat. an PCa verstorben, alle mit „Trigger“ 2 EBRT, 1 RPE, 2 Ablehnung def. Therapie 1 Intermediate risk</td>
<td>78,6 %</td>
<td>25,11 % Anteil def. Therapie 30 % Anteil Rezidiv 13 % 5 Jahre rez.freies Ü nach Therapie 53 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Shappley W.V. et al. 2009 [355] n=342 Registerstudie</td>
<td>7,8 Jahre</td>
<td>72,7 Jahre mittl. A. 63 % T1, 34 % T2, 2 % T3 70 % PSA bis 10, 30 % &gt; 10 66,8 % Gleason bis 6,25 % Gleason 7, 8,2 % Gl. 8</td>
<td>97,6 % 8 Pat. an PCa verstorben 3 low risk 4 intermediate risk</td>
<td>2,4 pro 1000 Personenjahre</td>
<td>n.a. Anteil def. Therapie 49 % Anteil Metastasen 5,8 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Sugimoto M. et al. 2010 [356] n=134 prospektive Fallserie</td>
<td>61 Monate</td>
<td>69,3 Jahre mittl. A. cT1cN0M0 Mittl. PSA 6,4 Max. Gleason 6 Max. Tumoranteil 50 % in 2 Stanzen</td>
<td>99,1 % 1 Pat. mit def. Therapie an PCa verstorben</td>
<td>98,2 %</td>
<td>33,3 % (39/117) Anteil def. Therapie 59,8 % Rezidiv 0,9 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die häufig routinemäßige Bestimmung des PSA-Wertes führt häufig zur Erkennung von Tumoren, bei denen bei Nichtbehandlung das gleiche tumorspezifische Überleben erreicht werden kann wie bei definitiver invasiver Therapie [321]. Das gilt insbesondere
5.2 Aktive Überwachung (Active Surveillance)

für ältere Patienten (> 65 Jahre). Das tumorspezifische Überleben der Patienten mit Tu-
moren des niedrigen Risikoprofils ohne definitive Intervention ist sehr hoch [320; 357].

Unter „Watchful Waiting“ wird beim Prostatakarzinom eine langfristige Beobachtung mit
verzögerter palliative und symptomorientierte Therapie verstanden [69] (im Englischen
auch: „deferred“ oder „symptom guided treatment“). Definitionsgemäß hat demgegen-
über Aktive Überwachung (Active Surveillance) bei ansonsten gesunden und für eine ku-
rativ intendierte Therapie geeignete Patienten das Ziel die, rechtzeitige aktive Behand-
lung bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich Hinweise auf eine Progression
ergeben oder der Patient diese wünscht [286]. Die im Falle einer Progression angestrebe-
te Therapie ist kurativ intendiert [69]. Hierzu wird eine engmaschige Verlaufs kontrolle
mit festgelegten Progressionsparametern einschließlich Kontrollbiopsie vorgenommen.
Ziel der aktiven Überwachung ist die Reduktion der Überbehandlung früher Tumorsta-
dien ohne Senkung der Heilungsraten.

Zwei randomisierte Studien verglichen „Watchful Waiting“ mit einer radikalen Prostatek-
tomie [71; 270]. Allerdings handelte es sich im Kontrollarm beider Studien nicht um ei-
zein palliative symptomorientierte Therapie, sondern um eine Mischung aus „Watch-
ful Waiting“ und (unstrukturierter) aktiver Überwachung, was sich in einer nicht unbe-
trächtlichen Rate an kurativ intendierten Therapien im Kontrollarm ablesen läßt.

Die Empfehlungen zu Aktiver Überwachung gründen sich auf Studien von begrenzter
methodischer Qualität (ältere Studien z. T. retrospektiv, zum Teil kleine Fallzahlen, un-
terschiedliche Selektionskriterien und kurze Beobachtungszeiten). Neuere Studien sind
in der Regel prospektiv und weisen mediane Nachbeobachtungszeiten zwischen 3,7
Jahren und 7,8 Jahren auf (siehe Tabelle 9 und Evidenz tabellen zur Leitlinie). Alle Stu-
dien weisen konsistent hohe tumorspezifische Überlebensraten auf (siehe Tabelle 9).
Prospektiv randomisierte therapievergleichende Studien (PROTECT, START, PRIAS) wer-
der erst 2023 beendet werden. Unterschiede im Gesamtüberleben können aufgrund der
duzerfallen (ungenügende Power) nicht erwartet werden. Die defensiven
Strategien im Umgang mit PCA-Patienten sind beratungs- und betreuungsintensiv. Eine
Entscheidung für eine aktive Überwachung können nur Arzt und Patient gemeinsam in
inem ausführlichen Gespräch fällen. Angeboten werden sollte auch das Einholen einer
Zweiten Meinung.

In der Studie von Bill-Axelson et al. (2011) [357], die Patienten mit tastbaren Tumoren
und deutlich erhöhten PSA-Werten einschließt, war der tumorspezifische Tod in der
Gruppe ohne Primärbehandlung nach 15 Jahren mit 6,1 % mehr Verstorbenen statistisch
signifikant häufiger. Der Unterschied im Gesamtüberleben lag bei 6,6 % weniger zu-
gunsten der Operation (46,1 % RPE vs. 52,7 % WW). Dieser Unterschied ist statistisch als
absoluter Unterschied nicht signifikan, sondern nur als relativer Unterschied (relative
Risikoreduktion 25 %). Bei Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein größeren Unter-
schied von 13,5 % (33,9 % RPE vs. 47,5 % WW). Patienten ab 65 Jahre profitieren in der
Subgruppenanalyse weder im Hinblick auf das tumorspezifische, noch im Hinblick auf
das Gesamtüberleben von der Operation.

In der PIVOT-Studie wurden viele Patienten eingeschlossen, die durch PSA-gestützte
Früherkennung diagnostiziert wurden. In dieser Studie fand sich kein statistisch signifi-
kanter Unterschied zwischen Beobachtung und RPE in Bezug auf prostatakarinospe-
zifische Mortalität nach 10 Jahren (31 vs. 21 Falle). In den Subgruppen fand sich kein
signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben bei Patienten mit einem PSA-Wert <
10ng/ml (median 6; HR 1,03; 95 % Kl: 0,79-1,35), jedoch ein signifikanter Unterschied
im Gesamtüberlebens bei Patienten mit PSA >10ng/ml (median 15) zugunsten der RPE
(relative Reduktion um 13,2%, HR 0,67; 95 % Kl: 0,48-0,94). Es fand sich eine signifikan-
te Verminderung der Inzidenz von Knochenmetastasen zugunsten der RPE: 17 (4,7 %)
vs. 39 (10,6 %) unter Beobachtung (HR 0,40; 95 % Kl: 0,22-0,70; p<0,001). Probleme der
5.2 Aktive Überwachung (Active Surveillance)

PIVOT-Studie sind unter anderem folgende: die lange Rekrutierungszeit, die unter der Ausgangsplanung zurückgebliebene Fallzahl und die hohe konkurrierende Sterblichkeit mit über 30 % nach 10 Jahren (zum Vergleich siehe [358; 359]).


Zu Empfehlung 5.7


Die vorliegenden spezifischen Studiendaten aus Fallserien zeigen Gesamtüberlebensraten nach im Median fünf bis acht Jahren von 98,2-78,6 %. Das tumorspezifische Überleben liegt bei 100-97,6 %. In dem Review von Dall’Era [366] wurden aufgrund der Einschlusskriterien sieben laufende Studien zu Aktiver Überwachung berücksichtigt. Das Alter der Studienpopulationen beträgt im Median zwischen 62 bis 70,3 Jahren (3.692 Patienten), der Beobachtungszeitraum im Median 1,8 bis 6,8 Jahre. Es zeigt sich in der Betrachtung aller sieben eingeschlossenen Studien eine tumorspezifische Mortalität von 0 bis 1 %. Die Gesamt mortalität liegt bei einer Studie [318] nach 6,8 Jahren bei 21,4 %. In drei Studien wird der Anteil der behandelten Patienten zum Zeitpunkt nach zwei Jahren mit 19 bis 22 % angegeben.

kus zukünftiger Untersuchungen auf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Morbidität unterschiedlicher Strategien der Aktiven Überwachung zu legen [367].

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

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

Zu Empfehlung 5.8

Bevor mit einem Patienten über Aktive Überwachung gesprochen wird, ist zu prüfen, ob bei ihm die geeigneten Tumorcharakteristika vorliegen. Die in der Empfehlung genannten Einschlusskriterien entsprechen einem Expertenkonsens basierend auf den Arbeiten von Klotz und Bastian [316-318]: PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason ≤ 6, cT1 und cT2a, Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen, ≤ 50 % Tumor in einer Stanze.


Weitere in den Serien verwendete Kriterien (u. a. PSA-Velocity, PSA-Density) werden noch nicht als ausreichend prospektiv untersucht angenommen, um empfohlen zu werden [374-376]. Auch für die DNA-Zytometrie stehen nach Ansicht der Autoren nicht genügend Daten zur Verfügung, um den Routine-Einsatz als prädiktiven Marker für eine aktive Therapie zu begründen. Informationen zur PSA-Doubling-Time (PSADT) liegen zum
Zeitpunkt der Indikationsstellung meist nicht vor, deshalb ist dieser Parameter in der Routine auch nicht regelmäßig als Kriterium für die Indikation anwendbar.

Sonderfälle

- Der PSA-Wert nach TURP muss entsprechend bewertet werden.
- Bei Patienten mit inzidentellen Prostatakazinomen, die potentiell für eine Aktive Überwachung sind, sollte vor der Therapieentscheidung die tatsächliche Tumorausdehnung mittels einer kurzfristigen Kontrollbiopsie geprüft werden.
- winzige Tumoren, definiert als unifokale Tumore < 1 mm werden von der Leitliniengruppe als nicht behandlungsbedürftig eingestuft

Aktive Überwachung bei Patienten mit Gleason 3+4 (7a):


Folgende Daten liegen zu dieser Fragestellung vor:

In der kanadischen Kohortenstudie hatten von 450 Patienten unter Aktiver Überwachung 85 (18,9 %) einen Tumor mit intermediärem Risiko (Gleason 7 oder T3 oder PSA > 15 ng/ml). Davon blieben 49 ohne Progress unbehandelt und 36 wurden behandelt. Von den 36 Behandelten wurde ein Patient progredient [318].

Im Schwedischen Tumorregister wird die Gruppe mit niedrigem und intermediärem Risiko (Gleason ≤ 7, PSA bis 20 ng/ml, T2) unter Aktiver Überwachung gemeinsam ausgewertet und die tumorspezifische 10-Jahres-Mortalität mit 3,6 % angegeben [378].

Bei der PIVOT-Studie wurden u. a. die Subgruppen T1 vs. T2 und Gleason 6 vs. 7-10 (40 % low, 34 % intermediate und 21 % high risk) verglichen. Der Nutzen bei der Reduktion der PCa-bedingten Mortalität betrug 2,6 % über alle Risikogruppen und war nicht signifikant [270].


Zu Empfehlung 5.9


Der regelmäßige Patientenkontakt und eine sorgfältige Tumorkontrolle sind bei einer Active-Surveillance-Strategie notwendig, weil eine Tumorprogression eintreten kann oder Patienten, ohne symptomatisch zu werden, eine Beratung zu einer kurativen Be-
handlung wünschen. In den verfügbaren Studien mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mindestens fünf Jahren wurden 30-59,8 % der Patienten aktiv therapiert (siehe [366]). Der Anteil aktiver Therapien auf Wunsch der Patienten beträgt in den vorliegenden Studien 8 bis 17 % [318; 356; 379-381].


Zu Empfehlung 5.10


Die PSA-Density erschien noch nicht ausreichend untersucht, um als Kriterium für aktive Therapie aufgenommen zu werden [387]. Weitere Marker (PCA3, fPSA/PSA-Ratio) wurden hinsichtlich ihrer Eignung als Marker für eine aktive Therapie noch nicht ausgewertet.
Zu Empfehlung 5.11


Die „International Society of Geriatric Oncology“ (SIOG) empfiehlt nach systematischer Durchsicht der Literatur zur Festlegung der Lebenserwartung bei älteren Patienten die Erfassung von Komorbiditäten („Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics“), die Bestimmung des Grades der Abhängigkeit im täglichen Leben („Instrumental Activities of Daily Living“) und die Bewertung des Ernährungsstatus [388].
### 5.3. Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

#### 5.3.1. Radikale Prostatektomie

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.12</th>
<th>Statement</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [71; 105; 158; 304; 389; 390]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 90 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.13</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>A</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine prospektiv randomisierte Studie bei Patienten mit klinisch lokal begrenztem Tumor (T1b-T2 N0 M0), einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren gezeigt hat, dass die radikale Prostatektomie signifikant die Häufigkeit einer Progression der Erkrankung, das Risiko von Fernmetastasen, die prostatkarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität gegenüber „Watchful Waiting“ senkt.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [71; 158; 158; 304]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 91 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.14</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>B</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Die radikale Prostatektomie sollte vor allem bei Prostatakarzinomen eingesetzt werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreicht werden kann.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>2+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [391]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 97 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 5.15 Statement

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2+ für Exstirpation der Prostata</td>
</tr>
<tr>
<td>4 für Harnkontinenz und Erektionsfunktion</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zu den Zielen der radikalen Prostatektomie gehören neben der kompletten Exstirpation der Prostata mit tumorfreiem Resektionsrand der Erhalt der Harnkontinenz und bei tumorchirurgisch geeigneten Patienten der Erhalt der Erektionsfunktion.

**Literatur:** [391]

**Expertenkonsens**

Gesamtabstimmung: 97 %.

### 5.16 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Statement**

Patienten sollen über die Möglichkeit und Grenzen einer potenzerhaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden.

**Literatur:** [389]

**Expertenkonsens**

Gesamtabstimmung: 94 %.

### 5.17 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Statement**

a. Die radikale Prostatektomie soll nur unter Leitung eines erfahrenen Operateurs durchgeführt werden.

b. Dies beinhaltet die Durchführung von mindestens 50 Prostatektomien in einer Einrichtung pro Jahr sowie mindestens 25 pro Operateur pro Jahr sowie ein entsprechendes Ausbildungsprogramm.

**Literatur:** [392; 393]

**Expertenkonsens**

Gesamtabstimmung: 94 %.
**Hintergrundinformationen**

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

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

Die Daten, die zum Vergleich dieser operativen Verfahren bzw. Zugangswege vorliegen, sind begrenzt; es handelt sich um nichtrandomisierte, vergleichende Studien, wobei in den meisten Fällen historische Kollektive (retrospektive Studien) herangezogen wurden. Darüber hinaus sind Schlussfolgerungen für wichtige Ergebnisparameter wie rezidivfreies und/oder tumorspezifisches Überleben, Kontinenz- und Potenzraten für die laparoskopische und Roboter-assistierte Prostatektomie durch a.) kurze Nachbeobachtungszeiten b.) Unterschiede in der Nachbeobachtung zwischen offenen und laparoskopischen Verfahren und c.) fehlende Standardisierung erschwert (systematische Übersicht bei [394]).

Unter den genannten Einschränkungen finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass (in erfahrenen Händen) die verschiedenen Zugangswege vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Komplikationsraten, Tumorkontrolle (positive Absetzungsränder) und Kontinenz- bzw. Potenzraten liefern [392; 394].


Vergleichende Studien liefern Hinweise darauf, dass Potenz- und Kontinenzergebnisse beim rein laparoskopischen Vorgehen möglicherweise schlechter sind als bei der retropubischen bzw. perinealen Prostatektomie [396; 397]. In Übereinstimmung damit zeigt eine aktuelle randomisierte Studie mit 128 Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse bezüglich der Wiedererlangung der Potenz nach laparoskopischer gegenüber einer Roboter-assistierten laparoskopischen radikalen Prostatektomie [398].

Morbidität und Mortalität sind nach der EAU-Leitlinie 2011 zusammengefasst [389].
Tabelle 10: Morbidität und Mortalität nach radikaler Prostatektomie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Komplikation</th>
<th>Inzidenz ( %)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Perioperativer Tod</td>
<td>0-2,1</td>
</tr>
<tr>
<td>Therapierelevante Blutung (= major bleeding)</td>
<td>1,0-11,5</td>
</tr>
<tr>
<td>Rektale Verletzung</td>
<td>0-5,4</td>
</tr>
<tr>
<td>Tiefe Beinvenenthrombose</td>
<td>0-8,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Lungenembolie</td>
<td>0,8-7,7</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymphozele</td>
<td>1,0-3,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Urin-Leckage, Fistel</td>
<td>0,3-15,4</td>
</tr>
<tr>
<td>Geringgradige Belastungsinkontinenz</td>
<td>4,0-50,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Hochgradige Belastungsinkontinenz</td>
<td>0-15,4</td>
</tr>
<tr>
<td>Erektile Dysfunktion</td>
<td>29,0-100,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Blasenhalsobstruktion</td>
<td>0,5-14,6</td>
</tr>
<tr>
<td>Ureterobstruktion</td>
<td>0-0,7</td>
</tr>
<tr>
<td>Urethrastruktur</td>
<td>2,0-9,0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zu Statement 5.12 und Empfehlung 5.13

In einer prospektiven, randomisierten Studie [71; 304; 390] konnte bei einer medianen Nachbeobachtung von inzwischen 15 Jahren gezeigt werden, dass die radikale Prostatektomie die Häufigkeit einer lokalen Tumorprogression und von Fernmetastasen sowie die erkrankungsspezifische Mortalität gegenüber einer Watchful-Waiting-Strategie bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren und klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1b-T2 N0 M0, PSA-Wert unter 50 ng/ml) statistisch signifikant senkt. Eine statistisch signifikante Senkung der Gesamtmortalität (46,1 % vs. 52,7 %) konnte nach medianer Nachbeobachtung von 12,8 Jahren gezeigt werden. In einer (nicht im Protokoll spezifizierten) Subgruppenanalyse dieser Studie sind die Effekte bzgl. Gesamtmortalität, prostatarkzinomspezifischer Mortalität und Rate an Fernmetastasen nur in der Gruppe der Männer unter 65 Jahren statistisch signifikant [71]. In dieser Gruppe wird eine absolute Reduktion der Gesamtmortalität um 13,5 % erreicht. In der Gruppe der Männer ab 65 Jahren wird für keinen der drei Endpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der RPE erreicht. Die Anzahl operierter Patienten, die erforderlich ist, um einen Todesfall zu verhindern (Number needed to treat) wird für die Gesamtgruppe mit n = 15 und für Patienten unter 65 Jahren mit n=7 angegeben.

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


Zu Empfehlungen 5.14 und Statement 5.15


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


Zu Empfehlung 5.16

Vor Durchführung einer radikalen Prostatektomie muss anhand der Tumorparameter abgewogen werden, ob ein ein- oder beidseitig nerverhaltendes operatives Vorgehen das Risiko für eine R1-Resektion erhöht. Patienten sollten über die Möglichkeit einer potenzerhaltenden (nerverhaltenden) radikalen Prostatektomie aufgeklärt werden. Von einem nerverhaltenden operativen Vorgehen soll bei hohem Risiko für eine daraus resultierende R1-Resektion ggf. abgeraten werden. Es sollte jedoch der Entscheidung des Patienten überlassen bleiben, welches Risiko für eine R1-Resektion er für ein potenzerhaltendes Vorgehen in Kauf nimmt.
Im Gegensatz dazu legen die EAU Guidelines folgende „klare Kontraindikationen“ für ein nerverhaltendes Vorgehen fest: hohes Risiko für extrakapsuläres Wachstums, d. h. cT3, cT2c, Gleason-Score >7 oder mehr als eine positive Biopsie mit Gleason-Score ≥ 7 auf der ipsilateralen Seite [389].

 Zu Empfehlung 5.17

Retrospektive Untersuchungen zur perioperativen Morbidität und Mortalität, die die Zahl von radikalen Prostatektomien pro Operateur und Krankenhaus als Einflussgröße untersucht haben, ergaben folgendes Ergebnis: Die Rate der kurz- und langfristigen Komplikationen sowie die perioperative Mortalität sind geringer, wenn die Operation in Zentren mit einem hohen Aufkommen radikaler Prostatektomien bzw. durch entsprechend erfahrene Operateure („high volume“) durchgeführt wird [392; 393; 407; 408].


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

5.3.2. Perkutane Strahlentherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.18</th>
<th>Statement</th>
<th>modifiziert 2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakzinom aller Risikogruppen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [409-413]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 97 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 5.19 Statement

**5.19 Statement 2011**

**Level of Evidence**

1+  


Literatur: [411-417]

Gesamtabstimmung: 98 %.

### 5.20 Empfehlung

**5.20 Empfehlung modifiziert 2011**

**Empfehlungsgrad**

B  

Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) nach ICRU 50 bestrahlt werden.

**Level of Evidence**

1++  

Literatur: [409; 412; 414; 416; 418-424]

Gesamtabstimmung: 94 %.

### 5.21 Empfehlung

**5.21 Empfehlung neu 2011**

**Empfehlungsgrad**

A  

Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom jeglichen Risikoprofils sollen der potentielle Nutzen und die Risiken der Dosiseskalation (erhöhtes Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität) sorgfältig abgewogen werden.

**Level of Evidence**

4  

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 94 %.

### 5.22 Statement

**5.22 Statement modifiziert 2011**

**Level of Evidence**

4  

Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils ist unklar, ob diese bei dosiseskalierter (> ca. 74 Gy bis < 80 Gy) perkutaner Strahlentherapie von einer zusätzlichen (kurzzeitigen, drei bis sechs Monate) hormonablativen Therapie profitieren.

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [412; 415-417; 421]

Gesamtabstimmung: 88 %.
5.23 | Empfehlung | modifiziert 2011
---|---|---
Statement | b. Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer 6-monatigen (neo-) und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie als auch bei einer zwei bis drei Jahre dauernden hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt.
Level of Evidence | a und b: 1+ | Literatur:
| c: 4 | Neoadjuvant: [425; 426]
| | neoadjuvant und adjuvant: [427-432]
| Gesamtabstimmung: | a) 93 %
| | b) 90 %
| | c) 91 %.

5.24 | Statement | neu 2011
---|---|---
Level of Evidence | 4 | Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils ist nicht geklärt.
| | Expertenkonsens auf der Grundlage von: [433-435]
| | Gesamtabstimmung: 91 %.

5.25 | Statement | neu 2011
---|---|---
Level of Evidence | 4 | Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutane und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist nicht belegt.
| | Expertenkonsens auf der Grundlage von: [416; 436-441]
| | Gesamtabstimmung: 88 %.
Hintergrundinformationen

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

Ob ein lokal begrenztes Prostatakarzinom behandelt werden soll oder nicht, ist von verschiedenen Prognosefaktoren abhängig. Hierzu zählen neben der klinischen Untersuchung der PSA-Wert und der Gleason-Score. Mit Hilfe dieser Faktoren kann das Prostatakarzinom in drei Risikogruppen eingeteilt werden (nach [158; 159]):

- niedriges Risiko = PSA-Wert < 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie ≤ 2a;
- intermediäres (mittleres) Risiko = PSA-Wert > 10-20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b;
- hohes Risiko = PSA-Wert > 20 ng/ml oder Gleason-Score > 8 oder cT-Kategorie 2c.

Im Folgenden wird jeweils auf diese Risikoeinteilung Bezug genommen.

Zu Statement 5.18

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


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

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


**Zu Statement 5.19 und Empfehlung 5.20**


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


Zusammenfassend kann aus diesen Daten bei fehlenden Langzeitergebnissen aufgrund teils inkonsistenter Ergebnisse in Bezug auf die biochemische Progressionsfreiheit und die lokale Tumorkontrolle, aber auch bei Betrachtung der Akut- und Spätfolgen derzeit keine evidenzbasierte Empfehlung abgegeben werden so dass außerhalb von Studien die Standardfraktionierung empfohlen wird.

**Zu Empfehlung 5.21**

Wie bereits unter 5.19 ausgeführt, zeigte sich in der Meta-Analyse von Viani et al. (2009) ein signifikanter Effekt der Dosiseskalation hinsichtlich der biochemischen Tumorkontrolle in allen drei Risiko-Gruppen [421]. Die Hazard Ratio (HR) für biochemische Progression lag dabei für alle Risikogruppen zusammen betrachtet bei dosiseskalierter Radiotherapie bei 0,604 (0,477 – 0,763), einen wesentlichen Unterschied in der Effekt-
5.3 Lokale Therapie des lokalen begrenzten Prostatakarzinoms

stärke zwischen den einzelnen Risikogruppen gab es nicht. Allerdings lagen die obere und die untere Grenze des Konfidenzintervalls in der Gruppe der Patienten mit niedrigem Risiko sehr weit auseinander, der obere Wert lag mit 0,968 sehr nahe bei 1,0, so dass trotz des p-Wertes von 0,007 nur von einem knappen Erreichen eines signifikanten Ergebnisses ausgegangen werden sollte. In nahezu allen Studien, die einen Effekt der Dosisescalation auf die biochemische Kontrolle bei Patienten mit niedrigem Risiko zeigen konnten, trat dieser erst bei längerer Nachbeobachtungszeit auf, manifestiert sich demnach auch erst zu einem relativ späten Zeitpunkt. Die langsame Erkrankungsprogression gerade bei Patienten mit niedrigem Risiko lässt daher bezweifeln, ob sich dieser Effekt der besseren biochemischen Kontrolle bei älteren Patienten überhaupt in einem Überlebensvorteil abbilde. Da die höhere Rate an gastrointestinalen und ggf. auch urogenitalen Spätfolgen der Bestrahlung nach Dosisescalation früher manifest wird, als der Effekt der biochemischen Kontrolle, kann es gerade bei älteren Patienten mit niedrigem Risikoprofil dadurch zu einem ungünstigeren Verhältnis von Nutzen und Risiko kommen. Die Einbeziehung der Patientenpräferenz in die Dosiswahl ist daher anzustreben. Dies kann zu einer konservativeren Therapiestrategie führen. In einer niederländischen Studie, an der Patienten nach umfangreicher Information zwischen 70 und 74 Gy wählen konnten, wählten 75 % der Patienten die niedrigere Dosis [450]

Zu Empfehlung 5.22

Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und mittlerem Risikoprofil kann die neoadjuvante und/oder adjuvante hormonablative Therapie vor und/oder nach Radiotherapie angewandt werden (Empfehlung 5.64, siehe Kapitel 5.6).

Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen oder mittleren Risikoprofils steht dem Risiko von Nebenwirkungen im Falle einer hormonablativen Therapie mitunter ein sehr geringer Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber. Deshalb sollte – sofern diese Option gewählt wird – lediglich eine Kurzzeittherapie erfolgen. In einem RCT (n=1979, überwiegend Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko) war die Gesamtmortalität nach einer Strahlentherapie und zusätzlicher viermonatiger hormonablativer Therapie (neoadjuvant und begleitend) nach zehn Jahren um 5 % niedriger (62 % vs. 57 %) als bei alleiner Strahlentherapie (66 Gy) [451]. Bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil betrug die prostatkarzinomspezifische Mortalität 3 % bzw. 1 %. Der mögliche Nutzen der Kombinationstherapie ist daher in dieser Gruppe eher fraglich. Bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil wurde die prostatkarzinomspezifische Mortalität um 7 % (3 % vs. 10 %) gesenkt, was für ein positiveres Nutzen-Schaden-Verhältnis bei diesen Patienten spricht.

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

Zu Empfehlung 5.23

Die Empfehlung basiert auf mehreren RCTs zum Nutzen einer zusätzlichen hormonablativen Therapie zu einer perkutanen Strahlentherapie mit Normaldosis gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie. In zwei einzelnen Studien hatten entweder alle Patienten oder ein großer Anteil der Studienpopulation ein lokal begrenztes Prostatakarzinom [425; 431; 452]. In den Studien wird das Gesamtüberleben der Patienten bei einer sechsmonatigen neoadjuvanten hormonablativen Therapie [425] sowie bei einer sechsmonatigen neoadjuvanten und adjuvanten Therapie statistisch signifikant verbessert [431; 452]. In einem weiteren RCT mit 45 % cT2c-Tumoren war eine zweijährige neoadjuvante zusätzliche hormonablative Therapie einer viermonatigen Therapie nach zehn Jahren bzgl. prostatkarzinomspezifischem Überleben, fernmetastasenfreiem Überleben und progressionsfreiem Überleben, überlegen [432]. Die Empfehlung einer bis zu dreijährigen hormonablativen Therapie basiert auf einem RCT mit Patienten mit hohem Risiko,
wobei hier überwiegend lokal fortgeschrittene Tumoren eingeschlossen waren [428]. Da die bisherigen Studien mit einer perkutanen Strahlentherapie in Normaldosis (meist 65-70 Gy) durchgeführt wurden, gibt es derzeit keine Belege zum Nutzen einer Kombination von hormonablativer Therapie und dosisesskalierter Strahlentherapie.


Zu Empfehlung 5.24

Ob die zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege für Patienten mit Prostatakarzinom gegenüber der alleinigen Bestrahlung der Prostata von Nutzen ist, wurde bisher in 4 RCTs untersucht [433; 434; 456; 457].

In keiner der Untersuchungen zeigte sich eine signifikante Verbesserung relevanter Endpunkte (Gesamtüberleben, biochemische Kontrolle, krankheitsspezifisches Überleben usw.) durch eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege. In den vier Studien waren insgesamt 2.695 Patienten randomisiert. Hierbei ist zu beachten, dass die Studie der RTOG 75-06 [456] zwischen einer pelvinen Bestrahlung und einer zusätzlichen paraaortalen Bestrahlung randomisierte, eine Technik, die heute nicht mehr angewandt wird und auch sonst hinsichtlich Diagnostik und Therapie heutigen Standards nicht entsprach.

In der GETUG-Studie wurden 446 Patienten der Tumorkategorien cT1b bis cT3 randomisiert. 51 % der Patienten hatten ein niedriges und 49 % ein mittleres oder hohes Risiko für einen okkulten Lymphknotenbefall (keine histologische Sicherung). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 42 Monaten zeigte sich für keine der Risikogruppen ein Vorteil durch die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege [433].

In der vierarmigen RTOG-Studie wurde eine neoadjuvante oder adjuvante hormonablati-

ve Therapie jeweils mit Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege plus Prostatabe-

strahlung oder einer alleinigen Prostatabestrahlung bei Patienten mit hohem Risiko für einen Lymphknotenbefall (> 15 %, keine histologische Sicherung angegeben) verglichen [434]. Die Studie zeigt nach einer medianen Nachbeobachtung von 6,6 Jahren inkonsistente Ergebnisse, die auf unerwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der hormonablativen Therapie und der Art der Bestrahlung zurückgeführt werden [434; 435].

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 geplanten Analyse ein Vorteil im progressionsfreien Überleben gegenüber den anderen Armen der Studie gezeigt werden. (siehe Fig 7. bei Lawton 2007 und Diskussion bei Morikawa [434; 435]).
In der RTOG-Studie war das Risiko einer höhergradigen Spättoxizität (≥ Grade 3) bei neoadjuvanter Hormonentzugstherapie und zusätzlicher pelviner Bestrahlung signifikant größer gegenüber der neoadjuvanter Hormonentzugstherapie und alleiniger Bestrahlung der Prostata (4 % vs. 1%). In den Studienarmen mit adjuvanter Hormonentzugstherapie wurde kein entsprechender Effekt beobachtet (2% vs. 2%). Sowohl in der GETUG als auch in der RTOG-Studie waren Patienten mit lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen (GETUG: 74 % bzw. 26 %; RTOG: 32 % bzw. 68 %) [433; 434]. In der Studie von Asbell [457] wurden ausschließlich Patienten mit cT1 oder cT2 Tumoren über einen Zeitraum von median 12 Jahren nachbeobachtet.


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

**Zu Empfehlung 5.25**

### 5.3.3. Brachytherapie

#### 5.3.3.1. LDR-Brachytherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.26</th>
<th>Statement</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>2+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Statement</td>
<td>Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [159; 409; 459-463]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 97 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.27</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>A</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>2+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [159; 409; 459-462]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.28</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>A</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Die Kombination der LDR-Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie und/oder der hormonablativen Therapie für Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos soll kontrollierten Studien vorbehalten sein.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>2+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [410; 464-473]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 95 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hintergrundinformationen**

Die Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) ist bei Patienten mit Prostatakarzinomen des niedrigen Risikoprofils als ein alternatives therapeutisches Verfahren sowohl zur radikalen Prostatektomie als auch zur perkutanen Strahlentherapie anzuse-
5.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms


Die empfohlenen Dosisverteilungen für das Zielorgan Prostata und die angrenzenden Organe mit erhöhtem Risiko der Strahlungsschädigung können aktuellen Leitlinien entnommen werden [474].


Zu Statement 5.26

Die LDR-Brachytherapie ist bis heute nicht im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie bezüglich ihrer Therapieeffekte gegen die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie oder gegen das „Watchful Waiting“ bzw. die „Active Surveillance“ getestet worden. Es können somit keine belastbaren Aussagen zu Vor- oder Nachteilen oder zur Gleichwertigkeit dieses Verfahrens gegenüber anderen Therapieoptionen getroffen werden [4; 295; 476-478]. Angemerkt sei allerdings, dass auch die Effektivität der radikalen Prostatektomie und die der perkutanen Strahlentherapie in randomisierter Form nicht miteinander verglichen worden sind und somit Evidenz für einen für Patienten relevanten Nutzen in nur sehr begrenztem Umfang vorliegt [295].

Das Statement stützt sich auf die hohen prozentualen Rates PSA-rezidivfreier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils bei Langzeit-Nachbeobachtung [463; 479-481]. Diese Ergebnisse zeigen, dass die permanente interstitielle Brachytherapie als Monotherapie in der Lage ist, bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil rezidivfreie Überlebensraten zu erreichen, die mit anderen kurativen Therapien (radikale

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

Zur Verminderung von Nebenwirkungen am Harntrakt werden ein initial niedriger IPSS-Score (weniger als 12) sowie der Ausschluss von Restharn empfohlen. Die lange propagierte Orientierung an der Prostatagröße ohne Berücksichtigung funktionaler Parameter ist nicht ausreichend, da auch für Patienten mit einem großen Prostatavolumen (nicht begrenzt auf 60 ml) die Durchführbarkeit und die Effektivität der Behandlung inzwischen gezeigt werden konnte [466; 483-485]. Anhand von präoperativen Parametern lassen sich Prognosescores für das Auftreten einer akuten Harnretention nach der Implantation von Seeds kalkulieren. Dabei zeigt sich, dass insbesondere Patienten, die präoperativ mit einem Alphablocker therapiert wurden, die eine neoadjuvante Hormondeprivation zum „Downsizing“ bekommen haben, die ohne ergänzende perkutane Bestrahlung behandelt wurden und eine Prostatagröße von >45 cm³ hatten, ein erhöhtes Risiko zeigten, einen postinterventionellen Harnverhalt zu entwickeln [486]. Der präoperative IPSS ist eher nicht geeignet, um eine komplette Harnretention vorherzusagen. Er hat aber einen prädiktiven Wert für das Auftreten von irritativen Miktionsbeschwerden [487]. Als weitere prädiktive Parameter für die Entwicklung einer postinterventionellen Harnretention haben sich die Gesamtdosis der applizierten Dosis auf den Blasenhals (D90>65 Gy) und die Protrusion eines Prostataanteils (>3,5 mm) in die Harnblase gezeigt [488].


Einsatz der LDR-Brachytherapie bei Patienten des intermediären Risikoprofils

Für Patienten mit mittlerem Risiko liegen Studienergebnisse (aus Kohortenstudien, Fallserien) vor, bei denen eine LDR-Monotherapie, die Kombination von LDR-Monotherapie und zusätzlicher Strahlentherapie und die Kombination mit hormonablativer Therapie eingesetzt wurden [466; 467; 481; 490-492; 492-500]. Da in den meisten retrospektiven Studien zum intermediären Risiko keine stringente Differenz-
ierung zwischen Patienten vorgenommen wurde, die mit LDR-Brachytherapie als Mono-
therapie und in Kombination mit anderen Therapieansätzen behandelt wurden, war eine
Empfehlung für diese Risikogruppe nicht konsensfähig. Gerade zu dieser Fragestellung
sind weitere, möglichst prospektive Untersuchungen erforderlich. Hier könnten die Er-
ggebnisse der geplanten PREFERE Studie zu einem Erkenntnisgewinn beitragen, da auch
der Einschluss von Patienten des niedrig-intermediären Risikos (Gleason Summe 7a)
vorgesehen ist.

Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen und mittleren Risikoprofils ergaben sich keine
konsistenten Hinweise darauf, dass Patienten mit LDR-Monotherapie von einer zusätzli-
chen antihormonellen Therapie profitieren [410; 467; 472; 481; 481; 501]. Weiterhin
liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor, die einen Vorteil der LDR-Brachytherapie
in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie gegenüber der LDR-Monotherapie bei
Patienten mit einem Prostatakarzinom des niedrigen und mittleren Risikoprofils zeigen
konnten [410; 466-471; 473].

Zu Empfehlung 5.27

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

Zu Empfehlung 5.28

Zu den Auswirkungen der LDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlen-
therapie und hormonablativer Therapie bei Patienten mit hohem Risiko liegen Daten aus
mehreren retrospektiven Fallserien vor. Bei einer medianen Nachbeobachtung von bis
to 8,5 Jahren wurden biochemisch rezidivfreie Überlebensraten von 30-88 % beobachtet
[463; 496; 498; 499]. Um den Nutzen der potentiell nebenwirkungsreicher Kombina-
tion von LDR-Brachytherapie und Strahlen- und hormonablativer Therapie einschätzen
zu können, werden prospektive, (idealerweise randomisierte) kontrollierte Studien be-
nötigt. Mögliche Vergleichstherapien sind die Kombination von LDR-Brachytherapie mit
perkutaner Strahlentherapie ohne hormonablativen Therapie und die Kombination von
perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie.

5.3.3.2. HDR-Brachytherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.29</th>
<th>Statement</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1+,3</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [502; 503]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 89 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
5.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

5.30 Statement

Level of Evidence 1+ bis 3

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nr.</th>
<th>Statement</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>b.</td>
<td>Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Literatur: [502-509]

Gesamtabstimmung: 89 %.

5.31 Empfehlung

Empfehlungsgrad A

Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.

Level of Evidence 3

Literatur: [297; 510; 511]

Gesamtabstimmung: 83 %.

Hintergrundinformationen

Zu den Empfehlungen 5.29 und 5.30a


Der Nachweis für den Nutzen einer dosiseskalierten Strahlentherapie wurde erstmals durch den RCT (Randomized Controlled Trial) von Pollack et al. 2002 [512] für die perkutane Strahlentherapie erbracht. Die 2008 publizierte Re-Analyse der Studie [414] bestätigte die Überlegenheit der dosiseskalierten Therapie. Die applizierte Gesamtdosis von 78 Gy versus 70 Gy steigerte das tumorfreie Überleben um 19 % auf 78 % nach 8,7 Jahren (p=0,004). Die Studie ergab, dass durch die Dosiseskalation die Lokalrezidivrate signifikant um 8 % reduziert werden konnte (p=0,014). Darüber hinaus zeigte sich ein nichtsignifikanter Trend zu weniger Fernmetastasen (unter 10 %, p=0,06).

In prospektiven Kohortenstudien/Fallserien [502; 503; 507; 513] steigerte eine Dosiseskalation mittels HDR-Brachytherapie durch eine höhere biologische Gesamtdosis den Anteil des biochemisch rezidivfreien Überlebens auf Werte von über 85 % nach fünf Jahren (p < 0,001). Dies galt insbesondere für Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils. Nachgewiesen wurde weiterhin eine Reduktion der Lokalrezidivrate und eine Reduktion der Fernmetastasierungsrate von Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils (22 % versus 9 % bei höherer Dosis, p=0,043).

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


Brenner et al. zeigten, dass zwei HDR-Implantationen mit höherer Einzeldosis günstigere Ergebnisse erbringen (p < 0,05) als drei HDR-Implantationen mit niedrigerer Einzeldosis [514].


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

Wichtige Informationen für die technische Ausführung der HDR-Brachytherapie bzw. Selektionskriterien finden sich in den Empfehlungen der DGU bzw. GEC/ESTRO-EAU [515; 516].

**Zu Empfehlung 5.30b**

Zu Empfehlung 5.31


5.3.4. Lymphadenektomie

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.32</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>A</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 98 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.33</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA &lt; 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.34</th>
<th>Statement</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Level of Evidence</td>
<td>2+</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Literatur: [520-525]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 96 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
5.35 Empfehlung

Empfehlungsgrad B

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Wird die Lymphadenektomie durchgeführt, so sollten mindestens zehn Lymphknoten entfernt werden.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Level of Evidence 2+

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Literatur: [521; 522]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 76 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

5.36 Statement

Level of Evidence 2+

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Statement</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Es ist zurzeit nicht gesichert, dass die ausgedehnte Lymphadenektomie ohne adjuvante Maßnahme einen Überlebensvorteil für nodalpositive oder für nodalnegative Patienten bewirkt. Es existieren jedoch Hinweise, dass das progressionsfreie Überleben positiv beeinflusst wird.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Literatur 1. Satz:</th>
<th>Literatur 2. Satz:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>[522; 526]</td>
<td>[522; 527; 528]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Gesamtabstimmung: 87 %

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.32


Zu Empfehlung 5.33

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

Zu Statement 5.34

In den Studien von Bader, Weckermann und Toujier [520; 523; 525] wird ein „standardisiertes“ bzw. „limitiertes“ Vorgehen bei der Lymphadenektomie mit einer ausgedehnten Entnahme von Lymphknoten verglichen. Dabei zeigte sich zum einen, dass positive Lymphknoten auch zum großen Teil außerhalb der „Standard“-Lokalisationen zu finden...
waren [520; 525] und außerdem die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis positiver Lymphknoten mit der Ausdehnung stieg [521-523]. Die Sensitivität der Methode für die Beurteilung der Lymphknoten erhöht sich demnach und erlaubt so eine genauere Abschätzung der Prognose und gegebenenfalls Therapieanpassung.

Zu Empfehlung 5.35


Zu Statement 5.36


### Andere interventionelle Verfahren

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungslinie</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>5.37</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td><strong>A</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die alleinige Hyperthermie soll in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nicht erfolgen.

Gesamtabstimmung: 95 %
5.3 Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

5.38 Empfehlung

Empfehlungsgrad A

Die HIFU-Therapie ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein experimentelles Verfahren.

Die HIFU-Therapie soll nur im Rahmen von prospektiven Studien angewendet werden.

Level of Evidence 3

Literatur: [529-536]

Gesamtabstimmung: 97 %

5.39 Empfehlung

Empfehlungsgrad A


Level of Evidence 4

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 90 %

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.37


Zu Empfehlung 5.38

Der „Hochintensive Fokussierte Ultraschall“ (HIFU) ist eine minimal-invasive Methode zur lokalen Behandlung des Prostatakarzinoms. Dabei werden hochenergetische Schallwellen über eine im Rektum platzierte Ultraschallsonde auf die Prostata fokussiert. Abhängig von der eingesetzten Technik, wird vor der HIFU-Behandlung in der Regel eine Transurethrale Resektion der Prostata (TURP) durchgeführt [530]. Die Rationale dafür ist die Entnahme einer größeren Menge an Prostatagewebe, um die Rate an mehrfach auf-
tretenden Blasenausgangssteno
ten und postoperativen Harnretentionen zu senken [540].

Nutz
en und Schaden der Therapie des lokal begrenzten Prostatakar
tzinoms mit HIFU wurde bisher nicht ausreichend in kontrollierten Studien im Vergleich zu anderen etablier-  
lierten Therapieoptionen (siehe Kapitel 5.3) untersucht. Zu diesem Verfahren konnten Fallserien bzw. systematische Übersichtsarbeiten von Fallserien und eine Studie zum Vergleich mit Kryotherapie identifiziert werden [529; 531-536; 541-554].

Zusammenfassend zeigen die Fallserien posttherapeutisch negative Biopsieraten von 19 bis 95 % und Fünf-Jahres-krankheitsfreie Überlebensraten von 45 bis 95 % (vergl. Tabelle 11: ). Angaben zum Gesamtüberleben bzw. zum prosta
takrebsspezifischen Überleben werden in zwei Fallserien gemacht [534; 540]. In diesen Studien betrug die Überlebensrate nach acht Jahren 83 % bzw. 89 % und die prosta
takrebsspezifischen Überlebensrate 98 % bzw. 99 %.

Die häufigsten Nebenwirkungen nach HIFU-Therapie sind Belastungsinkontinenz, erektile Dysfunktion/Impotenz, Harnwegsinfekt und Blasenausgangssteno

Tabelle 11: Ergebnisse systematischer Reviews zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom [531; 532]

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunkte</th>
<th>Ergebnisse</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Überlebensrate</td>
<td>Nach 8 Jahren: 83 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Prostatakrrebsspezifische Überlebensrate</td>
<td>Nach 8 Jahren: 98 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Negative Biopsierate</td>
<td>35-95,1 % (Sonablate: 77-84 % nach 12 Monaten)</td>
</tr>
<tr>
<td>Rate an Wiederholungstherapien</td>
<td>7,7-43 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Adjuvante oder zusätzliche Therapie</td>
<td>2,3-21 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Lebensqualität</td>
<td>bei Sonablate: IIEF minus 6 Punkte nach 12 Monate gegenüber präoperativ, IPSS +/- 1 Punkt</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Nebenwirkungen

| Harntrakt                   | Harnverhalten: Median = 5,3 (<1-8,8 %)                                    |
|                            | Harnwegsinfekt: Median = 7,5 (1,8-47,9 %)                                  |
|                            | Harnröhrenverengung: Median = 12,3 (1,8-24 %)                                |
|                            | Stenose (Harnröhre, Blase, Blasenhals): Median = 7,8 (<1-17 %)             |
|                            | Inkontinenz: Median = 8,1 (<1-34 %)                                        |
|                            | Infravesikale Obstruktion: Median = 17 (13,6-24,5 %)                      |
| Impotenz/erektile Dysfunktion | Median = 44 % (20-77 %)                                                    |
| Rektourethrale Fistel       | Median = 1 (0-2,7 %)                                                       |
Endpunkte | Ergebnisse
---|---
Schmerzen | Median = 3,4 % (0,9-13,4 %)
Epididymitis | Median = 6,1 % (3,2-8,3 %)
Prostatitis | Median = 6,2 % (5,6-6,8 %)

Abkürzungen: IIEF = international index of erectile function, IPSS = International Prostate Symptom Score; n.a. = nicht angegeben


Die Aussagekraft der identifizierten Studien wird durch folgende Aspekte begrenzt:

1. Es liegen keine Studien vor, die die Wirksamkeit von HIFU mit einer anderen etablierten Therapieoption bei lokal begrenztem Prostatakarzinom anhand einer bestimmten Patientenpopulation vergleichen.


4. Nur zwei Fallserien berichten Zahlen zum Gesamtüberleben. Die zumeist präsentierten Endpunkte biochemisch rezidivfreies Überleben und negative Biopsierate sind als Surrogaten des Gesamtüberlebens für die Therapie mit HIFU nicht validiert [531; 532; 555].

5. Die beobachteten Patientenkollektive wurden häufig nicht konsekutiv rekrutiert (Warmuth et al. führen neun von x Publikationen mit konsekutiver Rekrutierung...
auf), was zur Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer bestimmten Auswahl der Patienten führen kann [531; 555].

6. Die Fallserien unterscheiden sich teilweise deutlich hinsichtlich der untersuchten Population und der eingesetzten Intervention (Anzahl der Interventionen, neoadjuvante Therapien) [531; 532; 555].

7. Angaben zu Patienten, die im Verlauf der Studie verloren gingen (loss to follow up), fehlen bei 50 % der Studien [531; 555].

8. Die Nachbeobachtungszeiträume der meisten Studien (nur zwei Fallserien mit max. acht Jahren) sind für das Prostatakarzinom eher kurz. Zuverlässige Aussage zu den langfristigen Folgen der Therapie mit HIFU sind deshalb noch nicht möglich [531; 532; 555].

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

Zu Empfehlung 5.39

5.4. Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

5.4.1. Radikale Prostatektomie

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.40</th>
<th>Statement</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1 - bis 3</td>
<td>Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Literatur: 
LoE: 1- [557]; LoE: 2, 2- [391; 558-566]; LoE: 3: [567-581]

Gesamtabstimmung: 76 %

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.41</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>A</td>
<td>Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile, sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer Strahlentherapie mit ggf. zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie, aufgeklärt werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Level of Evidence | 4 | Expertenkonsens |

Gesamtabstimmung: 83 %

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.42</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>A</td>
<td>Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils, die eine radikale Prostatektomie wünschen, sollen über das erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. hormonablativer Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Level of Evidence | 2+ für positive Resektionsränder und Rezidiv | Literatur: [565; 579; 582; 583] |

Expertenkonsens |

Gesamtabstimmung: 91 %
Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.40

Zur Wirksamkeit einer radikalen Prostatektomie (RPE) beim lokal fortgeschrittenen PCa wurden durch die systematische Recherche eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) [557], mehrere Kohortenstudien [391; 558-566] und zahlreiche Fallserien [567-581; 584; 585] identifiziert. In Zuge der Aktualisierungsrecherche im Februar 2011 wurden acht Fallserien [566; 571; 573; 575; 576; 580; 581; 585], eine Kohortenstudie (n = 151) [558] und eine systematische Übersichtsarbeit [586] identifiziert.


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

1. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich der Überschätzung der klinischen Tumorausdehnung (9 %-50 %, siehe Tabelle 12: ).
2. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich des Anteils und der Art und Weise der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie (23 %-78 %, siehe Tabelle 12: ).
3. Es gibt eine hohe Variabilität bezüglich der Rate an positiven Schnitträndern (siehe Tabelle 12: ), deren prognostische Bedeutung in mehreren Studien belegt wurde [391; 565; 579].
4. Die Fallserien sind überwiegend monozentrisch und retrospektiv.


Die Ergebnisse mehrerer Studien deuten darauf hin, dass die Morbidität nach radikaler Prostatektomie von der Erfahrung des Operateurs/der Operateurin abhängig ist [565; 571; 576; 583; 587; 588].

Zur Roboter-assistierten laparoskopischen Prostatektomie wurden zwei Fallserien mit Daten zu cT3-Tumoren in der Aktualisierungsrecherche 2011 identifiziert [571; 576] Die monozentrischen Fallserien haben eine kurze Nachbeobachtungszeit (max. 53 Monate) und zeigen Komplikationsraten von 4,2 %-8,3 %. Die Rate positiver Resektionsränder bei cT3-Tumoren beträgt 34 %-48,8 % und unterscheidet sich damit nicht von der Spanne in Fallserien zur offenen radikalen Prostatektomie [565; 585] (Vgl. Tabelle 12: ).
5.4 Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Aufgrund der bisher kurzen Nachbeobachtungszeit können Aussagen zum langfristigen Nutzen dieser Verfahren derzeit nicht gemacht werden. Eine größere Fallserie (n=1384) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,2 Monaten legt jedoch nahe, dass die biochemische rezidivfreie Überlebenszeit nach roboterassistierter laparoskopischer Prostatektomie in allen D’Amico-Risikogruppen vergleichbar zu anderen Operationsverfahren ist [589].

Die Feststellung, dass die RPE eine primäre lokale Therapie neben der perkutanen Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist, stützt sich in erster Linie auf die akzeptablen Überlebenszeiten (siehe Tabelle 12: ), die vergleichbar mit den Überlebenszeiten nach perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie sind. Von Bedeutung ist außerdem die Kenntnis der möglichen Fehler bei der Bestimmung der Tumorausdehnung durch die DRU und bildgebende Verfahren (Overstaging). Aufgrund der Tatsache, dass ein erheblicher Anteil von pT2-Tumoren klinisch als cT3-Tumoren beurteilt werden (siehe Tabelle 12: ), dass interindividuelle Unterschiede zwischen den Untersuchern existieren und eine Wirksamkeit der RPE bei T2-Tumoren in der Bill-Axelson-Studie nachgewiesen wurde [71; 304], sollte die Patientengruppe mit cT3-Tumoren nicht kategorisch von einer operativen Therapie ausgeschlossen werden. In die individuelle Entscheidung zur lokalen Therapie sollten Parameter der Tumorausdehnung einfließen. Patienten mit cT3a, PSA < 20 oder Gleason < 8 sind aufgrund der besseren Prognose eher geeignet für eine radikale Prostatektomie [391; 559; 565; 574; 578].

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

### Tabelle 12: Ergebnisse (Follow-up > 7 Jahre) von Kollektiven mit cT3-cT4, die mit RPE behandelt wurden

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>n</th>
<th>Overstaging %</th>
<th>R1/2 %</th>
<th>bPFS % (Jahre)</th>
<th>CSS % (Jahre)</th>
<th>OS % (Jahre)</th>
<th>Impotenz % (Jahre)</th>
<th>Inkontinenz % (Jahre)</th>
<th>Adjuvante Therapie % (Jahre)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Amling et al. 1997 [567]</td>
<td>870</td>
<td>25</td>
<td>n.a.</td>
<td>46 (10)</td>
<td>84 (10)</td>
<td>70 (10)</td>
<td>n.a.</td>
<td>6,8 (1)</td>
<td>59,6</td>
</tr>
<tr>
<td>Ward et al. 2005 [565]</td>
<td>842</td>
<td>27</td>
<td>56</td>
<td>43 (10)</td>
<td>90 (10)</td>
<td>76 (10)</td>
<td>75,3</td>
<td>21 (1)</td>
<td>78</td>
</tr>
<tr>
<td>Gerber et al. 1997 [570]</td>
<td>298</td>
<td>11</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>57 (10)</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>Mind. 28 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Walz et al. 2010 [585]</td>
<td>293</td>
<td>n.a.</td>
<td>37,2</td>
<td>66,5 (2)</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
</tr>
<tr>
<td>Yossepowitch et al. 2008 [581]</td>
<td>243</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>89 (10)</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>65 (10)</td>
</tr>
<tr>
<td>Thompson et al. 2006 und 2009 [590;</td>
<td>211</td>
<td>pT3-T4 Pat.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>66 (10)</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>33,2 (12,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie</td>
<td>n</td>
<td>Overstaging %</td>
<td>R1/2 %</td>
<td>bPFS % (Jahre)</td>
<td>CSS % (Jahre)</td>
<td>OS % (Jahre)</td>
<td>Impotenz % (Jahre)</td>
<td>Inkontinenz % (Jahre)</td>
<td>Adjuvante Therapie % (Jahre)</td>
</tr>
<tr>
<td>------------------------</td>
<td>-----</td>
<td>---------------</td>
<td>--------</td>
<td>----------------</td>
<td>--------------</td>
<td>-------------</td>
<td>-------------------</td>
<td>----------------------</td>
<td>--------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Hsu et al. 2007 [572]</td>
<td>200</td>
<td>23,5</td>
<td>n.a.</td>
<td>51,1 (10)</td>
<td>91,6 (10)</td>
<td>77 (10)</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>56</td>
</tr>
<tr>
<td>Carver et al. 2006¹ [559]</td>
<td>176</td>
<td>24-41</td>
<td>27</td>
<td>56 (10)</td>
<td>85 (10)</td>
<td>76 (15)</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
</tr>
<tr>
<td>Hsu et al. 2010 [573]</td>
<td>164</td>
<td>29,2</td>
<td>n.a.</td>
<td>43 (10)</td>
<td>80,3 (10)</td>
<td>67,2 (10)</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>40,2 (8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Sciarra et al. 2003² [578]</td>
<td>130</td>
<td>pT3 Pat.</td>
<td>14,6,4</td>
<td>69 + (10)</td>
<td>82 + (10)</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
</tr>
<tr>
<td>De la Riva et al. 2004 [574]</td>
<td>83</td>
<td>n.a.</td>
<td>61,4</td>
<td>63,4 + (10)</td>
<td>81,9 (10)</td>
<td>94,8</td>
<td>60,4 (5,5)</td>
<td>3,6 (5,5)</td>
<td>22,9 (5,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>Mearini et al. 2010 [575]</td>
<td>74</td>
<td>16,3</td>
<td>n.a.</td>
<td>25,8 (10)</td>
<td>67 (10)</td>
<td>n.a.</td>
<td>61,2 (1)</td>
<td>34,5 (1)</td>
<td>58,1 (4)</td>
</tr>
<tr>
<td>Freedland et al. 2007 [569]</td>
<td>56</td>
<td>9</td>
<td>22</td>
<td>49 (10)</td>
<td>91 (10)</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>n.a.</td>
<td>23,2</td>
</tr>
<tr>
<td>Gontero et al. 2007 ³ [592]</td>
<td>51</td>
<td>5</td>
<td>45</td>
<td>68 (7)</td>
<td>90,2 (7)</td>
<td>76,7 (7)</td>
<td>n.a.</td>
<td>20 (1)</td>
<td>46 (1)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

**Zu Empfehlung 5.41**

Da anhand der Literatur eine klare Priorisierung von strahlentherapeutischem und operativem Vorgehen für cT3-Tumoren nicht möglich ist, sollten Arzt und Patient sich die potenziellen Vor- und Nachteile der Optionen vor Augen führen und darauf basierend eine Entscheidung treffen. Eine Übersicht der unerwünschten Wirkungen von RPE, perkutaner Bestrahlung und Brachytherapie befindet sich in Anhang 13.³, während zu pelviner Lymphadenektomie und hormonablativer Therapie in den jeweiligen Kapiteln Stellung genommen wird.

---

¹ 36 % mit neoadjuvanter Hormonentzugstherapie
² Kohorte umfasst ausschließlich pT3 Patienten
³ Bei Gruppe mit Gleason Score 8-10
⁴ Bei Gruppe mit Gleason Score < 8
⁵ Bei pT3a
⁶ Bei pT3b
⁷ Bei pT4
⁸ cT3-Patienten, N0M0 oder N1 oder M1a
Zu den Vorteilen der RPE gehört die genaue Bestimmung bzgl. Tumorstadium und Nodalstatus. Dadurch kann eine adjuvante Therapie (hormonablative Therapie, Strahlentherapie) gezielt eingesetzt bzw. vermieden werden. Demgegenüber wird bei High-Risk-Patienten eine Strahlenbehandlung (auf der Basis der klinischen Stadieneinteilung) in der Regel zusammen mit einer neo-/adjuvanten hormonablative Therapie durchgeführt (Argumentation in [575]). Weitere Vorteile des operativen Vorgehens gegenüber der Strahlentherapie sind die einfachere Nachbeobachtung des PSA (Argumentation in [575]).

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


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

Zu Empfehlung 5.42

5.42. Primäre perkutane Strahlentherapie

### 5.43 Statement

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Statement</th>
<th>modifiziert 2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1+ bis 4</td>
<td>a. Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung in Kombination mit einer hormonablativen Therapie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1+</td>
<td>b. In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom konnte gezeigt werden, dass eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie gegenüber einer alleinigen langfristigen hormonablativen Therapie (Flutamid nach dreimonatiger maximaler Androgenblockade) die prostatkarzinomspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität senkt.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1+</td>
<td>c. Die Kombination einer perkutanen Strahlentherapie mit einer hormonablativen Therapie ist einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie überlegen.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Literatur:**

a) [425-427; 430; 557; 560; 564; 593-606]
b) [602]
c) [425; 425; 426; 428-430; 594; 595; 604]

**Gesamtabstimmung:**

a) 97 %
b) 86 %
c) 100 %

### 5.44 Empfehlung

**Empfehlungsgrad A**

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und einer geplanten lokalen Therapie sollen über Vor- und Nachteile sowohl einer radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie als auch einer Strahlentherapie mit zusätzlicher zeitlich befristeter hormonablativer Therapie aufgeklärt werden.

**Level of Evidence 4**

**Literatur:** [389]

**Expertenkonsens**

**Gesamtabstimmung:** 83 %
### 5.45 Statement 2011

**Level of Evidence**

1+  


**Literatur:** [411-417]

**Gesamtabstimmung:** 98%

### 5.46 Empfehlung modifiziert 2011

**Empfehlungsgrad**

B

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollten mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis < 80 Gy in Standardfraktionierung (1,8 bis 2,0 Gy, siehe Hintergrundtext) [nach ICRU 50] bestrahlt werden.

**Level of Evidence**

1+

**Literatur:** [412; 414; 418; 419; 421; 607; 608]

**Gesamtabstimmung:** 91%

### 5.47 Empfehlung modifiziert 2011

**Empfehlungsgrad**

A

a. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablatative Therapie erhalten.


**Level of Evidence**

1+

**Literatur:**

Neoadjuvant: [425; 426; 594-596; 601]

Adjuvant: [427; 428; 430; 596-598; 603]

zusätzlich: [593; 599; 600; 602; 604-606]

**Gesamtabstimmung:** 97%
5.48 Statement 2011

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht geklärt.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [433; 434; 456; 457]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

5.49 Statement neu 2011

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Ein Vorteil der Protonentherapie im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie (perkutane und/oder interstitielle Strahlentherapie) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ist nicht belegt.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [416; 436-441]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 94 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Hintergrundinformationen

Nur wenige Studien zur perkutanen Strahlentherapie beim Prostatakarzinom beziehen sich auch (d. h. mindestens 25 %) auf Patienten der klinischen Kategorien cT3/4 [427; 434; 456; 458; 593; 599; 604; 609].

Zu Statement 5.43a


biochemisch progressionsfreies Fünf-Jahre-Überleben 20-85 %
biochemisch progressionsfreies Zehn-Jahre-Überleben 20-51 %
krankheitsspezifisches Zehn-Jahre-Überleben 57-91 %
Zehn-Jahre-Gesamtüberleben 34-77 %


Für die klinische Tumorkategorie T4 wird in keiner Leitlinie eine Empfehlung ausgesprochen, da die verfügbare Literatur keine belastbare Evidenz für eine Wirksamkeit der radikalen Prostatektomie oder der perkutanen Strahlentherapie enthält. Aufgrund des hohen Risikos chirurgischer Komplikationen, wird in der Regel der primäre Strahlentherapie in dieser Situation der Vorzug gegeben (Evidenz LoE 4 – Expertenmeinung).

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

Zu Statement 5.43b

Zu Statement 5.43c


Zu Empfehlung 5.44

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

Zu Statement 5.45

Durch den Einsatz der 3D-konformalen Strahlentherapie konnten strahlentherapiebedingte Akut- und Spättoxizitäten verringert werden [413; 442]. Obwohl keine Studienergebnisse vorliegen, die einen Vorteil der 3D-konformalen Strahlentherapie hinsichtlich der klinischen Kontrolle, des biochemisch rezidivfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens zeigen, ist die 3D-konforme Strahlentherapie als Standard anzusehen.

Zu Empfehlung 5.46


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

Neuere Beststrahlungstechniken bieten die Möglichkeit, höhere Strahlendosen mit gleicher oder geringerer Nebenwirkungsrate zu applizieren – dies zeigen die folgenden Daten zur Dosiseskalation (siehe auch Abschnitt c) Dosiseskalation insbesondere [458]):

Die größte derzeit verfügbare Kohortenstudie [612] zeigte bei 478 Patienten, die eine perkutane Strahlentherapie von 86,4 Gy in intensitätsmodulierter Technik (IMRT) erhal-
ten hatten, eine biochemische Fünf-Jahre-Progressionsfreiheit von 98 %, 85 % und 70 % für Patienten mit Tumoren des niedrigen, mittleren und des Hoch-Risikoprofils. Dabei lagen die Akut- und Spättoxizitäten Grad III für gastrointestinale Nebenwirkungen bei 0 % und 0,4 % und für urogenitale Nebenwirkungen bei 0,6 % und 2,4 %. Die Dosiseskalationsstudien mit 3D-perkutaner Strahlentherapie mit 78 Gy [414] ergaben hier Grad-III-Spättoxizitäten von 7 % (gastrointestinal) und 4 % (urogenital), in der niederländischen Studie [415; 418] lagen diese Werte bei 5 % und 7 %. Zuverlässige Daten aus randomisierte Studien zum Vergleich neuerer Bestrahlungstechniken (IMRT, IGRT) mit 3D-CRT sind derzeit nicht verfügbar [613].

Zu Empfehlung 5.47

Mehrere methodisch belastbare Studien (1+ oder 1++) mit überwiegendem lokal fortgeschrittenen Patientenkollektiv bestätigen die Wirksamkeit einer begleitenden hormonablativen Therapie [425-427; 427; 428; 430; 595; 597-599; 604; 614; 615] (siehe Überblick in den Evidenztabellen zur Leitlinie). In mehreren Metaanalysen wurden signifikante Vorteile bzgl. des krankheitsspezifischen Überlebens und der Gesamtsterblichkeit ermittelt [601; 603; 605; 606]. Auch im Vergleich zu einer alleinigen hormonablativen Therapie zeigt die Kombination aus perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie eine größere Wirksamkeit. In einem RCT zeigte sich nach zehn Jahren eine absolute Reduktion der Prostatakarzinomspezifischen Mortalität um 16 % [602]. Obwohl die Vergleichstherapie (alleinige Flutamidtherapie) in dieser Studie mittlerweile nicht mehr eingesetzt wird, kann angesichts der deutlichen Effekte davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis dieser Studie auch bei heutiger Standardtherapie gültig ist.


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

Zu Statement 5.48

Zur Begründung siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 5.24.

Zu Statement 5.49

Zur Begründung siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 5.25.
5.4.3. HDR-Brachytherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Statement</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1+ bis 3</td>
<td>Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 ist die HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption. Bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist die HDR-Brachytherapie nicht indiziert. Der Stellenwert einer zusätzlichen hormonablativen Therapie ist nicht geklärt.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Literatur: [504; 616; 617]

Gesamtabstimmung: 89 %

**Hintergrundinformationen**

**Zu Statement 5.50**


5.4.4. Lymphadenektomie

5.51 Statement

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

5.52 Empfehlung

| Empfehlungsgrad | B |
---|---|
| Empfehlung | Beim Prostatakarzinom der klinischen Kategorie T3 sollte vor radikaler Prostatektomie eine extendierte pelvine Lymphadenektomie empfohlen werden. |
| Level of Evidence | 2+ |
| Literatur: | [619; 620] |
| Gesamtabstimmung | 100 % |

Hintergrundinformationen

Zu Statement 5.51

Obgleich das Risiko für einen Lymphknotenbefall bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom höher ist als beim lokal begrenzten Tumor ([621; 622], siehe Evidenztabellen des Kapitel 4 „Diagnostik“), existieren keine Studien, die eine gesicherte Wirksamkeit der Lymphadenektomie in Bezug auf eine relevante klinische Verbesserung des Krankheitsverlaufs zeigen. Die Studienlage beschränkt sich fast ausschließlich auf Patienten der klinischen Kategorien T1/2. Der kurative Effekt der Lymphadenektomie bei Lymphknotenmetastasierung wurde bisher nur in wenigen Studien mit jeweils kleiner Fallzahl untersucht [623-625]. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass zumindest bei minimaler Lymphknotenmetastasierung (max. ein positiver Lymphknoten) eine kurative Chance besteht. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht ausreichend, um eine allgemeine Therapieempfehlung zu geben. Daher ist keine allgemein gültige Indikationsstellung für dieses Verfahren auf dem Boden der existierenden Evidenz möglich.

Zu Empfehlung 5.52


5.4.5. Andere interventionelle Verfahren

5.4.5.1. Stellenwert der HIFU

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.53</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>HIFU (Hochintensiver Fokussierter Ultraschall) soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Literatur: [529; 530]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td>92 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.53

Hochintensiver Fokussierter Ultraschall (HIFU) stellt eine vergleichweise neue Therapiemodalität des Prostatakarzinoms dar. In der Recherche 2011 konnten zwei systematische Reviews zu HIFU bei Prostatakarzinom und eine zusätzliche Studie identifiziert werden [531-533; 555].

Insgesamt wurden fünf Fallserien identifiziert, in die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen wurden [533; 549; 627-629]. In zwei Studien wird der Anteil bzw. die Anzahl der Patienten mit Tumorstadium cT3 nicht genannt. In drei Fallserien sind insgesamt 80 cT3-Patienten eingeschlossen, wobei der Anteil dieser Patienten an den jeweiligen Studienpopulationen bei 6 %, 13,4 % bzw. 18 % liegt. Nur in einer Fallserie werden spezifische Ergebnisse für T3-Patienten dargestellt. In der Studie von Uchida et al. 2009 beträgt die Rate von cT3-Patienten (n = 32) mit biochemisch definiertem rezidivfreien Überleben (PSA-Nadir +2 ng/ml) nach fünf Jahren 33 %. Ahmed et al. 2009 finden im Rahmen einer univariaten Analyse keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines PSA-Nadir von < 0,2 ng/ml und dem Tumorstadium.

5.4.5.2. Stellenwert der Kryotherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Kryotherapie soll nicht zur Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden.</td>
<td>2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Literatur: [630-632]</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Gesamtabstimmung: 94 %

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage


Zu Empfehlung 5.54

Im Gegensatz zu HIFU liegt für die Kryotherapie eine Reihe von Studien vor, die auch Patienten mit cT3-Karzinomen einschließen. In fast allen Studien sind Patienten mit cT3-Karzinomen jedoch gemeinsam mit Patienten ausgewertet, die ein lokal begrenztes Stadium aufweisen. Die meisten Publikationen weisen eine kurze Nachbeobachtungszeit auf, so dass eine Wirksamkeit bzw. der Vergleich mit anderen Primärtherapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) nicht möglich ist [633-635]. Lediglich die retrospektive Fallserie von Cohen et al. [632] weist eine lange Nachbeobachtungszeit von median 12,6 Jahren auf. Der Anteil von cT3-Patienten liegt bei 21 %.

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

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


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

5.4.5.3. **Stellenwert der Hyperthermie**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Die Hyperthermie soll keine Anwendung in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms finden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Literatur: [537; 538; 636]</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hintergrundinformationen**

**Zusammenfassung der Evidenzlage**


**Zu Empfehlung 5.55**

### 5.4.6. Adjuvante perkutane Strahlentherapie

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

### 5.57 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>b. Patienten mit pT3-Tumoren und negativem Schnittrand, jedoch anderen Risikofaktoren wie z. B. Samenblaseninfiltration, sollte eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten werden, wobei der erwartete Effekt geringer ist als bei positivem Schnittrand.</td>
</tr>
<tr>
<td>0</td>
<td>c. Patienten mit pT2-Tumoren mit positivem Schnittrand kann eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>d. Bei jeder der drei Gruppen (a-c) soll bei der Aufklärung über die adjuvante Strahlentherapie die alternative Option der perkutanen Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich genannt werden (siehe Kapitel 6.2 zur Behandlung des PSA-Rezidivs).</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Literatur</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a+b: 1+</td>
<td>a. [591; 637-641]</td>
</tr>
<tr>
<td>c: 2-3</td>
<td>b. [590; 637; 639]</td>
</tr>
<tr>
<td>d: 0</td>
<td>c. [639; 642; 643]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>d. Expertenkonsens</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Gesamtabstimmung:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a. 100 %</td>
</tr>
<tr>
<td>b. 88 %</td>
</tr>
<tr>
<td>c. 93 %</td>
</tr>
<tr>
<td>d. 100 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

\[10\] Siehe Ausführungen im Hintergrundtext, insbesondere Inhalte der Aufklärung.
Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage

Die recherchierte Literatur zur adjuvanten perkutanen Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie erbrachte drei methodisch gute RCTs zur Fragestellung des Nutzens einer unmittelbaren Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom [590; 591; 637; 640].


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

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

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

Aufgrund der vorliegenden RCTs (und der für sie vorliegenden zusätzlichen Auswertungen) wurden Studien anderer Evidenzklassen nicht in die Gesamtbeurteilung einbezogen, mit Ausnahme einer Fallkontrollstudie zur perkutanen Strahlentherapie bei pT2 mit positivem Schnittrand [643].

Zu Statement 5.56


In den zugrunde liegenden Studien war nur bei der deutschen Studie für die weitere Therapie nach Randomisierung das postoperative Erreichen des PSA-Nullbereichs (hier: < 0,1 ng/ml) gefordert [640]. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wies jedoch auch in den beiden anderen vorliegenden RCTs zumindest einen PSA-Wert von < 0,2 ng/ml auf. In der EORTC-Studie [637] erreichten 87 % bzw. 91,8 % in der Intervention-bzw. der Kontrollgruppe postoperativ einen PSA-Wert < 0,2 ng/ml. In der SWOG-Studie [590] lag dieser Anteil bei 65 % bzw. 68 %; postoperative PSA-Werte waren in dieser Studie für 89 % der Patienten verfügbar (376 v. 425).


**Zu Empfehlung 5.57 a und 5.57 b**

a) Zum Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie

Den Empfehlungen liegen drei randomisierte kontrollierte Studien zugrunde. Der primäre Endpunkt von zwei der Studien (EORTC-Studie, Bolla et al. 2005 [637], mediane Nachbeobachtung fünf Jahre und Studie der deutschen Krebsgesellschaft, Wiegel et al. 2009 [640] mediane Nachbeobachtung 4,7 Jahre) war die Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit. Eine Studie hatte als primären Endpunkt das metastasenfreie Überleben [590]. In allen drei Studien konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit in der Interventionsgruppe mit postoperativer Strahlentherapie im Vergleich zu einer Wait-and-See-Strategie gezeigt werden. Die Metaanalyse ergibt eine Hazard-Ratio (HR) über alle drei Studien von 0,47 (95 % KI 0,40-0,56); p < 0,0001, d. h. eine relative Senkung des Risikos für biochemische Progression um 53 % [644].

Der primäre Endpunkt der SWOG-Studie – eine statistisch signifikante Reduktion des metastasenfreien Überlebens – war bei der Erstpublikation [590] mit einer medianen Nachbeobachtung von 10,6 Jahren nicht nachweisbar. Eine Reanalyse der SWOG-Studie mit einer medianen Nachbeobachtung von 12,6 Jahren [591] zeigte jedoch eine statistisch signifikante Verbesserung des metastasenfreien Überlebens (HR 0,71, 95 % KI 0,54-0,94; p=0,016) um 1,8 Jahre und auch eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um 1,9 Jahre (HR 0,72 95 % KI 0,55-0,96; p=0,023).

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

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

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

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

In die EORTC-Studie [637] wurden Patienten mit pN0M0 und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (Kapselüberschreitung des Tumors, Samenblaseninfiltration oder positive Schnittränder), also auch Patienten mit pT2-Karzinomen, wenn sie einen positiven Schnittrand hatten, eingeschlossen. In der SWOG-Studie [590] wurden Patienten mit...
pT3-Tumoren und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor eingeschlossen, und die deutsche Studie [640] nahm Patienten mit pT3-Tumoren sowohl mit negativem als auch positivem Schnittrand auf. Der Nutzen der adjuvanten perkutanen Bestrahlung wurde jeweils für die gesamte Gruppe von Patienten gezeigt.

Für die EORTC-Studie liegen zwei post-hoc-Stratifizierungen nach den genannten Risikofaktoren in Bezug auf das Therapieansprechen vor [639; 642]. Colette et al. [642] werteten die ursprünglich vorliegenden histologischen Befunde aus, während van der Kwast et al. [639] 57 % der Präparate bezüglich der positiven Schnittränder, des extrakapsulären Wachstums und der Samenblaseninfiltration erneut histopathologisch evaluierte. Dabei zeigte sich eine schlechte Korrelation der lokalen pathologischen Befunde mit den beim zentralen Review erhобenen Befunden [639].

Beide Studien zeigen jedoch bei Vorliegen eines positiven Schnittrands die stärkste Risikoreduktion im biochemisch-rezidivfreien Überleben. Die Hazard-Ratio wird bei van der Kwast et al. [639] mit 0,38 angegeben, d. h. es wird eine relative Risikoreduktion im Zeitfenster der Studie von 62 % erreicht.

Auch in der deutschen Studie war das Vorliegen eines positiven Schnittrands statistisch signifikant mit dem Ansprechen auf die Strahlentherapie assoziiert [640]. Die Bedeutung der adjuvanten Strahlentherapie bei Samenblaseninfiltration (pT3b) ist wegen divergierender Daten in den drei Studien noch nicht abschließend beurteilbar.

b) Unerwünschte Wirkungen der adjuvanten Strahlentherapie


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

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

In der SWOG-Studie wurden statistisch signifikant mehr kumulative Akut- und Spätfolgen in der Interventionsgruppe angegeben (23,8 % versus 11,9 % p=0,002). Spezifiziert wurden rektale Komplikationen (Proktitis oder rektale Blutung, die nicht in der Kontrollgruppe, aber in 3,3 % der Interventionsgruppe auftraten) sowie Urethrastrikturen (17,8 % in der Interventionsgruppe versus 9,5 % in der Kontrollgruppe). Bezüglich der vergleichsweise hohen Rate an Urethrastrikturen ist in Betracht zu ziehen, dass die SWOG-Studie Ende der 1980er Jahre begonnen wurde. Die Rate an Urethrastrikturen nach radikaler Prostatektomie lag damals deutlich höher als die von den Autoren derzeit beobachtete Rate von bis zu 3 %.
In der deutschen Studie – der einzigen Studie mit dreidimensionaler Bestrahlungsplanung – war der kumulative Anteil aller strahlentherapiebedingter Toxizitäten 21,9 % in der Interventionsgruppe und 3,7 % in der Kontrollgruppe (p < 0,0001). Die Spättoxizitäten wurden systematisch graduell erfasst. In der Interventionsgruppe traten 2 % (n=3) Fälle mit urogenitalen Spätfolgen Grad 2 auf und 1,4 % (n=2) mit gastrointestinalen Spätfolgen Grad 2. Insgesamt trat ein Fall von Grad-3-Spättoxizität der Blase in der Interventionsgruppe auf. Die Kontrollgruppe wies keine Spätfolgen nach EORTC auf. Die Rate an Urethrastrikturen war in den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (zwei in der Interventionsgruppe, einer in der Kontrollgruppe). Spättoxizität Grad 4 wurde nicht berichtet.

c) Risiko einer Übertherapie


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

Zu Empfehlung 5.57c


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


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

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

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

### 5.58 Statement 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Lokale Behandlungsoptionen für Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen sind die operative Therapie oder die Strahlentherapie. Als systemische Behandlung steht die sofortige oder die verzögerte hormonablative Therapie zur Verfügung.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1-3</td>
<td>Ein valider Vergleich der möglichen Primärtherapieverfahren als Monotherapie oder in Kombination ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht möglich.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Literatur: [647]

Gesamtabstimmung: 94 %

### 5.59 Empfehlung 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer hormonablative Therapie von mindestens zwei, besser drei Jahren Dauer durchgeführt werden.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Literatur: [432; 593].

Gesamtabstimmung: 98 %

### 5.60 Empfehlung 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen kann eine adjuvante hormonablative Therapie angeboten werden.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 91 %
5.61 Statement 2009

Level of Evidence 1-3

Der kurative Stellenwert der Lymphadenektomie oder der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom ist nicht geklärt (siehe auch Empfehlungen 5.44 und 5.45).

Literatur:
- a) Lymphadenektomie: [623-625]
- b) Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege: [433; 434; 456; 457; 609; 648-657]

Gesamtabstimmung: 91 %

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage

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

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

Ab 2000 wurden folgende RCTs zum Thema identifiziert:


Die vorliegenden Auswertungen aus RCTs zeigen demzufolge methodische Schwächen.

Zur Wertigkeit prognostischer Faktoren bei lymphknotenpositivem Karzinom wurde eine populationsbezogene Studie identifiziert [663]. Hier zeigte sich bei der multivariaten...
Analyse nur der Differenzierungsgrad (Gleason-Score/WHO-Grading) des Tumors als grenzwertig signifikant.

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

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


Für die Option einer additiven Chemotherapie liegen lediglich eine Phase-II-Studie und zwei Phase-III-RCTs mit kleinen Fallzahlen und marginalen Effekten vor, so dass diese Therapieoption als experimentell bezeichnet werden muss [664; 665].


Zu Empfehlung 5.5.8

Die Literaturübersicht (siehe Literaturzitate Swanson et al. 2006 [647]) 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 [429; 658-660; 662] 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 [664-668].


Zu Empfehlung 5.59


Für die Bewertung der Dauer der hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie können zwei prospektiv randomisierte Phase-Ill-Studien herangezogen werden, in denen auch Patienten mit histologisch bestätigter Lymphknotenmetastasierung behandelt wurden: RTOG 92-02 [432] und EORTC 22961 [593].

Für die RTOG-Studie 92-02 (n=1.554) wurden Patienten mit T2c-T4-Tumoren mit PSA-Werten < 150 ng/ml ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen außerhalb des Beckens randomisiert. Der Anteil der Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen war mit ca. 3 % gering, aufgrund der o. g. Einschlusskriterien war der mutmaßliche Anteil von Patienten mit nicht histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen aber relativ hoch. Beide Gruppen erhielten vier Monate hormonablative Therapie (Goserelin + Flutamid, zwei Monate neoadjuvant, zwei Monate begleitend) plus Strahlentherapie (45 Gy pelvine Lymphabflusswege, 65-70 Gy Prostata). Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich eine 24 Monate dauernde adjuvante Gabe von Goserelin. Nach zehn Jahren Nachbeobachtung zeigte sich ein statistisch signifikant besseres Ergebnis für krankheitsfreies und krankheitsspezifisches Überleben, biochemische Progression, Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen (alle p < 0,001, HR 0,51-0,65), nicht jedoch für das Gesamtüberleben (51,6 vs. 53,9 %) für die Interventionsgruppe.

Die EORTC-Studie 22961 (n=1.113) untersuchte bei Patienten mit T1c-T2b-Tumoren und histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen und T2c-T4-N0-N2-Tumoren mit ei-

Zu Empfehlung 5.60


Zu Empfehlung 5.61

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

Effekt der Lymphadenektomie


Effekt der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege

Zur Begründung siehe Hintergrundtext zu Empfehlung 5.24.
5.6. Neoadjuvante und adjuvante hormonablative Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.62</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad A</strong></td>
<td>Vor radikaler Prostatektomie soll keine neoadjuvante hormonablative Therapie bei klinisch lokal begrenztem Stadium durchgeführt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence 1++</strong></td>
<td>Literatur: [670-673]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.63</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad A</strong></td>
<td>Nach radikaler Prostatektomie soll bei pathohistologisch nachgewiesenem lokal begrenztem Stadium keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence 1++</strong></td>
<td>Literatur: [674-676]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 98 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.64</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad B a.</strong></td>
<td>Bei Patienten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom sollte vor radikaler Prostatektomie keine neoadjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad A b.</strong></td>
<td>Nach radikaler Prostatektomie soll bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen (PSA im Nullbereich) keine adjuvante hormonablative Therapie durchgeführt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence 1+</strong></td>
<td>Literatur: a) [670; 672] b) [674-676]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: a) 76 %  b) 100 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 5.65 Empfehlung

**Empfehlungsgrad A**

- **Empfehlung**


**Statement**

- **b.** Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils wurde eine Verbesserung des Überlebens sowohl bei einer sechsmonatigen (neo-) und/oder adjuvanten hormonablativen Therapie als auch bei einer zwei bis drei Jahre dauernden hormonablativen Therapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie gezeigt.

- **c.** Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie individuell getroffen werden (in Abhängigkeit z. B. von Komorbidität, Alter, Lebenserwartung und Tumorausdehnung).

**Level of Evidence**

- **a und b:** 1+
- **c:** 4

Literatur:

- Neoadjuvant: [425; 426]
- neoadjuvant und adjuvant: [427-432]

Gesamtabstimmung:

- a) 93 %
- b) 90 %
- c) 91 %

### 5.66 Empfehlung

**Empfehlungsgrad 0**

- **Empfehlung**

  Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und mittlerem Risikoprofil kann die neoadjuvante und/oder adjuvante hormonablative Therapie vor und/oder nach perkutaner Strahlentherapie angewandt werden.

**Level of Evidence**

- **1+**

Literatur für neoadjuvant: [426; 594; 595; 673]

Literatur für adjuvant: [427; 430; 597; 598; 673]

Zusätzlich: [431; 452]

Gesamtabstimmung: 98 %

---

**Hintergrundinformationen**

**Zu Empfehlung 5.62**

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

Unstrittig sind mögliche Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie, vor allem Hitzewallungen. Die postoperative Rate einer wiedererlangten Potenz korreliert mit der präoperativen Potenz und dem Alter des Patienten [677].


Mehrere Studien [671; 678] zeigen eine signifikante Verbesserung lokaler pathologischer Parameter wie eine Erhöhung der Rate organbegrenzter Tumoren oder Tumoren ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen. Dieser Effekt wird bei längerer hormonablativer Therapie verstärkt [679-681].

Zu Empfehlung 5.63

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

Eine adjuvante hormonablativen Therapie nach radikaler Prostatektomie erfolgt auf der Basis der pathomorphologischen Charakteristika des Tumors. Eine generelle adjuvante hormonablative Therapie nach radikaler Prostatektomie bietet keine Überlebenvorteile bei Patienten mit lokal begrenztem Tumor. Insbesondere bei einem Gleason-Score zwischen 8 und 10 besteht jedoch eine statistisch signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens [674; 675].

Zu Empfehlung 5.64a

In beiden Studien, welche die Frage randomisiert analysieren [670; 672], ist das Kollektiv nicht homogen und insbesondere in der Studie von Aus et al. die Zahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren relativ gering (Schulman n=245, Aus n=56). Die Rate der positiven Absetzungsänder sinkt, aber es zeigt sich weder ein signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben, noch im Gesamtüberleben. Die pathohistologische Bestimmung der Tumorausdehnung wird durch eine Vorbehandlung erheblich erschwert, was konsekutiv eine adjuvante Therapiestratifizierung beeinträchtigt.

Zu Empfehlung 5.64b


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

Zu Empfehlung 5.65

Siehe Hintergrundtext 5.23

Zu Empfehlung 5.66


In einem RCT (n=1979, überwiegend Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko) war die Gesamt mortalität nach einer perkutanen Strahlentherapie und zusätzlicher viermonatiger hormonablativer Therapie (neoadjuvant und begleitend) nach zehn Jahren um 5 % niedriger (62 % vs. 57 %) als bei alleiniger Strahlentherapie (66 Gy) [451]. Bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil betrug die prostatakarzinomspezifische Mortalität 3 % bzw. 1 %. Der mögliche Nutzen der Kombinationstherapie ist daher in dieser Gruppe eher fraglich. Bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil wurde die prostatakarzinomspezifische Mortalität um 7 % (3 % vs. 10 %) gesenkt, was für einen positiveren Nutzen-Schaden-Verhältnis bei diesen Patienten spricht.

Offene Fragen bestehen hinsichtlich der Art der hormonablativen Therapie (LH-RH-Analagon allein versus maximale Androgenblockade oder Testosteronrezeptorblockade allein).
## 5.7. Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting

### 5.67 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
</table>
| A               | Entscheiden sich Patient und Arzt gegen eine Therapie mit kurativer Intention, soll der Patient über Watchful Waiting mit symptomabhängiger palliativer Intervention und über eine sofortige hormonablative Therapie aufgeklärt werden. Bestandteil der Aufklärung sollen insbesondere folgende Punkte sein:  
  - der palliative Charakter beider Optionen;  
  - die mit einer hormonablativen Therapie verbundenen unerwünschten Wirkungen;  
  - die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige hormonablative Therapie, aber die uneinheitliche Datenlage bezüglich des Gesamtüberlebens. |

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Literatur: [100; 157; 304; 683-689]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1+, 4</td>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 5.68 Konsensbasierte Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Entscheidet sich der Patient gegen eine sofortige hormonablative Therapie, soll bei symptomaticer progradierter Erkrankung in Abhängigkeit von Beschwerden und/oder auf Wunsch behandelt werden (Watchful Waiting).</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 5.69 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die eine kurative Therapie ablehnen, kann nach ausführlicher Aufklärung eine hormonablative Therapie angeboten werden. Die Androgendeprivation ist palliativ.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Expertenkonsens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>4</td>
<td>Gesamtabstimmung: 97 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>
5.7 Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting

<table>
<thead>
<tr>
<th>5.70</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die eine hormonablati</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>ve Therapie erhalten sollen, können mit einer Therapie mit dem Effekt einer Kastration (z. B. bilaterale Orchiektomie, LHRH-Analogon, GnRH-Blocker) oder mit einem geeigneten Antiandrogen behandelt werden. Von den Antiandrogenen ist lediglich für Bicalutamid 150 mg täglich die Äqui-Effektivität mit der Orchiektomie nachgewiesen.</td>
<td>1++</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung</td>
<td>Literatur: [683; 684; 689]</td>
<td>94 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Abbildung 1: Algorithmus I – Diagnose und Staging

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 5.67

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

Eine sofortige HT ist mit Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [689]. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben sind nicht eindeutig:


- Die Studie des Medical Research Council (MRC) von 1997 [685] ist eine der ausschlaggebenden Publikationen zur Angabe eines Überlebensvorteils bei sofortiger vs. verzögerter HT – die Autoren weisen jedoch selbst darauf hin, dass die Daten unref sind; eine kontinuierliche PSA-Kontrolle bei Patienten mit verzögerter HT wurde nicht durchgeführt, so dass Patienten erst bei Auftreten von Symptomen und damit im Krankheitsverlauf deutlich später eine HT erhielten. Dieses Vorgehen entspricht nicht dem heutigen Standard, da die Höhe des PSA-Wertes wie auch die PSA-Verdopplungszeit die Einleitung einer HT bedingen sollte [690].

- Bei Iversen 2006 [683] ergab die Subgruppenanalyse des RCTs für die HAT- vs. WW-Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil für die T3/4-Tumoren, aber nicht für die T1/2-Tumoren; die Studie war einschränkenderweise zum überwiegenden Teil entblendet worden und wurde dann „open label“ weitergeführt, woraus sich ein Verzerrungsrisiko ergibt.


Die Datenlage kann damit nicht als eindeutig gelten. Zu dieser Ansicht kommen sowohl die EAU-Leitlinie von 2007 ([100], Seite 58, 67), als auch die von ihr zitierte ASCO-Leitlinie [691]. Die niederländische Leitlinie (EBRO) [157] empfiehlt im Hinblick auf die nicht unerheblichen unerwünschten Wirkungen (s. u.) ausdrücklich ein abwartendes Vorgehen, obwohl sie aufgrund der oben genannten Literatur zu einem der EAU und ASCO entgegenstehenden Schluss bezüglich der Überlebensverlängerung kommt: „RCTs comparing early versus delayed initiation of hormone therapy in patients with locally advanced prostate cancer showed no difference in disease-free survival and a small advantage in overall survival“.

Für eine WW-Strategie trotz nachgewiesener Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch die sofortige HT spricht das Argument, dass bei palliativer Therapiesituation und nicht ganz geklärtem Gesamtüberlebensvorteil den Patienten die unerwünschten Wirkungen einer HT erst dann zugemutet werden, wenn sie tatsächlich Symptome durch das PCa haben [687].
Zu Empfehlung 5.68

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


Die Daten dieser Auswertung legen folgende Handlungsempfehlung im Sinne einer Stratifizierung nahe: Patienten mit einem Basis-PSA-Wert von über 50 ng/ml und/oder einer PSA-Verdopplungszeit von unter zwölf Monaten profitieren von einer sofortigen hormonablativen Therapie. Patienten mit einem Basis-PSA-Wert unter 50 ng/ml haben ein signifikant geringeres Risiko am Prostatakarzinom zu versterben, so dass die hormonablative Therapie verzögert eingeleitet werden kann [690].

Zu Empfehlung 5.69

Der Nutzen einer Behandlung des lokal begrenzten PCa mit primärer hormonablativer Therapie ist durch keine Studie gesichert. Demzufolge sprechen sich alle vier methodisch guten Leitlinien [100; 105; 157; 158] gegen den Einsatz im lokal begrenzten Stadium aus. Gesichert ist, dass eine rein hormonelle Therapie beim PCa eine palliative Therapie darstellt. Diese Situation muss dem Patienten im Rahmen eines ausführlichen Beratungsgesprächs dargestellt werden. Darüber hinaus muss der Patient über die Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie aufgeklärt werden (s. o.).

Die Art, der Zeitpunkt des Beginns und die Dauer einer hormonablativen Therapie beim lokal begrenzten PCa lassen sich durch keine Studie belegen. In Analogie zur hormonablativen Therapie in adjuvanter Situation und beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom scheint eine Monotherapie gegenüber einer maximalen Androgenblockade ausreichend zu sein [692]. Bezüglich des Beginns einer hormonablativen Therapie gibt es Hinweise darauf, dass eine sofortige hormonablativ Therapie bei „vermehrter“ Tumorbelastung gegenüber einem verzögerten Beginn einen Überlebensvorteil bringt [674; 683; 693]. Dieser Vorteil lässt sich allerdings nicht in allen Studien belegen (siehe Kapitel 5.4 „Lo kale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms“) und für das lokal begrenzte PCa liegen diesbezüglich keine Daten vor. Die Dauer einer hormonablativen Therapie sollte in Anlehnung an die Daten der intermittierenden hormonablativen Therapie beim fortgeschrittenen PCa erfolgen, wobei diese noch präliminär sind (siehe Ka-
pitel 5.4 „Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakzinoms“). Letztendlich müssen sich die Empfehlungen zur hormonablativen Therapie beim lokal begrenzten PCa bei weiterhin fehlenden Studien an den Erkenntnisgewinnen der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen PCa orientieren.

**Zu Empfehlung 5.70**

6. Diagnostik und Therapie des rezidivierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

6.1. Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.1</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>A</td>
<td>2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Empfehlung</td>
<td>Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge eingesetzt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [157]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

6.2. Statement | 2009 |
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Statement</td>
<td>Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf &gt; 0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv.</td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [157; 695-697]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 83 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

6.3. Statement | 2009 |
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [100; 698]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 98 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 6.4 Statement 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Statement</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>4</td>
<td>Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPE ist nicht erforderlich.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [105; 699; 700]

Gesamtabstimmung: 96 %

### 6.5 Empfehlung 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs sollte bei Patienten nach Strahlentherapie mit der Option einer lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [105; 701; 702]

Gesamtabstimmung: 85 %

### 6.6 Empfehlung 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
</table>
| 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. |

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [623]

Gesamtabstimmung: 80 %
6.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

**Empfehlung 6.1**

Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv sollte bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml keine Knochenszintigraphie durchgeführt werden.

**Empfehlungsgrad**

B

**Level of Evidence**

4

**Gesamtabstimmung:** 87 %

---

**Hintergrundinformationen**

**Zu Empfehlung 6.1**


**Zu Empfehlung 6.2**


**Zu Empfehlung 6.3**

Die frühere ASTRO-Definition eines PSA-Rezidivs nach Radiotherapie: drei konsekutive Anstiege wurde vielfach kritisiert: weder war sie von ausreichender Prädiktion hinsichtlich weiterer klinischer Progression oder für das Gesamtüberleben, noch war sie bei Patienten unter/nach hormonablativer Therapie von verlässlicher Aussagekraft. Überdies bestand die Möglichkeit einer Verfälschung von nach Kaplan-Meier berechneten krankheitsfreien Überlebensraten durch die Rückdatierung des Zeitpunktes einer PSA-Progression [698]. Unter den alternativ untersuchten Modellen, die retrospektiv in größeren Kollektiven evaluiert wurden, zeigte sich die nunmehrige ASTRO-Definition: Nadir plus 2 ng/ml („Phoenix-Definition“) als sensitiver und spezifischer in der Erfassung eines PSA-Rezidives nach primärer Radiotherapie [703]. 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...
6.1 Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs

auch als valide im Falle einer zusätzlichen (neo-)adjuvanten kurzfristigen hormonablative Therapie und/oder kürzerer Nachbeobachtungszeiten [704; 705]. 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 [706].

Zu Empfehlung 6.4

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Biopsie der vesico-urethralen Anastomose eine ungenaue Methode zum Nachweis eines Lokalrezidivs darstellt [699; 700]. Da dies insbesondere für den niedrigen PSA-Bereich (< 1 ng/ml) gilt, in dem z. B. die Indikation zur Salvagebestrahlung gestellt werden kann, ist die diagnostische Ungenauigkeit einer Biopsie als so hoch einzuschätzen, dass sie nicht als Grundlage für die Therapie vorausgesetzt wird. Die Einschätzung eines PSA-Rezidivs als lokal oder systemisch erfolgt derzeit aufgrund der in Empfehlung 6.10 genannten Faktoren (siehe auch Kapitel 6.2 „Therapie des PSA-Rezidivs").

zu Empfehlung 6.5

Vor lokaler Therapie sollte die Diagnose eines Lokalrezidivs mittels transrektaler oder transperinealer Stanzbiopsie gesichert werden. Das histologische Präparat sollte von einem Pathologen befundet werden, der mit den pathomorphologischen Veränderungen nach Strahlentherapie vertraut ist, um falsch positive Befunde zu vermeiden [702]. Die Biopsie sollte nach Ausschluss des PSA-Bounce-Phänomens (= reversibler PSA-Anstieg nach Strahlentherapie) [707; 708] d. h. nur bei Vorliegen eines gesicherten PSA-Rezidivs (siehe Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs“) erfolgen.

Zu Empfehlung 6.6


Zu Empfehlung 6.7


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 [710].
6.2 Therapie des PSA-Rezidivs

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

### 6.8 Statement

**Level of Evidence**

<table>
<thead>
<tr>
<th>4</th>
<th>Bei Patienten mit PSA-Rezidiv und günstigen prognostischen Kriterien (siehe Hintergrundinformationen) ist das abwartende Verhalten eine Option.</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Expertenkonsens**

Gesamtabstimmung: 91 %

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

**6.9 Empfehlung**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) (mind. 66 Gy) sollte als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/Nx angeboten werden.</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Level of Evidence**

<table>
<thead>
<tr>
<th>2-3</th>
<th>Literatur: [711-713]</th>
</tr>
</thead>
</table>

Gesamtabstimmung: 89 %

### 6.10 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>a. Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT &lt; 0,5 ng/ml).</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Empfehlungsgrad**

<table>
<thead>
<tr>
<th>B</th>
<th>b. Bei initialem Stadium pN0 und frühzeitigem Bestrahlungsbeginn sollten die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt werden.</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Level of Evidence**

<table>
<thead>
<tr>
<th>2-3</th>
<th>Literatur: [645; 711; 712; 714]</th>
</tr>
</thead>
</table>

Gesamtabstimmung: 79 %
### 6.2.1. Therapie des PSA-Rezidivs

#### 6.11 Empfehlung

**Empfehlungsgrad 0**


**Level of Evidence 3**

Literatur: [714-720]

Gesamtabstimmung: 80 %

---

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

**6.12 Statement 2009**

**Level of Evidence 2-3**

Die Salvageprostatektomie ist eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie, wenn die PSA-Progression mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch eine Metastasierung bedingt ist. Die funktionellen Ergebnisse in Bezug auf Potenz und Kontinenz sind deutlich schlechter als bei primärer Operation.

Literatur: [702; 721]

Gesamtabstimmung: 100 %

---

#### 6.13 Empfehlung 2009

**Empfehlungsgrad B**

Vor einer Salvageprostatektomie sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden.

**Level of Evidence 3**

Literatur: [702]

Gesamtabstimmung: 85 %

---

#### 6.14 Statement 2009

**Level of Evidence 4**

Die Salvageprostatektomie ist nur von erfahrenen Operateuren durchzuführen.

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 87 %
### 6.15 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Die HIFU-Therapie kann zur Therapie des histologisch gesicherten isolierten Lokalrezidivs nach perkutaner Strahlentherapie eingesetzt werden. Der Patient soll über den experimentellen Charakter dieses Verfahrens als Salvage-Therapie und über die Therapiealternativen informiert werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Literatur: [531; 722-724]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hintergrundinformationen**

**Zusammenfassung der Evidenzlage**

Die recherchierte Literatur zur Behandlung des PSA-Rezidivs stellt sich wie folgt dar: Es liegen zur Behandlung des PSA-Rezidivs nach Prostatektomie und der PSA-Progression nach perkutaner Strahlentherapie jeweils systematische Reviews vor [645; 702; 712].


**Zu Statement 6.8**

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

In einer großen retrospektiven Serie von Pound [623] wurden ca. 2.000 Patienten nach radikaler Prostatektomie im Median 5,3 Jahre (0,5-15 J) lang nachbeobachtet. 15 % (315) der Patienten entwickelten ein PSA-Rezidiv. Bei 34 % (103) der Patienten mit PSA-Rezidiv traten während der Studienperiode Fernmetastasen auf. Im Median lagen acht Jahre zwischen der Feststellung des PSA-Rezidivs und der Diagnose von Fernmetastasen. Traten Fernmetastasen auf, führten diese im Median nach fünf Jahren zum Tod. Anhand der erhobenen Daten wurde die voraussichtliche Rate an Patienten mit metastasenfreiem Verlauf nach 15 Jahren mit 82 % (95 % KI 76-88 %) berechnet.

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


Die Entscheidung zu einer Therapie soll demzufolge bestimmt werden durch:

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

Die von Pound publizierte Serie [623] zeigte an einem Kollektiv von Patienten mit PSA-Rezidiv, die nicht behandelt wurden, für folgende Patienten signifikant weniger Fernmetastasen:

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

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

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

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

Zu bedenken ist hierbei insbesondere, dass die Therapie in der größten verfügbaren Serie von Stephenson et al. 2007 [714] bei einem PSA-Wert < 0,5 ng/ml für die Salvagestrahlentherapie die besten Ergebnisse zeigte. Eine möglichst frühzeitige Therapie wird auch für die Salvageprostatektomie gefordert.

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

**Zu Empfehlung 6.9**

Die Empfehlung zur perkutanen Salvagestrahlentherapie (SRT) beruht auf einer kontrollierten, aber nicht randomisierten Studie und auf Fallserien. Dass eine Salvagetherapie das Gesamtüberleben verbessert, wurde bisher nicht in prospektiv randomisierten Studien belegt. Trock et al. [725] zeigten in einer retrospektiven vergleichenden Analyse eine Verlängerung des karzinomspezifischen Überlebens im Vergleich zu einer „Wait-
and-See-Strategie" (zur methodischen Wertigkeit siehe Zusammenfassung der Evidenzlage). Die Salvagestrahlentherapie ist als invasive Maßnahme mit Nebenwirkungen verbunden, auch wenn die Rate schwerer Spätfolgen relativ gering ist. Da der Nutzen nicht abschließend beurteilt werden kann, wurde diese Empfehlung abgeschwächt formuliert. Die SRT ist jedoch die einzige kurativ intendierte Therapieoption beim PSA- Progress nach radikaler Prostatektomie. Die Entscheidung zur lokalen Therapie soll in sorgfältiger Abwägung des Nutzens gegenüber den unerwünschten Wirkungen getroffen werden.

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

Die Rate an späten Nebenwirkungen > Grad 2 bei der Salvagestrahlentherapie ist bei Verwendung moderner Bestrahlungstechniken gering. Eine Studie von 2009 [726] zeigte folgende akute und späte Toxizitäten an 173 Patienten, die eine perkutane Salvagestrahlentherapie mit 70 Gy unter Verwendung einer 3D-Bestrahlungsplanung erhalten hatten:

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

Es traten keine Grad-4-Nebenwirkungen auf.

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

Zu Empfehlung 6.10

a. Die Literatur [711-713] zeigt eine positive Assoziation folgender Faktoren mit einem Therapieansprechen der PSA-Progression bei Salvagestrahlentherapie:

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

Die genannten Faktoren geben einen Hinweis darauf, dass es sich bei dem Anstieg des PSA-Werts um ein lokal begrenztes Rezidiv handelt. Über diese Angaben hinausgehend wird empfohlen, die Therapie bereits bei einem PSA-Wert < 0,5 ng/ml zu beginnen [714; 715]. Eine diagnose sichernde Biopsie wird nicht vorausgesetzt (siehe Kapitel 6.1 „Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs“).

b. Bei initial nodalnegativem Prostatakarzinom ist eine Beststrahlung der Lymphabflusswege nicht indiziert, wenn die histologische Sicherung des Lymphknotenstatus als ausreichend sicher eingeschätzt wird, v. a. im Hinblick auf die Zahl der untersuchten Lymphknoten.
**Zu Empfehlung 6.11**


**Zu Statement 6.12**


Folgende Faktoren sind in der Literatur positiv mit einem Therapieansprechen auf lokale Interventionen assoziiert d. h. sprechen für das Vorliegen eines Lokalrezidivs [702; 721]:

- initial „Low-Risk“-Tumor: klinische T1c- oder T2a-Kategorie, Gleason-Score < 6, PSA-Wert < 10 ng/ml;
- Intervall bis zum PSA-Rezidiv > 3 J;
- PSA-Verdopplungszeit nach Primärtherapie > 12 Mo;
- PSA-Anstieg < 2,0 ng/ml/J;
- Anzahl pos. Biopsien < 50 %;
- Art der vorangegangenen Strahlentherapie (vorangegangene Seeds-Implantation) [715].

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 [702; 727].

Für die Salvageprostatektomie werden Inkontinenzraten von im Mittel 41 % angegeben (17-67 %), rektale Verletzungen zwischen 0 und 10 % (im Mittel 4,7 %) und Blasenhalsstrukturen 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 [702]. Aktuelle Serien zeigen eine
6.2 Therapie des PSA-Rezidivs

durchschnittliche OP-Zeit von ca. zwei Stunden und einen Blutverlust von etwa 360-500 ml im Mittel [721; 727].

Neben der Salvageprostatektomie gibt es seit den späten 1990er Jahren Fallserien zum Einsatz der Kryotherapie (neun Studien mit insgesamt 540 Patienten). Der Einsatz der Kryotherapie wird in dieser Leitlinie grundsätzlich nicht empfohlen (siehe Kapitel 5.3.5 und 5.4.5).


Zu Empfehlung 6.13


Eine bildgebende Technik (Cholin-PET/CT) kann aufgrund der fehlenden Datenlage noch nicht als Alternative zur Biopsie empfohlen werden.

Ist die Biopsie negativ, deuten jedoch der PSA-Verlauf und die klinischen Charakteristika auf ein lokales Rezidiv hin, ist das therapeutische Vorgehen (Abwarten versus radikale Prostatektomie) mit dem Patienten individuell zu besprechen.

Zu Empfehlung 6.14


Zu Empfehlung 6.15

Für die Salvage-HIFU-Therapie wurden zwei systematische Reviews identifiziert, die insgesamt fünf Fallserien einschlossen [531; 532]. Weiterhin konnten zwei Fallserien identifiziert werden, die aufgrund der geringen Fallzahl (< 50) nicht in den Reviews ausgewertet wurden [723; 724]. Die Fallserien sind überwiegend retrospektiv angelegt und haben relativ kurze Nachbeobachtungszeiträume (median max. 39 Monate). Die Fallzahl der größten Fallserie beträgt 167. Die anderen Studien werten 31-72 Personen
aus. In den Studien mit dem längsten Follow-up beträgt das krankheitsfreie Überleben 44 % nach fünf Jahren (Poissonnier) und nach drei Jahren bei low risk 53 %, bei medium risk 42 %, und bei high risk 25 % [722]. Das Gesamtüberleben betrug in einer Studie nach fünf Jahren 90 % (Poissonnier) und in einer Studie nach Median 18 Monaten 84 % [722].

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.16</th>
<th>Statement</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Die hormonablative Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [105]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 87 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hintergrundinformationen**

**Zu Statement 6.16**


Eine antiandrogene Therapie sollte demzufolge nur eingesetzt werden bei:

- einer PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate;
- symptomatischer lokaler Progression;
- nachgewiesener Fernmetastasierung.
### 6.3. Hormonablative Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.17</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>A</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>1++</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit symptomatischem metastasierten Prostatakarzinom soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [683-685; 688; 689]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.18</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>1++</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit asymptomatischem metastasiertem Prostatakarzinom kann eine Androgendeprivation angeboten werden.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [683-685; 688; 689]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 98 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.19</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>A</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bestandteil der Aufklärung über eine Androgendeprivation sollen insbesondere folgende Punkte sein:</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• der palliative Charakter der Therapie;</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Einfluss auf die Lebensqualität;</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• die mit einer Androgendeprivation verbundenen unerwünschten Wirkungen;</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens;</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• dass eine Verlängerung des Gesamtüberlebens fraglich ist.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [683-685; 688; 689]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 6.20 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Wenn die Indikation zur Androgendeprivation besteht, soll diese medikamentös oder operativ erfolgen.</td>
<td>2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1++</td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [37; 683; 684; 689]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 94 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 6.21 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a. Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom kann alternativ zur Androgendeprivation eine Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen angeboten werden.</td>
<td>2009</td>
</tr>
<tr>
<td>c. Patienten sollen über die unerwünschten Wirkungen einer Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen und die im Vergleich zur Androgendeprivation geringere Beeinträchtigung des sexuellen Interesses und der körperlichen Leistungsfähigkeit aufgeklärt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [100; 732]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>a. 94 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>b. 94 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>c. 98 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 6.22 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Die kombinierte, maximale Androgenblockade kann als Primärtherapie zum Einsatz kommen.</td>
<td>2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1+</td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur: [100; 105; 157; 692]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 78 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Empfehlungsgrad | Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten kann die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden.
---|---
Level of Evidence | Literatur: [105; 389; 733-735]
---|---
Gesamtabstimmung: 98 %

### Hintergrundinformationen


### Zu Empfehlung 6.17


### Zu Empfehlung 6.18

Bei asymptomatischen Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ist eine andere Risikonutzenbewertung für die Indikationsstellung zu einer sofortigen AD gegeben. Da eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht gesichert ist und die Nebenwirkungen
einer solchen Intervention nicht unerheblich sind (siehe Empfehlung 6.3), wurde für diese Patientengruppe die abgeschwächte „kann“-Formulierung gewählt.


Zu Empfehlung 6.19


Zu Empfehlung 6.20


Zu Empfehlung 6.21

In der ASCO-Leitlinie werden die Antiandrogene ebenfalls mit einer schwachen Empfehlung bedacht. Hier werden medikamentöse oder operative Androgentherapie zur initialen Behandlung empfohlen; die Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen kann als Alternative mit dem Patienten diskutiert werden [37].

Eine kombinierte Analyse von zwei randomisierten Studien zum Vergleich von Bicalutamid 150 mg mit einer Androgendeprivation bei Patienten mit Metastasen zeigte ein kürzeres progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben (Unterschied im medianen Überleben sechs Wochen, Hazard Ratio für Zeit bis zum Tod 1,3) für das nichtsteroidale Antiandrogen [736]. Eine „post-hoc“-Analyse sowie Untersuchungen zur Dosiswirkungsbeziehung von Bicalutamid legen nahe, dass ein Unterschied im Gesamtüberleben vor allem bei Patienten mit ausgedehnter Metastasierung (gemessen an einem PSA-Wert von > 400 ng/ml) zu erwarten ist [732; 737] (Empfehlung 6.5 b).

Im Hinblick auf die palliative Situation und die damit herausragende Bedeutung der Lebensqualität kann laut Meinung der Autoren eine Bicalutamidtherapie nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile der Therapie (möglicherweise geringere Überlebenszeit vs. bessere Lebensqualität) alternativ zur Androgendeprivation angeboten werden.
Zu Empfehlung 6.22


Die ASCO-Leitlinie [37] empfiehlt dagegen eine Berücksichtigung der kombinierten AD (‘should be considered’) und begründet dies durch einen methodisch von den Autoren dieser Leitlinie als kritisch zu betrachtenden indirekten Analogieschluss aus mehreren Studien [738]. Weiter verweisen die ASCO-Autoren zur Begründung auf eine methodisch schwache Studie von Akaza 2004 (Update in [739]). Die zusätzliche Toxizität von Bicalutamid in der Kombinationstherapie wird von den ASCO-Autoren als minimal bzw. vernachlässigbar klein eingeschätzt. Daraus resultiert die von den übrigen o. g. Leitlinien abweichende Formulierung.

Zu Empfehlung 6.23


### 6.4. Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
</table>
| A               | 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. |  |
| Level of Evidence | Expertenkonsens |  |
| Level of Evidence | 4 | Gesamtabstimmung: 91 % |

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Expertenkonsens</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
<td>Gesamtabstimmung: 76 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2011</th>
</tr>
</thead>
</table>
| A               | Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden:  
  - Symptomatik  
  - Nebenwirkungen der Therapieoptionen  
  - Patientenpräferenz  
  - Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität  
  - Progressionsdynamik  
  - Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast. |  |
| Level of Evidence | Expertenkonsens |  |
| Level of Evidence | 4 | Gesamtabstimmung: 84 % |
6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.27</th>
<th>Statement</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens</td>
<td>Gesamtabstimmung: 98 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.28</th>
<th>Statement</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Patienten mit erhöhtem ECOG-Performance-Status (ECOG ≥ 2) oder erniedrigtem Karnofsky-Index (&lt; 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf.</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens</td>
<td>Gesamtabstimmung: 91 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.29</th>
<th>Statement</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Expertenkonsens</td>
<td>Gesamtabstimmung: 95 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.30</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
<th>2011</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hintergrundinformationen**

**Zu Empfehlung 6.24, 6.25 und 6.26**

Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Dieser Tatsache ist bei der Indikationsstellung zur Therapie Rechnung zu tragen. Die Patienten sind entsprechend aufzuklären.

Die therapeutischen Optionen betreffen verschiedene Fachdisziplinen. Zu einer interdisziplinären Tumorkonferenz beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom gehören
Urologie, internistische Onkologie, Strahlentherapie und Radiologie, in Abhängigkeit von Symptomatik und zu diskutierender Therapieoption auch Nuklearmedizin, Orthopädie, Neurochirurgie oder andere Fachdisziplinen.


Die lokalen Behandlungsoptionen symptomatischer oder symptomträchtiger Läsionen sind Aufgabe chirurgischer und/oder radiotherapeutischer Interventionen. Neben ihrem Einsatz in der Behandlung von Knochenmetastasen (siehe 6.51) kommt eine palliative Radiotherapie bei symptomatischen lokoregionären pelvinen Tumorläsionen (Primärtumor bzw. Lymphome) zum Einsatz, insbesondere bei schmerzenden, obstruierenden und/oder blutenden Tumoren (auch als Re-Bestrahlung), distanten (retroperitonealen, mediastinalen und collären) Lymphomen sowie in seltenen Fällen pulmonalen Metastasen (bei bestehender oder drohender Dyspnoe) oder als Bestrahlung zerebraler Absiedelungen [742; 743].


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

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

Zu Empfehlung 6.27

Zu Statement 6.28


Ein aktueller systematischer Review von Studien zum Geriatrischen Assessment bei Patienten mit einer Krebserkrankung kam zu folgenden Aussagen [744]: 73 Studien wurden identifiziert, nur wenige analysierten Outcome-Variablen. 6 von 9 Studien beschrieben eine positive Assoziation mit Toxizität, 8 von 16 Studien eine Assoziation mit Mortalität und 2 von 4 Studien Änderung der Therapieentscheidung in 40-50 %.

Zu Statement 6.29


In der CRASH (Chemotherapy Risk Assessment for High Aged Patients) Studie analysierten Extermann et al. Variablen, die mit dem Auftreten von Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizitäten und Grad 4 hämatologischen Toxizitäten nach CTCAE Kriterien assoziiert waren. Es wurden 518 Patienten im Alter von 70 Jahren und älter eingeschlossen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Mit folgenden Variablen ließen sich 4 Risikogruppen (niedrig = 7 %; mittel-niedrig = 23 %; mittel-hoch = 54 % und hoch = 100 %) für das Auftreten von Grad 4 hämatologischen Toxizitäten bilden: Lymphozyten, ASAT, Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), LDH, diastolischer Blutdruck und MAX-2 Wert der Chemotherapie. Für das Auftreten von Grad 3-4 nicht-hämatologischen Toxizitäten ließen sich 4 Risikogruppen (niedrig = 33 %; mittel-niedrig = 46 %; mittel-hoch = 67 % und hoch = 93 %) mit den Variablen: Hb, Albumin, Kreatinin-Clearance, ECOG-PS, Mini-Mental-Status-Examination (MMSE), Mini-Nutritional-Assessment (MNA) und MAX-2 Wert der Chemotherapie bilden. Docetaxel 75 mg/m² KOF 3-wöchentlich ist mit einem Punktwert von 2 im CRASH-Score, Docetaxel 35 mg/m² KOF wöchentlich mit einem Wert von 0 im CRASH-Score zu veranschlagen [752].

In einer prospektiven Kohortenstudie, die 500 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter einschloss, median 73 Jahre (Spanne 65–91 Jahre) untersuchten Hurria et al. Prädiktoren einer Chemotherapie assoziierten Toxizität Grad 3-5. Unter anderem Variab-
len des Geriatrischen Assessments (Mobilitätseinschränkung, Stürze, Hilfsbedürftigkeit in den Instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), Einschränkung der sozialen Aktivitäten) waren Prädiktoren für ein niedriges, intermediäres oder hohes Risiko für das Auftreten von Grad 3-5 Toxizitäten [753].


Zu Empfehlung 6.30


6.4.1. Erstlinientherapie asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.31</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>Patienten mit kastrationsresistenten, asymptomatischer oder gering symptomatischer, progredienter Erkrankung ohne bildgeben den Nachweis von Metastasen soll ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation angeboten werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [755-759].</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Gesamtabstimmung: 95 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.32</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>Expertenkonsens</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Gesamtabstimmung: 98 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 6.33 Empfehlung neu 2014

**Empfehlungsgrad A**

Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden:

- Abirateron
- Docetaxel
- Sipuleucel-T

Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.34-6.36

**Level of Evidence 1+**

Literatur: [756-759].

Gesamtabstimmung: 86 %

### 6.34 Empfehlung neu 2014

**Empfehlungsgrad B**


**Level of Evidence 1+**

Literatur: [758]

Gesamtabstimmung: 84 %

### 6.35 Empfehlung neu 2014

**Empfehlungsgrad 0**

Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Docetaxel mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist.

**Level of Evidence 1+**

Literatur: [756; 757]

Gesamtabstimmung: 93 %
Empfehlung

**6.36 Empfehlung neu 2014**


**Level of Evidence**

| 1+ | Literatur: [759] |

**Gesamtabstimmung:** 79 %

### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlungen 6.31


Dies bestätigte sich in der Update-Recherche 2011. Die einzige identifizierte randomi-


**Zu Empfehlung 6.32 und 6.33**


Zu Empfehlung 6.34

Der Cyproteronacetat-17-Hemmer Abirateron bewirkt eine extragonadale Hormonsuppression. Die COU-AA-302 Studie (n = 1088, 2:1 Randomisierung) zeigte einen Überlebensvorteil für Abirateron in Kombination mit Prednison im Vergleich zu Placebo mit Prednison (Median overall survival: nicht erreicht vs. 27,2 Monate, HR: 0,75, 95 % KI: 0,61-0,93, p = 0,01) [758]. Das vordefinierte Signifikanzniveau wurde in dieser Studie nicht erreicht. Da bei Progredienz der Erkrankung ein Crossover vom Placebo- zum Abirateron-Arm erlaubt war, ist die Aussagefähigkeit des Endpunktes Überlebenszeit eingeschränkt. Darüber hinaus war die weiterführende Therapie bei Progredienz nach Abirateron nicht definiert. Die bisher erreichte Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von etwa acht Monaten ist klinisch relevant. Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission, Symptomatik und Lebensqualität). Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1). In der Studie hatten 33 % (n = 178) der Patienten mit Abirateron plus Prednison und 26 % (n = 142) der Patienten mit Placebo plus Prednison mindestens eine schwerwiegende Nebenwirkung. Patienten mit viszeralen Metastasen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Sehr häufige Nebenwirkungen (> 10 %) unter Abirateron sind Harnwegsinfektionen, Hypokaliämie, Hypertonie und periphere Ödeme [775]. Herzerkrankungen, Hepatotoxizität und Frakturen sind weitere wichtige Nebenwirkungen [775]. Abirateron ist in Kombination mit Prednison/Prednisolon zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist [775].

Zu Empfehlung 6.35

Die TAX-327 Studie (n =1.006, Karnofsky-performance status ≥ 60 %) zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten (Spanne null bis sieben Monate) bei dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron; Randomisierung 1:1:1) für die Gesamtgruppe [756; 757]. 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: Alopecie (65 %), Fatigue (53 %), Übelkeit/Erbrechen (42 %), Neutropenie (32 %), Diarrhoe (32 %), sensorische Neuropathie (30 %), Onychodystrophie (30 %). Der Anteil Therapieassoziierter Todesfälle lag bei 0,3 %. Signifikant mehr Patienten, die Docetaxel erhalten haben, berichteten von einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Mitoxantron, die medianen Veränderungen waren aber gering [756]. 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 [756]. Eine weitere Studie zeigte einen Überlebensvorteil einer zweiwöchigen im Vergleich zu einer dreiwöchigen Gabe von Docetaxel und eine niedrigere Rate schwerwiegender Nebenwirkungen, insbesondere von Neutropenen [776]. Da die Studie im Vergleich zu anderen Studien mit Docetaxel eine relativ kurze Überlebenszeit für die dreiwöchentliche Gabe von Docetaxel gezeigt hat und zudem methodische Schwächen hat (z. B. Per Protocol Analyse), werden zweiwöchige und drei-wöchige Gabe gleichermaßen empfohlen. Armstrong et al. haben ein Modell entwickelt, in das unter anderem Allgemeinzustand, Symptomatik, Ansprechen auf die Chemotherapie einfließen um die Überlebenszeit bzw. Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Überlebenszeit zu berechnen [777]. Docetaxel ist in Kombination mit Prednisolon/Prednison zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen [778].
Zu Empfehlung 6.36

In der IMPACT Studie wurden 341 Patienten mit Sipuleucel-T und 171 Patienten mit Placebo behandelt (n = 512, Alter 69 Jahre, 81 % ECOG 1, 19 % ECOG 0). Ausschlussgründe waren pathologischen Frakturen, viszerale Metastasierung, Strahlentherapie, Glukokortikoidgabe, Operation oder systemische Therapie außer Kastration in den letzten 28 Tagen. Zu Studienbeginn waren 54 % der eingeschlossenen Patienten asymptomatisch, 46 % mild symptomatisch. Die Immuntherapie mit Sipuleucel-T zusätzlich zur kombinierten Androgendeprivation hatte keinen Einfluss auf die Symptomfreiheit und auf das progressionsfreie Überleben, führte aber zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der immuntherapierten Patienten von 4,1 Monaten [759; 779]. Eine retrospektive Subgruppenanalyse ergibt Hinweise auf eine klinische Selektion von Patienten für die Therapie mit Sipuleucel-T:

Tabelle 14: Retrospektive Subgruppenanalyse (PSA)

<table>
<thead>
<tr>
<th>PSA</th>
<th>Hazard Ratio</th>
<th>Konfidenzintervall</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt; 22,1</td>
<td>0,521</td>
<td>0,309-0,879</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 22,1–50,1</td>
<td>0,685</td>
<td>0,431-1,088</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 50,1–134,1</td>
<td>0,819</td>
<td>0,532-1,262</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 134,1</td>
<td>0,853</td>
<td>0,554-1,315</td>
</tr>
</tbody>
</table>

6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>A</strong></td>
<td>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Chemotherapie mit Docetaxel</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Abirateron</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Radium-223 bei ossärer Metastasierung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Kombination von 1. bis 3. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung, siehe auch Empfehlung 6.53</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Level of Evidence</th>
<th>Literatur: [756-758; 781].</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>1+</strong></td>
<td>Gesamtabstimmung: 93 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>0</strong></td>
<td>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als Erstlinientherapie in zwei- oder drei-wöchigen Dosierungsschemata angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit Docetaxel mit stärkeren Nebenwirkungen belastet ist.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Literatur: [756; 757]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>1+</strong></td>
<td>Gesamtabstimmung: 98 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>0</strong></td>
<td>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Abirateron als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass in der Zulassungsstudie nur Patienten mit gering symptomatischer Erkrankung behandelt wurden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Literatur: [758]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>1+</strong></td>
<td>Gesamtabstimmung: 89 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>6.40</td>
<td>Empfehlung</td>
<td>neu 2014</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>------------</td>
<td>----------</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>0</td>
<td><strong>Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und ossärer Metastasierung kann Radium-223 als Erstlinientherapie angeboten werden.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>1+</td>
<td><strong>Literatur: [781]</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td><strong>Gesamtabstimmung: 90 %</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.41</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>A</td>
<td><strong>Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index &lt; 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
<td><strong>Expertenkonsens</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td><strong>Gesamtabstimmung: 95 %</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.42</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>0</td>
<td><strong>Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index &lt; 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Abirateron</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakazinom zurückzuführen ist</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Radium-223 bei ossärer Metastasierung</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Bisphosphonate/Denosumab bei ossärer Metastasierung allein oder in Kombination mit 1.-4., siehe auch Empfehlung 6.53</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
<td><strong>Expertenkonsens basierend auf [756-758; 781].</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td><strong>Gesamtabstimmung: 95 %</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.37


Zu Empfehlung 6.38

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

Zu Empfehlung 6.39


Zu Empfehlung 6.40

In einer kontrolliert randomisierten Studie (2:1 Randomisierung) von Parker et al. (ALSYMPCA) verlängerte das Radionuklid Radium-223 das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo signifikant [781]. Eingeschlossen wurden 921 Patienten mit progressivem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit mindestens zwei ossären Metastasen und ohne Hinweis auf viszerale Metastasierung im ECOG Status 0-2 (guter Allgemeinzustand), von denen in jeweils beiden Gruppen 43 % nicht mit Docetaxel vorbehandelt waren. Patienten, die nicht mit Docetaxel vorbehandelt waren, waren entweder nicht ausreichend gesund, wollten keine Docetaxel-Therapie oder Docetaxel war nicht verfügbar. Die Daten zeigten eine Verlängerung für den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens mit einem Median von 14,9 Monaten versus 11,3 Monaten zugunsten von Radium-223 (HR: 0,70; 95 % KI: 0,58-0,83; p < 0,001). In der Subgruppenanalyse von Patienten, die Radium-223 als Erstlinientherapie erhalten haben, konnte eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für Radium-223 gezeigt werden (HR: 0,74; 95 % KI: 0,56-0,99). Radium-223 verlängerte im Vergleich zu Placebo die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (15,6 Monate vs. 9,8 Monate, HR: 0,66; KI: 0,52-0,83, p < 0,001) und bis zu einem PSA-Anstieg (3,6 Monate vs. 3,4 Monate, HR: 0,64; KI: 0,54-0,77, p < 0,001). Thrombozytopenien und Neutropenie traten häufiger bei Patienten in der Radium-223-Gruppe als in der Placebo-Gruppe auf. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung waren Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Thrombozytopenie [782]. 25 % der Patienten in der Radium-223-Gruppe im Vergleich zu 16 % der Patienten in der Placebo-Gruppe berichteten über eine Verbesserung der Lebensqualität (FACT-P: Verbesserung um mindestens 10 Punkte) im Verlauf der Studie. Radium-223 ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen [782].
Zu Empfehlung 6.41 und 6.42


6.4.3. Zweitlinientherapie

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.43</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel soll eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Abirateron</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Enzalutamid</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Cabazitaxel</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Kombination von 1.-4. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung, siehe auch Empfehlung 6.53.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Zur Differenzialtherapie siehe Empfehlungen 6.44-6.47</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur:</td>
<td>[781; 785-792]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td>100 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.44</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>neu 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0</td>
<td>Patienten mit kastrationsresistenten, progredienten Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Abirateron angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>1+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Literatur:</td>
<td>[785; 786].</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td>100 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 6.45 Empfehlung neu 2014

**Empfehlungsgrad**

0

Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel kann Enzalutamid angeboten werden. In der Zulassungsstudie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt.

**Level of Evidence**

1+

Literatur: [788]

Gesamtabstimmung: 98%

### 6.46 Empfehlung modifiziert 2014

**Empfehlungsgrad**

0


**Level of Evidence**

1+

Literatur: [789]

Gesamtabstimmung: 98%

### 6.47 Empfehlung neu 2014

**Empfehlungsgrad**

0


**Level of Evidence**

1+

Literatur: [781]

Gesamtabstimmung: 100%
6.48 Empfehlung

Empfehlungsgrad 0

Patienten mit kastrationsresistenten, progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky < 70) kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:

- Abirateron
- Enzalutamid
- Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung
- Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist
- Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)
- Kombination von 1.-5. mit Bisphosphonaten/Denosumab bei ossärer Metastasierung, falls noch nicht gegeben

Level of Evidence 4

Expertenkonsens auf der Grundlage von Literatur zu 6.43 und [105; 157; 793].

Gesamtabstimmung: 100 %

6.49 Empfehlung

Empfehlungsgrad A

Patienten mit kastrationsresistenten, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand kann eine Sequenztherapie unter Verwendung eines der anderen wirksamen Arzneimittel (s. Empfehlung 6.48) angeboten werden.

Level of Evidence 4

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 94 %

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.43


### Zu Empfehlung 6.44

Unter Therapie mit Abirateron wurde nach einem medianen Follow-up von ca. zwölf Monaten in einer Interimsanalyse eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um im Median 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo gezeigt [785]. In die randomisierte kontrollierte Studie (1.195 Patienten, 2:1-Randomisierung) waren asymptomatische und symptomatische Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand einbezogen (90% ECOG 0-1), die vorher mindestens eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Raten an Nebenwirkungen sind im Vergleich zu einer Chemotherapie geringer. Die Nebenwirkungen gründen vor allem auf der mineralokortikoiden Wirkung des Medikaments, zu nennen sind insbesondere Hypokaliämie, Hypertonie und Flüssigkeitsretention/Odeme. In der Folgeauswertung [786] verstärkte sich der Vorteil bei einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von im Median 4,8 Monaten (15,8 Monate versus 11,2 Monate; HR: 0,74, 95% KI: 0,64–0,86; p < 0,0001). Im Vergleich zu Placebo zeigte Abirateron einen signifikanten Effekt auf verschiedene Endpunkte (progressionsfreies Überleben, biochemische und bildgebende Remission und Symptomatik). Bei Patienten mit niedrigen Lebensqualitätswerten zu Beginn der Studie verbesserte sich die Lebensqualität bei mehr Patienten, die Abirateron erhielten im Vergleich zu Placebo (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Abirateron ist in Kombination mit Prednison/Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen [775].

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

### Zu Empfehlung 6.45

Der Androgenrezeptorblocker Enzalutamid zeigte in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 1.199 Patienten (2:1 Randomisierung) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) mit progredienter Erkrankung nach Therapie mit Docetaxel einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von im Median 4,8 Monaten (18,4 Monaten versus 13,6 Monaten unter Placebo; HR: 0,63, 95% KI: 0,53–0,75; P < 0,001) [788]. Unter anderem waren Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen Krampfanfall von der Studie ausgeschlossen. Im Vergleich zu Placebo verlängerte Enzalutamid das progressionsfreie Überleben (8,3 Monate vs. 2,9 Monate; HR: 0,40, 95% KI: 0,35–0,47, p < 0,001) und die Zeit bis zur PSA-Progression (8,3 Monate vs. 3,0 Monate; HR: 0,25, 95% KI: 0,20–0,30, p < 0,001) und verbesserte die Lebensqualität (definiert als eine Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte). Sehr häufige Nebenwirkungen in der klinischen Phase III Studie waren Kopfschmerzen und Hitzewallungen. Krampfanfälle traten nur bei Patienten im Enzalutamid-Arm (n = 6, 0,8 %) auf. Enzalutamid ist seit Juni 2013 zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zugelassen, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet [794].

### Zu Empfehlung 6.46

Im Unterschied zu Abirateron und Enzalutamid (jeweils gegen Placebo) wurde Cabazitaxel versus Mitoxantron (jeweils in Kombination mit Prednison) getestet. Zu Cabazitaxel liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (1:1-Randomisierung, open label, d. h. die Anwendung der Medikamente erfolgte nicht verblindet). Die mittlere Lebenserwartung der Patienten lag bei 67,5 Jahren und es wurden überwiegend (ca. 92%) Patienten mit ECOG 0-1 eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen alle eine ausgeprägte Metastasierung auf. Im Vergleich zu Mitoxantron als Chemotherapeutikum wurde unter Cabazitaxel eine mittlere Lebensverlängerung um 2,4 Monate (15,1 Monate vs. 12,7 Monate, HR: 0,70; 95% KI: 0,59–0,83, p < 0,0001) und eine Verlängerung des...
6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakazinoms

progressionsfreien Überleben um 1,4 Monate (2,8 Monate vs. 1,4 Monate, HR: 0,74; 95 % KI: 0,64-0,86, p < 0,0001) erreicht. Signifikante Effekte auf weitere Endpunkte (Tumor Response und PSA-Response) konnten gezeigt werden, wohingegen die Unterschiede in der Symptomatik nicht signifikant waren. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Die Leitliniengruppe will besonders auf die potentiellen Nebenwirkungen des Medikaments hinweisen, v. a. febrile Neutropenie. Dies schließt auch behandlungsbedingte Todesfälle ein. In der deutschen Behandlungsrealität ist die Therapie-assoziierte Mortalität niedriger als in der Zulassungsstudie [795]. Cabazitaxel soll nur durch erfahrene Ärzte verabreicht werden, ein sorgfältiges Monitoring ist unerlässlich. Cabazitaxel ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakazinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind [796].

Zu Empfehlung 6.47


Zu Empfehlung 6.48


Zu Empfehlung 6.49


Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für Prednisolon nicht nur ein Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise der klinischen Progression, sondern auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind [767]. Deshalb wurde Prednisolon bei symptomatischen Patienten im Rahmen dieser Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt. Dies deckt sich mit der Einschätzung der niederländischen Leitlinie. Auch für die niedrig dosierte Gabe von Dexamethason (0,5 mg/Tag) wurde ein Absinken des PSA-Wertes bei ca. 50 % (49/102) der untersuchten Patienten beschrieben [797]. Die NICE-Leitlinie empfiehlt zum Beispiel 0,5 mg Dexamethason einzusetzen [105]. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.
### 6.5. Therapie von Knochenmetastasen

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.50</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad A</strong></td>
<td>Die Therapie ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlungen 6.32, 6.37, 6.41, 6.43, 6.48). Patienten mit ossären Metastasen soll zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• medikamentöse Schmerztherapie</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 6.51</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Bisphosphonat oder Denosumab, siehe Empfehlung 6.53</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Radionuklide, siehe Empfehlung 6.52</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence bei den jeweiligen Empfehlungen</strong></td>
<td>Literatur: [781; 790; 792; 798; 799]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 95 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.51</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>modifiziert 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad A</strong></td>
<td>Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Persistierende lokalisierte Knochenschmerzen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• nach operativer Stabilisierung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• erhöhtes Frakturrisiko</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>Literatur: [798]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 98 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 6.52 Empfehlung

**Empfehlungsgrad 0**


**Level of Evidence 1+**

Literatur: [781; 799]

Gesamtabstimmung: 82 %

### 6.53 Empfehlung

**Empfehlungsgrad A**


**Level of Evidence 1+**

Literatur: [790; 792]

Gesamtabstimmung: 95 %

### 6.54 Empfehlung

**Empfehlungsgrad A**

Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab

- eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie
- eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden.

**Level of Evidence 3+**

Literatur: [790; 800]

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 98 %

### Hintergrundinformationen

**Evidenz für Bisphosphonate/Denosumab zur Prävention von Knochenmetastasen**


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

Zu Empfehlung 6.50

Bei über 80 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom liegen Knochenmetastasen vor [806; 807]. Typische Prädilektionsstellen sind die Wirbelsäule, das Becken und der Brustkorb [808]. Beim Prostatakarzinom treten überwiegend osteoblastische Metastasen auf. Die mediane Überlebenszeit bei bekannten Knochenmetastasen beträgt ca. drei Jahre [809]. Symptomatische Komplikationen sind vorwiegend Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologische Frakturen und Rückenmarkskompression bei Wirbelkörperfrakturen.


Zu Empfehlung 6.51

Die lokale perkutane Bestrahlung von schmerzhaften singulären Knochenmetastasen ist eine palliative Maßnahme. Die vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien zeigen eine partielle oder komplette Schmerzlinderung nach ca. drei bis acht Tagen bei mehr als 80 % der Patienten. Bei mindestens 50 % der Patienten hält diese Schmerzlinderung sechs Monate oder länger an. Eine Einmal-Applikation von mind. 6 Gy (in der Regel 8 Gy) vorausgesetzt, korrelieren der Grad und die Dauer der Schmerzlinderung...
in den Studien nicht signifikant mit dem eingesetzten Bestrahlungsschema (Einzeldosis versus fraktionierte Gabe) [798; 811; 812]. Die Daten zeigen jedoch nach Einmal-Bestrahlung eine signifikant erhöhte Rate an späterer erneuter Behandlung im Vergleich zu einem fraktionierten Schema [798; 813].


Zum Effekt einer Bestrahlung bei tumorbedingter Spinalkanalstenose bzw. bei Rückenmarkscompression liegen Daten aus einer retrospektiven und vier prospektiven Fallserien (mit insgesamt 545 Patienten) vor [798]. 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 ([798], die Definitionen hierfür sind jedoch heterogen.


Bei hormonnaiven Patienten mit Symptomen einer spinalen Kompression ohne pathologische Fraktur besteht auch die Möglichkeit einer (notfallmäßigen) Hormonentzugs-Therapie (Expertenkonsens).


© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Prostatakarzinom | Version 3.0 | September 2014
Eine postoperative lokale Strahlentherapie (10 x 3 Gy) verringert die Rate von Reoperationen aufgrund von Prothesenlockerungen signifikant [799].

**Zu Empfehlung 6.52**

Radionuklide haben sich in randomisierten kontrollierten Studien als wirksam zur Schmerzreduktion bei multiplen diffusen Knochenmetastasen im hormonrefraktären Stadium erwiesen.

Für die Indikation zugelassene Radionuklide sind die genannten Substanzen Strontium-89 (St-89), Samarium-153 (Sm-153) und Rhenium-186 (Re-186). Die Radionuklide Sr-89 in einer Dosierung von 150-200 MBq und Sm-153 in einer Dosierung von 1,0 mCi/kg sind für die Intervention am besten untersucht (jeweils Vorliegen mehrerer Phase-III-RCTs). Bei der Applikation von Sr-89 setzt die Schmerzentlastung mit zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn etwas später ein als bei der Applikation von Sm-153 [798] mit ein bis zwei Wochen. Für Sr-89 ist das Auftreten weniger neuer Schmerzherde im Vergleich zu Sm-153 beschrieben. Für die Wirksamkeit der Substanz Re-186 liegt ein Phase-III-RCT vor.

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

Die in 60-80 % erzielte Schmerzlinderung hält bei dem überwiegenden Teil der Patienten im Median zwei bis vier Monate an. Darüber hinaus werden im Vergleich zu Placebo weniger neue schmerzhafte Herde angegeben [798; 799]. Bei der Indikationsstellung sind die zu erwartenden Nebenwirkungen zu beachten. Übelkeit und/oder Erbrechen tritt nur bei wenigen Patienten (bis zu 10 %) auf [799]. Die Behandlung führt jedoch regelhaft zu einer milden bis moderaten Myelosuppression ([798; 799]). Eine Erholung der Leukozytenzahl auf Ausgangswerte wird bei Sm-153 nach ca. acht Wochen beobachtet [818]. 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).


**Zu Empfehlung 6.53**


**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 skelettalen 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 [792]. Die meisten Bisphosphonate wirken nur
bei Knochenmetastasen mit osteolytischen Anteilen, dies erklärt die teilweise fehlende Wirksamkeit beim osteoblastisch metastasierenden Prostatakarzinom. Zu den Risiken siehe Empfehlung 6.54 zu Kieferosteonekrosen.

In der Einzelanalyse zeigte Zoledronsäure in der Kombination mit Vitamin D und Calcium 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 [791; 809; 819]. Daher wurde die Empfehlung zu Zoledronsäure als Bisphosphonat in eine starke Empfehlung geändert. Dabei ist zu beachten, dass der Nachweis des Effekts von Zoledonsäure 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).

In einer randomisierten kontrollierten Studie (n = 311) [820] zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt für das Gesamtüberleben nach Einnahme von Clodronat (HR: 0,77; 95 % KI: 0,60-0,98). In Bezug auf die methodische Güte der Studie fällt auf, dass ein Loss to follow-up von 33 Patienten (10,6 %) besteht, dies kann bei dem Gesamunterschied der Hazard Ratio, die auf sich auf ca. 25 Patienten gründet, eine relevante Verzerrungsquelle darstellen. Zudem wurden ggf. zusätzlich verordnete Medikamente, insbesondere Chemotherapien, nicht erfasst. Für die Gabe von Clodronat wurde deshalb keine Empfehlung formuliert. Das Medikament hat auch keine der Studie entsprechende Zulassung. Bisphosphonate einschließlich Zoledronsäure sind für die Indikation der Schmerztherapie nicht zugelassen, die Anwendung stellt einen Off-Label-Use dar.

Evidenz zu Denosumab

Der humane monoklonale Antikörper Denosumab richtet sich gegen RANKL und hemmt dadurch die osteoklastenvermittelte Knochendestruktion.

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

Im Hinblick auf einzelne unerwünschte Wirkungen zeigten sich unter Denosumab statistisch signifikant mehr Hypokalzämien (13 % Denosumab, 6 % Zoledronsäure). Signifikant höher sind v. a. dadurch Grad 3+4 adverse Ereignisse insgesamt (72 % vs. 66 %) bei Verwendung der Einteilung nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0). In einem Rote-Hand-Brief der Herstellerfirma [810] 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.


Zu Empfehlung 6.54


- Erfassung individueller Risikofaktoren.
- Anleitung zu optimaler Mundhygiene während der Behandlung.
- Vermeidung invasiver zahnärztlicher/kieferchirurgischer Eingriffe unter der Therapie mit Knochen-modifizierenden Substanzen.
### 6.6. Therapie der tumorbedingten Harnstauung

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.55</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td><strong>B</strong></td>
<td><strong>Patienten, die wegen eines hormonnaiven Protatakarzinoms eine Harnstauungsniere haben, sollten primär ausschließlich durch hormonablative Therapie behandelt werden.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>2-3</td>
<td><strong>Literatur: [824; 825]</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td></td>
<td><strong>94 %</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.56</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td><strong>A</strong></td>
<td>a. <strong>Patienten mit symptomatischer Harnstauung sollen durch instrumentelle Harnableitung behandelt werden.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td><strong>B</strong></td>
<td>b. <strong>Die Ableitung sollte vorzugsweise perkutan erfolgen, wegen der hohen Versagerquote einer retrograden Sondierung, der häufigen vom unteren Harntrakt ausgehenden Irritationen sowie wegen der nicht optimalen Drainage und der Migrationsgefahr des Stents.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>a. 4</td>
<td><strong>Literatur: [826; 827]</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>b. 3, 4</td>
<td><strong>Expertenkonsens</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td>a. 100 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>b. 82 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.57</th>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>EK</strong></td>
<td><strong>Vor einer geplanten Harnableitung sollen deren Möglichkeit, die Vorteile und Nachteile sowie die unterschiedlichen Verfahren mit dem Patienten und ggf. mit seinen Angehörigen besprochen werden.</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.58</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td><strong>A</strong></td>
<td>a. <strong>Innerhalb des ersten Monats nach Harnableitung sollen Patienten mehrfach kontrolliert werden (siehe Hintergrundinformation).</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>
6.6 Therapie der tumorbedingten Harnstauung

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.58</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td><strong>B</strong></td>
<td><strong>b. Die weitere Betreuung der Patienten sollte in Form von monatlichen Kontrollen fortgesetzt werden.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td><strong>3, 4</strong></td>
<td><strong>Literatur: [828]</strong>&lt;br&gt;<strong>Expertenkonsens</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td><strong>Gesamtabstimmung:</strong>&lt;br&gt;a. 92 %&lt;br&gt;b. 92 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.59</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td><strong>A</strong></td>
<td><strong>Wird bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarkinom und bilateraler Obstruktion die Indikation zur Harnableitung gestellt, soll berücksichtigt werden, dass diese Patienten nur eine geringe Lebenserwartung haben.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td><strong>2, 4</strong></td>
<td><strong>Literatur: [829]</strong>&lt;br&gt;<strong>Expertenkonsens</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td><strong>Gesamtabstimmung: 97 %</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hintergrundinformationen**

Beim Prostatakarkinom (PCa) tritt eine Harnstauung bei 10- bis 16 % der Patienten auf [824; 825; 830]. Die nachfolgenden Empfehlungen berücksichtigen z. T. Literatur aus einer Zeit, in der die Tumoren spät diagnostiziert wurden und sich somit in bereits fortgeschrittenen Stadien befanden [824; 825].

Die Ureterobstruktion resultiert beim fortgeschrittenen PCa aus der direkten Kompression bzw. Infiltration der ureterovesikalen Verbindung, indirekt aus der Anhebung des Trigonums der Harnblase, aus der Kompression durch Lymphknotenmetastasen oder der intraluminalen Metastasierung [826]. Beim fortgeschrittenen hormonnaiven PCa gilt die Hydronephrose neben der Zahl der Knochenmetastasen (> 5), den behandlungs-pflichtigen Schmerzen und der auf das Doppelte erhöhten alkalischen Phosphatase als einer von vier voneinander unabhängigen prognostischen Faktoren [831].

Die Komplikation der obstruktiven Uropathie kann Patienten mit einem hormonnaiven und vor allem solche mit einem kastrationsresistenten PCa betreffen. Hierzu gehört neben der Blasenentleerungsstörung die Harnstauungsniere.
Zu Empfehlung 6.55


Zu Empfehlung 6.56


Im Hinblick auf die palliative Situation der Patienten und bei der hohen Versagerquote einer retrograden Sondierung, wegen der häufigen vom unteren Harntrakt ausgehenden Irritationen, wegen der nicht optimalen Drainage und der Migrationsgefahr des Stents wurde im Expertenkonsens entschieden, vorzugsweise eine perkutane Drainage zu empfehlen. Die zu erwartende Belästigung durch die äußere Harndrainage soll jedoch vorher jedem Patienten verdeutlicht werden [835].

Zu Empfehlung 6.57

Wie bei jeder therapeutischen Maßnahme und insbesondere bei invasiven Eingriffen ist für die eine oder andere Therapieoption bzw. ein abwartendes oder allein supportives Vorgehen „eine Entscheidung gemeinsam mit dem Patienten zu treffen“ (Prinzipien der Good-Clinical-Practice (GCP)). Trotz der Präferenz in Empfehlung 6.56 zur perkutanen Ableitung soll auch über Alternativen aufgeklärt werden. Eine ähnliche Empfehlung findet sich bei Ganatra et Loughin [836].
Zu Empfehlung 6.58


Zu Empfehlung 6.59

Im Falle eines kastrationsresistenten Tumors müssen sich die Beteiligten klar darüber sein, dass es sich um eine terminale Situation handelt. Deshalb sollte zumindest bei bilateraler Obstruktion die Indikation zur Harnableitung nur dann gestellt werden, wenn sich der Patient in gutem Allgemeinzustand befindet und der Überlebenszeit eine höhere Bedeutung zuzumisst als der Lebensqualität [830]. Eine signifikante Lebensverlängerung durch die ableitende Maßnahme ist zwar pathophysiologisch plausibel, jedoch nicht in vergleichenden Studien nachgewiesen. Bei einer beidseitigen Obstruktion durch einen kastrationsresistenten Tumor ist eine gute supportive Behandlung die therapeutische Alternative zur instrumentellen Ableitung. Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Ausmaßes [827] und solche mit fehlender hormoneller Vorbehandlung [829; 837] haben einen größeren Nutzen als die übrigen Betroffenen.
6.7. Supportiv- und Palliativtherapie

6.7.1. Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen

6.7.1.1. Operation

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad A</strong></td>
<td>Die häufigsten unerwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sollen wie folgt behandelt werden:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• erektile Dysfunktion: siehe Empfehlungen im Kapitel 7 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität“;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Inkontinenz: siehe Empfehlungen im Kapitel 7 „Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität“;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Urethrastrikturn: konservative oder operative Behandlung möglich.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Level of Evidence 4

Expertenkonsens

Keine Konsensierung erfolgt, da Empfehlung vor allem Verweis auf Empfehlungen zur Behandlung der Inkontinenz und der erektilen Dysfunktion im Kapitel Rehabilitation enthält.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>b. Lymphozelen nach Lymphadenektomie sollen behandelt werden, wenn sie symptomatisch oder gefäßkomprimierend sind.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Level of Evidence 4

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 93 %

6.7.1.2. Strahlentherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Statement</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence 1+, 4</strong></td>
<td>Eine medikamentöse Prävention strahlentherapeutischer Nebenwirkungen ist derzeit nicht möglich.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Literatur: [105]

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 100 %
6.7 Supportiv- und Palliativtherapie

6.63 Empfehlung 2009

Empfehlungsgrad

0

a. Die akute Proktitis kann mit Sucralfat, Butyrat oder Hydrocortison topisch behandelt werden.

Empfehlungsgrad

A

b. Die Behandlung der Diarrhoe soll symptomatisch erfolgen.

Level of Evidence

1+ Literatur:

a. [838; 839]

4 b. [105], Expertenkonsens

Gesamtabstimmung:

a) 100 %

b) 100 %

6.7.1.3. Androgenablativer Therapie

6.64 Konsensbasierte Empfehlung 2009

EK Patienten sollen über Behandlungsmöglichkeiten typischer und häufiger Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie aufgeklärt werden.

6.7.1.4. Chemotherapie

6.65 Konsensbasierte Empfehlung 2009

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

Hintergrundinformationen


Zu Empfehlung 6.60

Die häufigsten nicht erwünschten Folgen nach radikaler Prostatektomie sind die erktile Dysfunktion, die Inkontinenz und Urethrastrukturen. Zur Behandlung der erktilen Dysfunktion und Inkontinenz wird im Kapitel 7 „Rehabilitation“ der Leitlinie ausführlich Stellung genommen. Das Auftreten von Urethrastrukturen wird in der Literatur mit 0,5 bis 9 % angegeben [157], im deutschen Raum wird die Häufigkeit derzeit mit ca. 3 % angegeben. Für die Behandlung von Urethrastrukturen gibt es derzeit keine Standardtherapie. Therapieoptionen sind konservativ durch Bougierung der Urethra oder operativ, hier stehen verschiedene Techniken zur Verfügung. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen wie erhöhte Stuhlfrequenz oder passagere Stuhlinkontinenz sollen symptomatisch behandelt werden.

**Zu Empfehlung 6.61**

Lymphozelen nach Lymphadenektomie werden in der neueren Literatur mit einer Rate von ca. 10 bis 18% angegeben, dabei korreliert das Auftreten hochsignifikant positiv mit dem Durchführen einer erweiterten Lymphadenektomie (ePLND) und der Anzahl der entfernten Lymphknoten [840; 841]. Darüber hinaus wurde in einer Studie eine positive Korrelation des Auftretens von Lymphozelen und dem jeweiligen Operateur gefunden [840]. Da Lymphozelen häodynamisch relevant sein können, stellen sie einen nachgewiesenen Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse dar (OR 2,8; [842]). Sie sollen deshalb postoperativ diagnostiziert werden und ggf. per Dopplerflowmessung auf ihre häodynamische Bedeutung untersucht werden. Bei häodynamischer Relevanz oder Auftreten anderer Symptome soll die Lymphozele entlastet werden, hierzu steht als erstes Verfahren die sonografisch gestützte Drainierung zur Verfügung [842]. Infizierte Lymphozelen sind lokal antibiotisch zu behandeln.

**Zu Empfehlung 6.62**


**Zu Empfehlung 6.63**


Aus einem weiteren systematischen Review [847] geht hervor, dass es wenig Evidenz gibt, um spezielle Ernährungskonzepte bei chronischen gastrointestinalen Symptomen zu empfehlen. Dies gilt auch für die akute strahlenbedingte Toxizität. Die Behandlung...
der späten strahlenbedingten Prokopathie ist aufgrund dessen individuell symptom-orientiert vorzunehmen.

**Zu Empfehlung 6.64**


**Hitzewallungen**


- **Osteoporose**

- **Gewichtszunahme, metabolische Veränderungen, kardiovaskuläre Erkrankungen**
  Über den durch Kastration verursachten Hypogonadismus kommt es zu Veränderungen des Metabolismus, einer Reduktion der Muskulatur, einer Steigerung von Insulinresistenz, Hyperglykämie und auf diese Grundlage möglicherweise zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen [855; 856] (Arbeiten, die gegen diese These sprechen: [857; 858]). Die Auswirkungen dieser Veränderungen auf die Lebensqualität oder Lebenserwartung sind bislang nicht ausreichend untersucht. Als Konsequenz dieser Veränderungen sollten Patienten unter Androgendeprivation jedoch als Risikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes behandelt werden.

- **Anämie**
hat [862], sollte die Indikation zur Gabe von Erythropoietinen mit Zurückhaltung erfolgen.

- **Gynäkomastie/Brustschmerzen**
  Brustschmerzen und/oder Gynäkomastie treten ohne Prophylaxe bei etwa jedem zweiten Patienten unter Antiandrogenmonotherapie (Bicalutamid 150 mg) auf [863]. 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 [864; 865].

  In einem prospektiv randomisierten Vergleich war die Behandlung mit Tamoxifen der Strahlentherapie überlegen [866]. Tamoxifen ist jedoch für diese Indikation nicht zugelassen.

  Hitzewallungen, Libidoabnahme und Erektionsstörungen treten gelegentlich (< 10 % im Vergleich zu Placebo) unter Androgengabe auf [863].

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabelle 15: Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an [100])</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Kastration</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Libidoverlust</td>
</tr>
<tr>
<td>Erektile Dysfunktion</td>
</tr>
<tr>
<td>Hitzewallungen (55-80 % aller Patienten während der hormonablativen Therapie)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gynäkomastie und Brustschmerz (50 % bei kompletter Androgenblockade (CAB), 10-20 % nach Kastration)</td>
</tr>
<tr>
<td>Zunahme des Körperfetts</td>
</tr>
<tr>
<td>Muskelabbau</td>
</tr>
<tr>
<td>Anämie (schwere Form in 13 % der CAB-Patienten)</td>
</tr>
<tr>
<td>Reduktion der Knochendichte</td>
</tr>
<tr>
<td>Abnahme der kognitiven Fähigkeiten</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) | Prophylaxe/Behandlung
---|---
**Östrogene**

Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Ereignisse, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)  
parenterale Gabe, ggf. Antikoagulation

**Steroidale Antiandrogene**

Hauptnebenwirkungen der Wirkstoffgruppe: Libidoverlust, erektile Dysfunktion, selten Gynäkomastie  
Erektile Dysfunktion s.o.

**Nichtsteroidale Antiandrogene**

Hauptnebenwirkungen der Wirkstoffgruppe: Gynäkomastie (49-66 %), Brustschmerz (40-72 %), Hitzewallungen (9-13 %)  
Prophylaktische Bestrahlung, Mammektomie, Tamoxifen bzw. Aromatase-Inhibitoren (die Verordnung von Tamoxifen entspricht einem off-label-use)

---

**Zu Empfehlung 6.65**


**Tabelle 16: Prophylaxe und Behandlung häufiger Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Hauptnebenwirkungen</th>
<th>Prophylaxe und/oder Behandlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Übelkeit/Erbrechen</td>
<td>prophylaktische Gabe von Dexamethason, alternativ oder bei Kontraindikationen Gabe von Metoclopramid, bei Therapieversagen dieser Medikamente: prophylaktische Gabe von 5HT3-Rezeptor-Antagonisten, ggf. auch NK1-Rezeptorantagonisten</td>
</tr>
<tr>
<td>Allergie</td>
<td>prophylaktische Gabe von Dexamethason</td>
</tr>
<tr>
<td>Neutropenie/Infektionen</td>
<td>prophylaktische und interventionelle Gabe von Antibiotika</td>
</tr>
<tr>
<td>Thrombozytopenie</td>
<td>bei schwerer symptomatischer Thrombozytopenie: Thrombozytenkonzentrate</td>
</tr>
<tr>
<td>Anämie</td>
<td>siehe Tabelle 15: zur Therapie der Nebenwirkungen der AD</td>
</tr>
<tr>
<td>Diarrhoe</td>
<td>symptomatische Therapie, Gabe von Loperamid, Ausgleich von Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten</td>
</tr>
<tr>
<td>Mukositis</td>
<td>Mundhygiene, Analgetika</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Hauptnebenwirkungen | Prophylaxe und/oder Behandlung
--- | ---
Ödeme | prophylaktische Gabe von Dexamethason
Neuropathie | symptomorientierte medikamentöse und physikalische Therapie bei Auftreten sensorischer oder motorischer Polyneuropathie
Paravasat | Infusion sofort abbrechen, lokale Therapie
Onychodystrophie und Onycholyse | prophylaktische Behandlung für Docetaxel möglich (lokale Kälteapplikation)
Alopezie | Keine prophylaktische Behandlung möglich

- **Übelkeit und Erbrechen**

- **Allergie**
  Bei Docetaxel können schwere Hypersensitivitätsreaktionen auftreten. Das Risiko kann durch die prophylaktische Gabe von Dexamethason stark reduziert werden.

- **Neutropenie/Infektionen/Thrombozytopenie**

- **Anämie**
  Bei Patienten mit symptomatischer Anämie ist die Gabe von Erythrozytenkonzentrat indiziert. In einer aktuellen Metaanalyse wurde gezeigt, dass der Einsatz von Erythropoese-stimulierenden Substanzen (Epoetin alpha, Epoetin beta, Darbepoetin alpha) bei Krebspatienten zu einer gesteigerten Mortalität wäh-

- **Diarrhoe**
  Die chemotherapieinduzierte Diarrhoe kann nach den gleichen Prinzipien wie die strahlentherapeutisch induzierte Diarrhoe behandelt werden (siehe Empfehlung 6.63).

- **Mucositis**

- **Neuropathie**

- **Onychodystrophie/Onycholyse**

### 6.7.2. Palliativtherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>6.66</th>
<th>Statement</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>Das Ziel der Palliativtherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität durch effektive Behandlung von belastenden Symptomen.</td>
<td><strong>4</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>Häufige Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom sind Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression und organbezogene Symptome (z. B. Lähmungserscheinungen und Harnverhalt).</td>
<td><strong>Literatur: [701; 810]</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 6.67 Empfehlung

**Empfehlungsgrad A**

Die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen mit dem Patienten und seinen Angehörigen umfassend und frühzeitig besprochen werden.

Hierzu gehören:

- Informationen über alle verfügbaren Betreuungsangebote (Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, Hospize).
- Informationen über alle Behandlungsmethoden.
- Erstellung eines umfassenden Behandlungsplans unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen des Patienten.

**Level of Evidence 4**

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [853; 881; 882]

Gesamtabstimmung: 100 %

### 6.68 Empfehlung

**Empfehlungsgrad A**

- Die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie soll interdisziplinär erfolgen.

**Empfehlungsgrad B**

- Dem Patienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungsteam zur Verfügung stehen (einschließlich psychosozial bzw. psychoonkologisch sowie palliativmedizinisch geschultem Fachpersonal).

**Level of Evidence 4**

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [105; 853]

Gesamtabstimmung: 91 %

### 6.69 Empfehlung

**Empfehlungsgrad A**

- Die medikamentöse Behandlung von Tumorschmerzen soll auf der Basis des Stufenschemas der WHO erfolgen.
- Im Rahmen der palliativen Schmerztherapie sollen auch nichtmedikamentöse physikalische (u. a. Lagerung, Lymphdrainage, aktivierende Pflege) und psychosoziale (psychologischer, ggf. seelsorgerischer Beistand) Maßnahmen erwogen werden.

**Level of Evidence 4**

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [810; 881]

Gesamtabstimmung: 95 %
### 6.7 Supportiv- und Palliativtherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>A</strong></td>
<td>Körperliche und psychische Beschwerden wie Angst, Unruhe, Depression, Dyspnoe, Schwäche und Fatigue sollen regelmäßig erhoben werden und es soll eine angepasste Betreuung bzw. Behandlung erfolgen.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [853; 881]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>4</strong></td>
<td>Gesamtabstimmung: 95 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Hintergrundinformationen

**Zum Statement 6.66**

Unter Palliativtherapie im engeren Sinne wird in der vorliegenden Leitlinie die Betreuung und Behandlung des Patienten mit symptomatischer metastasierter Erkrankung verstanden.


**Zu Empfehlung 6.67**


**Zu Empfehlung 6.68**

Zu Empfehlung 6.69


Tabelle 17: WHO-Schema zur Schmerztherapie

Das WHO-Schema zur Schmerztherapie weist drei Stufen auf:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stufe I</th>
<th>ein Nichtopioid-Analgetikum, z. B. Paracetamol oder NSAR (Ibuprofen, Diclofenac), Koanalgetika und/oder Adjuviantien.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Stufe II</td>
<td>ein schwach wirkendes Opioid (nicht unter BtMVV), z. B. Tramadol oder Tilidin/Naloxon ± Nichtopioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuviantien.</td>
</tr>
<tr>
<td>Stufe III</td>
<td>ein stark wirkendes Opioid (BtMVV), z. B. Morphin, ± Nichtopioid-Analgetikum, Koanalgetika und/oder Adjuviantien.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zusätzlich zu diesem Stufenschema empfiehlt die WHO eine nichtinvasive, wenn möglich orale Therapie. Diese Therapie soll individuell auf den Patienten abgestimmt und nach einem festen Zeitplan gegeben werden [810].

Bezüglich weiterer Informationen wird auf die beiden Therapieempfehlungen zum Tumorschmerz und die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen [810; 881].

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

Zu Empfehlung 6.70


Weitere Symptome der fortschreitenden Tumorerkrankung können ebenfalls körperlicher oder psychischer Natur sein. Art und Umfang der Beschwerden sind regelmäßig zu untersuchen und zu erfragen. Für die, der jeweilige Situation angemessene, Therapie wird auf die hausärztliche Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen [881].
7. Rehabilitation und Nachsorge

7.1. Rehabilitation nach kurative intendierter Therapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>7.1</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>Patienten nach lokaler Therapie sollte eine fachspezifische Rehabilitation z. B. in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) angeboten werden</td>
<td>B</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Expertenkonsens</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 90 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

7.2. Statement

<table>
<thead>
<tr>
<th>7.2</th>
<th>Statement</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>a. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach radikaler Prostatektomie</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• in der Therapie der postoperativen Funktionsstörungen, insbesondere der Harninkontinenz und erektile Dysfunktion;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• in der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und,</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>b. Die Zielsetzung der Rehabilitation besteht nach Strahlentherapie</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• in der Therapie der postradiogenen Funktionsstörungen, insbesondere von Funktionsstörungen von Blase und Darm und erektiler Dysfunktion;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• in der Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• in der der Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und,</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• soweit der Patient noch im Berufsleben steht, in dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Expertenkonsens</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>a. 100 %</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>b. 98 %</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 7.1 Rehabilitation nach kurativer intendierter Therapie

Die Rehabilitation sollte fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence**

Expertenkonsens

Gesamtabstimmung: 98 %

### 7.3 Empfehlung

**Empfehlungsgrad**

A

**Empfehlung**

Die postoperative Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie soll mit Hilfe multimodaler Konzepte therapiert werden. Im Mittelpunkt des Kontinenztrainings bei Belastunginkontinenz soll die Physiotherapie stehen. Andere Formen der Inkontinenz sollen evaluiert und ggf. entsprechend behandelt werden.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence**

Literatur: [883; 884]

Gesamtabstimmung: 90 %

### 7.5 Empfehlung

**Empfehlungsgrad**

0


### Statement

- Eine Überlegenheit der allabendlichen PDE-5-Inhibitoren gegenüber der bedarfsweisen Einnahme bei bilateral nerverhaltend operierten Patienten ist nicht nachgewiesen.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence**

- 4
- 1-3

Gesamtabstimmung: alle 100 %
7.6 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Patienten mit Prostatakarzinom sollte im Zuge einer fachspezifischen Rehabilitationsmaßnahme eine psychoonkologische Betreuung zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung angeboten werden.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 96 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlungen 7.1 und 7.2

Im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) wird das Recht auf Rehabilitationsleistungen gesetzlich geregelt. Es besteht ein gesetzlicher Anspruch auf Leistungen zur Teilhabe (§ 4) mit dem Ziel, bestehende oder drohende Behinderung, Einschränkung der Erwerbsfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen, zu mindern, Verschlimmerung zu verhüten, Folgen zu mildern, andere Sozialleistungen zu vermeiden/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 Lebensqualitäts-messinstruments QLQ-C30 der EORTC, sämtliche Inkontinenzparameter und die Beeinträchtigung durch die erektile Dysfunktion durch eine stationäre Anschlussheilbehandlung signifikant gebessert [889]. Mit ambulanten Konzepten wurde diese Wirksamkeit bislang nicht nachgewiesen. Daher sollte eine Rehabilitationsmaßnahme grundsätzlich stationär erfolgen.

Zu Empfehlung 7.3

7.1 Rehabilitation nach kurative intendierter Therapie

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 [889].

Zu Empfehlung 7.4


Zu Empfehlung 7.5

7.1 Rehabilitation nach kurative intendierter Therapie

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 [677; 900-904].

Untersuchungen von Otto und Mitarbeitern zeigten bei 53 % der Patienten einen Therapiewunsch. Bei der Therapie bevorzugten 11 % die Vakuumerektionstherapie, 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 [889].

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 erfordert.

Entscheidend ist nicht nur die praktische Erprobung des Verfahrens unter urologischer Aufsicht während der stationären Rehabilitation. Präferenz besteht für die medikamentöse Therapie zur Wiedergewinnung der erektilen Funktion und den zwischentreiblichen Erhalt der Schwellkörperelastizität [889]. Frühere Studien favorisieren eine niedrige, allabendliche Dosis eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors zur Rehabilitation der erektilen Dysfunktion [905; 906]. Nach jüngster Studienlage scheint die bedarfsweise Einnahme des Phosphodiesterase-5-Inhibitors Vardenafil in der Effektivität zumindest gleichwertig zu sein [886; 887].

Entscheidend für die Wahl des individuell am besten geeigneten Behandlungsverfahrens ist neben der umfassenden Information über die bestehende Behandlungsvariante die Möglichkeit, dieses Verfahren bis zu einem sicheren Beherrschen praktisch erproben zu können, um die in der Langzeitbeobachtung deutlich auftretende psychische Belastungsreaktion zu verhindern [889; 907].

Zu Empfehlung 7.6


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 [910; 911].

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 [912].
Wesentlich ist die frühzeitige Diagnostik von aus Krankheit und Therapie resultierender oder gleichzeitig auftretender psychischer Störungen und deren Behandlung [913].

Besonders kritische Phasen im Krankheitsverlauf sind unter anderem die Beendigung der Primärbehandlung und die darauf folgende Zeit des Wartens auf einen langfristigen Therapieerfolg [914]. 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 [915].

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 [916]. Ein solches Angebot kann während der Rehabilitation ermöglicht werden [917] und stellt möglicherweise aufgrund der Heimatferne und der dadurch geringer erlebten Kontrolle innerhalb des sozialen Umfeldes eine niedrigschwellige, 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 [918; 919].

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 [913]). Darüber hinaus weist eine Studie von Küchler et al. einen Vorteil bei der Überlebenszeit von Karzinompatienten durch ein psychotherapeutisches Unterstützungsprogramm während ihrer Akutbehandlung nach [920].

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 [921].
7.2. Nachsorge und Verlaufskontrollen

7.2.1. Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>7.7</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad A</strong></td>
<td>a. Asymptomatische Patienten nach lokaler kurativ intendierter Therapie sollen innerhalb von zwölf Wochen nach Ende der Therapie eine Nachsorgeuntersuchung erhalten.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence 4**
Expertenkonsens auf der Grundlage von: [105; 157; 701]

Gesamtabstimmung: 98 %

<table>
<thead>
<tr>
<th>7.8</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad A</strong></td>
<td>Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA-Werts zur Nachsorge eingesetzt werden.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Level of Evidence 4**
Expertenkonsens auf der Grundlage von: [105; 157; 701]

Gesamtabstimmung: 100 %

<table>
<thead>
<tr>
<th>7.9</th>
<th>Statement</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence 4</strong></td>
<td>Bei Patienten ohne biochemisches Rezidiv ist die DRU in der Nachsorge des PCa nicht routinemäßig indiziert.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [105; 157]

Gesamtabstimmung: 98 %
### Hintergrundinformationen

#### Zu Empfehlung 7.7

Die Nachsorge ist integraler Bestandteil ärztlicher Fürsorge im Rahmen der Therapie: Deckung von Gesprächsbedarf des Patienten, Aufklärung und Führung des Patienten auf der einen Seite, auf der anderen Entdeckung eines Rezidivs in behandelbarem Stadium.


#### Zu Empfehlung 7.8


#### Zu Empfehlung 7.9

Eine DRU hat einen Stellenwert in der Entdeckung und im Staging des Prostatakarzinoms. Dagegen ist die Methode in der Nachsorge nach radikaler Prostatektomie und radikaler Radiotherapie (perkutan und/oder Brachytherapie) überflüssig, da ein Rezidiv durch PSA-Anstieg weitaus früher und zuverlässiger anzeigt wird als durch die DRU. Deshalb sollen regelmäßige PSA-Kontrollen durchgeführt werden, um Rezidive auszuschließen. Regelmäßige DRU sollten auf Patienten mit Tumoren beschränkt werden, die kein PSA sezernieren [922].

#### Zu Empfehlung 7.10

Bei einem biochemischen Rezidiv können verschiedene bildgebende Verfahren mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zur Sicherung eines Lokalrezidivs eingesetzt werden. Konventionelle Verfahren wie CT und TRUS sind nur selten in der Lage, mit ausreichender diagnostischer Genauigkeit Rezidive zu lokalisieren. Aussagekräftiger ist die MRT (insbesondere mit endorektaler Spule), ergänzt durch die Magnetresonanzspektroskopie, da diese die extrakapsuläre Tumorausbreitung und Samenblaseninfiltr-
ration exzellent darstellen kann. Sie scheint deshalb die Methode der Wahl in der Diagnostik des Rezidivs zu sein [182]. 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 [923].

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

### 7.2.2. Testosteronsubstitution nach Prostatakzarinom

<table>
<thead>
<tr>
<th>7.11</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td><strong>B</strong></td>
<td><strong>Eine Testosteronsubstitution nach kurativer Therapie eines Patienten mit Prostatakarzinom und Zeichen von Hypogonadismus kann die Lebensqualität verbessern. Der Einfluss auf das Rezidivrisiko ist aufgrund der Datenlage gegenwärtig unklar, deswegen sollte eine besondere Aufklärung und Überwachung des Patienten erfolgen.</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>3, 4</td>
<td>Literatur: [924-926] Expertenkonsens</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 95 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Hintergrundinformation**

**Zur Empfehlung 7.11**


Diese objektivierbaren Befunde und der Leidensdruck der vielen unter dem Testosteronmangel leidenden Patienten, die wegen eines Prostatakzarinoms 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) [926] berichten über sieben hypogonadale Patienten...

7.2.3. Follow-up unter hormonablativer Therapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>7.12</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>B</td>
<td><strong>Empfehlung</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [701]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 90 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>7.13</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Empfehlungsgrad</strong></td>
<td>B</td>
<td><strong>Empfehlung</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Level of Evidence</strong></td>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [157]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 97 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>
7.14 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
</table>

Level of Evidence

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [157]

| Gesamtabstimmung: 91 % |

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 7.12 und 7.13


Ein dreimonatiges Untersuchungsintervall hat sich bewährt, dieses kann individuell auch verändert werden. Für die weitere Verlaufsbeobachtung ist die Bestimmung des PSA-Nadirs von Bedeutung [157; 701].

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.


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 [157; 931].

In der Nachsorge unter hormonablativ 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);
- Hypercalcämie (Serumkalzium), v. a. bei Vorliegen von Knochenmetastasen.

Zu Empfehlung 7.14

8. Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität

8.1 Aufklärung und Beratung

<table>
<thead>
<tr>
<th>8.1</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Empfehlungsgrad</td>
<td>A</td>
<td>Dem Patienten soll angeboten werden, seine Partnerin/seinen Partner an Aufklärungs- und Beratungsgesprächen teilhaben zu lassen.</td>
</tr>
<tr>
<td>Level of Evidence</td>
<td>4</td>
<td>Expertenkonsens auf der Grundlage von: [105; 932-935]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Gesamtabstimmung: 100 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

8.2 Empfehlung | 2009 |
| Empfehlungsgrad | A | Im ärztlichen Gespräch soll der Patient über alle in dieser Leitlinie beschriebenen relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgssichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf sein körperliches Erscheinungsbild, sein Sexualleben (Impotenz), seine Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des männlichen Selbstverständnisses (Selbstbild) eingegangen werden. |
| Level of Evidence | 4 | Expertenkonsens auf der Grundlage von: [105; 932; 936-939] |
| | | Gesamtabstimmung: 100 % |

8.3 Empfehlung | 2009 |
| Empfehlungsgrad | A | Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste des Patienten eruiert und berücksichtigt werden. Wenn ein Patient dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen bestehen. |
| Level of Evidence | 4 | Literatur: [105; 932; 936-939] |
| | | Gesamtabstimmung: 100 % |
### 8.2 Psychosoziale Unterstützung

#### 8.4 Empfehlung 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>Level of Evidence</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>Der Patient soll auf die evidenzbasierten Patientenleitlinien zum Prostatakarzinom hingewiesen werden.</td>
<td>4</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Empfehlungsgrad:** A  
**Level of Evidence:** 4  
**Expertenkonsens auf der Grundlage von:** [105; 932; 937; 938; 940]  
**Gesamtabstimmung:** 97 %

#### 8.5 Konsensbasierte Empfehlung 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Konsensbasierte Empfehlung</th>
<th>Level of Evidence</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EK</td>
<td>4</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Konsensbasierte Empfehlung:** EK  
**Level of Evidence:** 4  
**Expertenkonsens auf der Grundlage von:** [105; 934; 936; 941-943]  
**Gesamtabstimmung:** 100 %

#### 8.6 Statement 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Statement</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Level of Evidence:** 4  
**Expertenkonsens auf der Grundlage von:** [105; 934; 936; 941-943]  
**Gesamtabstimmung:** 100 %

#### 8.7 Empfehlung 2009

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>B</td>
<td>Dem Patienten sollte eine psychosoziale und psychoonkologische Unterstützung bei psychischen, sexuellen oder partnerschaftlichen Problemen angeboten werden.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Empfehlungsgrad:** B  
**Level of Evidence:** 4  
**Expertenkonsens**  
**Gesamtabstimmung:** 100 %
8.8 Empfehlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Empfehlungsgrad</th>
<th>Empfehlung</th>
<th>2009</th>
</tr>
</thead>
</table>

Level of Evidence 4

Expertenkonsens auf der Grundlage von: [938; 944]

Gesamtabstimmung: 98 %

Hintergrundinformationen

Zusammenfassung der Evidenzlage


Zu Empfehlung 8.1

Zu Empfehlungen 8.2 bis 8.5


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 [938].

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 [105])

Untersuchungen zeigen, dass die behandelnden Arzte häufig die funktionellen Einschränkungen und Symptomausprägungen anders einschätzen als ihre Patienten [939]. Das individuelle Patientenfeedback ist für das Gelingen der Aufklärung entscheidend [937].

Zu Empfehlung 8.3

ten stärker in Entscheidungen eingebunden werden möchten und höhere Anforderungen an Aufklärung und Entscheidungsfindung stellen [945].

**Zu Empfehlung 8.4**

Von Patienten als wichtig erachtete und gewünschte Aufklärungsinhalte unterliegen starken interindividuellen Unterschieden, so dass die Erstellung eines Standardaufklärungskatalogs nicht sinnvoll erscheint [932; 937]. 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 [938]. 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](http://www.patienten-information.de) wird von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung betrieben und ermöglicht sowohl einen Überblick über zahlreiche Patienteninformationen zum Thema als auch eine transparente Qualitätsbewertung der Informationen, so dass der Patient sich über die Seriosität und Zuverlässigkeit der angebotenen Informationen selbst ein Bild machen kann.

**Zu Empfehlungen 8.5 bis 8.7**

**Psychosoziale Probleme**


PCa-Patienten neigen dazu, Beschwerden zu verschweigen oder nicht deren volles Ausmaß zu berichten [934]. 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 [943]. Dieser Tendenz zur Vermeidung „aktiver Copingstrategien“ kann durch eine aktive Nachfrage gegeignet 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 [942].
Lebensqualität und deren Erfassung

Hintergrund

Messinstrumente


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

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

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

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

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

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

Das amerikanische Pendant zum EORTC ist das FACIT-Instrumentarium, bestehend aus dem Kernbogen FACT-G und Prostatakarzinom-Modul FACT-P.
Darüber hinaus wurde im deutschsprachigen Raum ein Prostatakarzinom-spezifisches Modul entwickelt und validiert, das 36 Fragen zu folgenden Symptomen und Beschwerdebereichen beinhaltet [951]:

1. Miktionsbeschwerden (3 Fragen)
2. Inkontinenz (3 Fragen)
3. Partnerschaftliche Probleme (2 Fragen)
4. Sexuelle Probleme (5 Fragen)
5. Erektionsprobleme (2 Fragen)
6. Psychische Probleme (3 Fragen)
7. Schmerzen (5 Fragen)
8. Hitzewallungen (2 Fragen)
9. Ernährung (2 Fragen)
10. Darmfunktion (7 Fragen).

Die übrigen Fragen behandeln weitere Einzelsymptome.


Methodische Aspekte


Anwendungsperspektiven


Zu Empfehlung 8.7

Zu Empfehlung 8.8

Neben den eigenen Erfahrungen von Patienten konnten Gray et al. (1997) [944] 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 [938].
9. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [957]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren orientiert sich an der Methodik der Nationalen VersorgungsLeitlinien [958]. Als Grundlage für die Qualitätsindikatoren dienten alle starken Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) sowie Statements mit hoher Evidenz (LoE 1). Diese Empfehlungen und Statements wurden durch einen Methodiker in potenzielle Indikatoren überführt und von den Experten der AG Qualitätsindikatoren schriftlich nach folgenden definier-ten Kriterien bewertet:

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

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

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

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


Die Indikatoren sind als vorläufig bewertete Vorschläge zu verstehen. Eine abschließende Bewertung kann erst nach einem erforderlichen Pilottest mit Datenerhebung erfolgen.
### Tabelle 18: Vorschläge für Qualitätsindikatoren

<table>
<thead>
<tr>
<th>Qualitätsindikator</th>
<th>Referenz Empfehlung</th>
<th>Evidenzgrundlage/weitere Informationen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>QI 1: Befundbericht Stanzbiopsie</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Z:</strong> Anzahl Patienten mit Befundbericht mit Angabe von:</td>
<td><strong>Empfehlung 4.32</strong></td>
<td><strong>2009</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>• Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche/Gesamtstanzzyllinderfläche</td>
<td>• Anzahl und Lokalisation Karzinom-positiver Gewebeproben.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grades, jeweils in „%“.</td>
<td>• Semiquantitative Abschätzung des Prozentsatzes der Gesamtkarzinomfläche/Gesamtstanzzyllinderfläche.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Angabe des Gesamt-Gleason-Scores.</td>
<td>• Gleason-Grad: Angabe aller primären und sekundären Grade sowie des am wenigsten differenzierten Grades, jeweils in „%“. Angabe des Gesamt-Gleason-Scores.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N:</strong> Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom und Stanzbiopsie</td>
<td>• Lymphgefäβ- (L) und Venen- (V) Invasion (L0 oder L1, V0 oder V1).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Perineurale Infiltration (Pn0 oder Pn1), wenn beurteilbar, sollen eine Kapsel-infiltration, ein kapselüberschreitendes Wachstum (cT3a) und eine Samenblasen-infiltration (cT3b) angegeben werden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>QI 2: Befundbericht Lymphknoten</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Z:</strong> Anzahl Patienten mit Befundberichten mit Angabe von:</td>
<td><strong>Empfehlung 4.39</strong></td>
<td><strong>modifiziert 2014</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>• Zahl befallener LK im Verhältnis zu entfernten LK</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Qualitätsindikator</td>
<td>Referenz Empfehlung</td>
<td>Evidenzgrundlage/weitere Informationen</td>
</tr>
<tr>
<td>--------------------</td>
<td>---------------------</td>
<td>----------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>QI 3: Active surveillance</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Z:</strong> Anzahl Patienten mit</td>
<td></td>
<td>modifiziert 2014</td>
</tr>
<tr>
<td>• PSA-Wert ≤ 10 ng/ml und</td>
<td></td>
<td>LoE 4, Expertenkonsens basierend auf [316-318]</td>
</tr>
<tr>
<td>• Gleason-Score ≤ 6 und</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• cT1 oder cT2a und</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Tumor in ≤ 2 Stanzen bei Entnahme von 10-12 Stanzen und</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• ≤ 50 % Tumor pro Stanze vor Beginn der AS</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N:</strong> Alle Patienten mit der Erstdiagnose eines PCa und Active Surveillance</td>
<td>Empfehlung 5.8</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>a. Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active-Surveillance) sollen folgende Parameter sein:</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• PSA-Wert ≤ 10 ng/ml;</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Gleason-Score ≤ 6;</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• cT1 oder cT2a;</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• ≤ 50 % Tumor pro Stanze.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>b. Bei Gleason 3+4 (7a) sollte AS im Rahmen von Studien geprüft werden.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>QI 4: Strahlentherapie und hormonablativer Therapie bei lokal begrenztem PCa mit hohem Risiko</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Z:</strong> Anzahl Patienten mit zusätzlicher neo- und/oder adjuvanter hormonablativer Therapie</td>
<td>Empfehlung 5.23a</td>
<td>modifiziert 2011</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N:</strong> Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakazinoms T1-2 N0 M0 mit hohem Risiko und perkutaner Strahlentherapie</td>
<td></td>
<td>LoE 1+</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit lokal begrenztem Prostatakazinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine (neo-) und/oder adjuvante hormonablativer Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung des Überlebens erreicht.</td>
<td></td>
<td>Neoadjuvant: [425; 426]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Neoadjuvant und adjuvant: [427-432]</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>QI 5: LDR bei lokalbegrenztem PCa mit hohem Risiko</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Z:</strong> Anzahl Patienten mit LDR Monotherapie</td>
<td>Empfehlung 5.27</td>
<td>2011</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>N:</strong> Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakazinoms T1-2 N0 M0 mit hohem Risiko</td>
<td></td>
<td>[159; 409; 459-462]</td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit einem Prostatakazinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.</td>
<td>Qualitätsziel: keine LDR-Monotherapie</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Anmerkungen: Hohes Risiko: PSA &gt; 20 ng/ml oder Gleason-Score = 8 oder cT-Kategorie 2c</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Anmerkungen: Hohes Risiko: PSA &gt; 20 ng/ml oder Gleason-Score = 8 oder cT-Kategorie 2c</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Qualitätsindikator</td>
<td>Referenz Empfehlung</td>
<td>Evidenzgrundlage/weitere Informationen</td>
</tr>
<tr>
<td>----------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>QI 6: Strahlentherapie und hormonablative Therapie bei lokal fortgeschrittenem PCA</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Z: Anzahl Patienten mit zusätzlicher hormonablater Therapie</td>
<td>Empfehlung 5.47</td>
<td>modifiziert 2011</td>
</tr>
<tr>
<td>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinom T3-4 N0 M0 und perkutaner Strahlentherapie</td>
<td>a. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die sich für eine Strahlentherapie entscheiden, sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine hormonablative Therapie erhalten.</td>
<td>Neoadjuvant: [425; 426; 595; 596; 601; 959]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>b. Die Gesamtdauer der hormonablativen Therapie soll mindestens zwei, besser drei Jahre betragen. Hiervon können bis zu sechs Monate neoadjuvant erfolgen.</td>
<td>Adjuvant: [427; 428; 430; 596-598; 603]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>zusätzlich: [593; 599; 600; 602; 604-606]</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>QI 7: Strahlentherapie und hormonablative Therapie bei PCa mit Lymphknotenmetastasen</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Z: Anzahl Patienten mit zusätzlicher hormonablater Therapie</td>
<td>Empfehlung 5.59</td>
<td>2009</td>
</tr>
<tr>
<td>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom mit histolog. gesicherten Lymphknotenmetastasen und perkutaner Strahlen-therapie</td>
<td>Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird, soll sie in Kombination mit einer hormonablativen Therapie von mindestens zwei, besser drei Jahren Dauer durchgeführt werden.</td>
<td>LoE 1+</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>[432; 593]</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>QI 8: Salvage-Radiotherapie bei rezidiviertem PCa</strong></td>
<td>Empfehlung 6.10</td>
<td>2009</td>
</tr>
<tr>
<td>Z: Anzahl Patienten mit Beginn der SRT und bei PSA&lt;0,5ng/ml</td>
<td>a. Die SRT soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT &lt; 0,5ng/ml).</td>
<td>LoE 2-3</td>
</tr>
<tr>
<td>N: Alle Patienten Z.n. RPE und PSA-Rezidiv und SRT</td>
<td>SRT = Salvage-Radiotherapie</td>
<td>[645; 711; 712; 714]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>QI 9: Prävention von Kieferosteonekrosen</strong></td>
<td>Empfehlung 6.54</td>
<td>modifiziert 2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Z: Anzahl Patienten mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Therapie</td>
<td>Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab</td>
<td>Literatur: [790; 800]</td>
</tr>
<tr>
<td>N: Alle Patienten mit PCa und Bisphosphonat o. Denosumab-Therapie</td>
<td>• eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung</td>
<td>Expertenkonsens</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• sowie eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
## QI 10: Postoperative Komplikationen nach Radikaler Prostatektomie

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

### Anmerkungen:

Quelle für Klassifikation: [960]

- Grad III Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist
- Grad IIIa wie zuvor jedoch ohne Vollnarkose
- Grad IIIb wie zuvor jedoch mit Vollnarkose
- Grad IV Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
- Grad IVa Versagen eines Organs
- Grad IVb Versagen mehrerer Organe

## QI 11: Komplikationen nach Strahlentherapie

<table>
<thead>
<tr>
<th>Qualitätsindikator</th>
<th>Referenz Empfehlung</th>
<th>Evidenzgrundlage/weitere Informationen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>N:</strong> Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms T1-2 N0 M0 und definitiver und adjuvanter Strahlentherapie</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Anmerkung:

Quelle für Klassifikation: [843]
10. Forschungsfragen


1. Versorgungsforschung

Es ist nicht geklärt, inwieweit die Leitlinieninhalte zur Anwendung kommen und welchen Einfluss dies auf die Versorgung hat.


2. Pathomorphologische Untersuchungen

Die Leitliniengruppe befürwortet Studien zur Sicherung der Biopsiebewertung und zu Markern für die Aggressivitätsbeurteilung der Karzinome.

3. Diagnostik und Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarsinoms

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 Prostatakarsinoms.

4. Diagnostik und Therapie des Rezidivs

Die Leitliniengruppe sieht vorrangig Forschungsbedarf hinsichtlich folgender Fragen:

- Nutzen der PET/CT bei einem biochemischen Rezidiv (PSA-Wert >1 ng/ml) vor einer Salvage-Strahlentherapie oder vor einer Salvage-Lymphadenektomie
- Nutzen und Schaden der operativen Therapie eines Rezidivs nach perkutaner Strahlentherapie
- Stellenwert hat HIFU bei der Behandlung des Rezidivs
10. Forschungsfragen

- Therapie der regionalen Lymphknotenprogression

5. Diagnostik und Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Die Leitliniengruppe sieht Forschungsbedarf zu folgenden Themen:

- Bildgebung zur Diagnostik von Metastasen
- Sequenztherapie verschiedener Therapieoptionen
- Head-to-head-Vergleiche der unterschiedlichen Therapieoptionen
### 11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus I – Diagnose und Staging 153

### 12. Tabellenverzeichnis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabelle</th>
<th>Thema</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>Mitglieder der Leitliniengruppe 2006-2014 9</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN 19</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Schema der Empfehlungsgraduierung 20</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Änderungen der Empfehlungen bei der Aktualisierung 2011 21</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>Änderungen der Empfehlungen bei der Aktualisierung 2014 22</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>Übersicht der in Lilja et al. 2011 ermittelten Risiken und von den Autoren der Studie vorgeschlagenen Kontrollintervallen 40</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>Gewicht der zum Charlson-Score [307] beitragenden Begleiterkrankungen. Der Charlson-Score wird durch Addition der Punkte eines Patienten berechnet. 83</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>Klassifikation des Gesundheitszustandes der American Society of Anesthesiologists (ASA) [310] 84</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>Studien zum Prostatakarzinom unter Aktiver Überwachung mit mindestens 5 Jahren medianer Nachbeobachtung und mindestens 90 Patienten 88</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>Morbidität und Mortalität nach radikaler Prostatektomie 98</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>Ergebnisse systematischer Reviews zu HIFU bei lokal begrenztem Prostatakarzinom [531; 532] 118</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>Ergebnisse (Follow-up &gt; 7 Jahre) von Kollektiven mit cT3-cT4, die mit RPE behandelt wurden 123</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>TNM-Klassifikation (7. Edition) für die Stadien T3 und T4 (Quelle: <a href="http://www.cancerstaging.org">www.cancerstaging.org</a>) 125</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>Retrospektive Subgruppenanalyse (PSA) 183</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>Typische und häufige Nebenwirkungen einer hormonablativen Therapie und Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung, die dem Patienten vermittelt werden sollen (in Anlehnung an [100]) 208</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>Prophylaxe und Behandlung häufiger Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom 209</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>WHO-Schema zur Schmerztherapie 214</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>Vorschläge für Qualitätsindikatoren 236</td>
</tr>
</tbody>
</table>
## Anhänge

### 13.1 Schlüsselfragen und Autorengruppen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Schlüsselfragen</th>
<th>Autoren</th>
<th>Jahr / Aktualisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Lokal begrenztes Prostatakarzinom</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stellenwert von Komorbiditätsklassifikationen als Unterstützung bei der Therapieentscheidung beim frühen Prostatakarzinom</td>
<td>Fröhner, Wirth, Wedding</td>
<td>2. Aktualisierung 2014</td>
</tr>
<tr>
<td>Schlüsselfragen</td>
<td>Autoren</td>
<td>Jahr / Aktualisierung</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------------------------------------------------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------</td>
<td>---------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gibt es eine Indikationsstellung für die primäre hormonablativ Therapie beim nichtmetastasierten PCa?</td>
<td>Ebert, Lümmen</td>
<td>Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011</td>
</tr>
<tr>
<td>Schlüsselfragen</td>
<td>Autoren</td>
<td>Jahr / Aktualisierung</td>
</tr>
<tr>
<td>---------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>--------------------------------------------</td>
<td>-------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Sollen Patienten in der klinischen Kategorie T3 und T4, die eine locale kurativ intendierte Therapie (RPE, RT, BT) erhalten, lymphadenekтомiert werden?</td>
<td>Thüroff, Thomas, Burchard, Heidenreich, Küfer, Wiegel</td>
<td>Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011</td>
</tr>
<tr>
<td>Sollen alle Patienten in der klinischen Kategorie T3 und T4, die eine locale kurativ intendierte Therapie (RPE, RT, BT) erhalten, adjuvant oder/und neoadjuvant therapiert werden?</td>
<td>Miller, Borchers, Fichtner, Rübben, Schostak, Wiegel</td>
<td>Ersterstellung 2009 und/oder 1. Aktualisierung 2011</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Rezidiviertes oder metastasiertes Prostatakarzinom**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Geriatrisches Assessment bei Patienten vor Chemotherapie</th>
<th>Wedding, Weißbach</th>
<th>2. Aktualisierung 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Schlüsselfragen</td>
<td>Autoren</td>
<td>Jahr / Aktualisierung</td>
</tr>
<tr>
<td>------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Behandlung des metastasierten PCa: Therapie der Harnstauung bei kastrationsresistentem PCa.</td>
<td>Weißbach, Heidenreich</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Diagnostik/ Stadieneinteilung

| Stellenwert des PET/CT bzw. PET/MRT beim PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie bzw. Strahlentherapie | Kotzerke, Miller, Wiegel | 2. Aktualisierung 2014 |
| Stellenwert immunhistochemischer Zusatzuntersuchungen | Kristiansen, Wernert, Weißbach | 2. Aktualisierung 2014 |

### Risikofaktoren/Prävention/Früherkennung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Risikoadaptierte Zeitabstände, Altersbeginn der Früherkennung</th>
<th>Rübben, Börgermann, Egidi</th>
<th>2. Aktualisierung 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Reha/Nachsorge</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 13.2. Änderungen der Empfehlungen durch Aktualisierung 2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>Version 2011</th>
<th>Version 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Zu 3. Früherkennung und Biopsie</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Zu 3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Männer, die mindestens 40 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen** über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden.

Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, gegebenenfalls über erforderliche weitere Maßnahmen wie die Biopsie der Prostata sowie die Behandlungsoptionen und deren Risiken. (2011: Empfehlung 3.2)

**Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen prinzipiell über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden.**

Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden.

Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen. (2014: Empfehlung 3.2)

**Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll die Bestimmung des PSA und eine digitale-rektale Untersuchung als Untersuchungsmethoden empfohlen werden.** (2011: Empfehlung 3.3)

**Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden. Zusätzlich sollte eine digitale-rektale Untersuchung empfohlen werden.** (2014: Empfehlung 3.3)

Im Rahmen der Früherkennung sollen nur quantitative PSA-Testverfahren angewandt werden. Die ermittelten Messwerte sollen unter Nennung des benutzten PSA-Messverfahrens und seiner Kalibrierung interpretiert werden. Es sollen nur PSA-Messverfahren verwendet werden, für die Referenzbereiche individuell definiert wurden. Teststreifen sollen nicht eingesetzt werden. (2011: Empfehlung 3.5)

Im Rahmen der Früherkennung sollen nur quantitative PSA-Testverfahren angewandt werden. Die ermittelten Messwerte sollen unter Nennung des benutzten PSA-Messverfahrens und seiner Kalibrierung interpretiert werden. Es sollen nur PSA-Messverfahren verwendet werden, für die Referenzbereiche individuell definiert wurden. Teststreifen sollen nicht eingesetzt werden.

Ein PSA-Wert von < 2 ng/ml sollte in einem Intervall von zwei Jahren oder individuell in einem längeren Intervall kontrolliert werden. Bei darüber liegenden Werten (> 2 ng/ml) sollte ein Untersuchungsintervall von einem Jahr oder individuell auch kürzer eingehalten werden.


Für Männer, die weiterhin eine PSA-Früherkennungsuntersuchung wünschen, sollte sich das Intervall der Nachfolgeuntersuchung am aktuellen PSA-Wert und am Alter der Patienten orientieren, sofern keine Indikation zur Biopsie gegeben ist.

**Altersgruppe ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung >10 Jahre**

- PSA <1 ng/ml: Intervall alle 4 Jahre
- PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre
- PSA > 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr

Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen. (2014: Empfehlung 3.6)
### Version 2011

Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden:

- kontrollierter PSA-Wert von $\geq 4 \text{ ng/ml}^*$ bei der erstmaligen Früherkennungsuntersuchung unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;
- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalen-rektalen Untersuchung;
- auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens). *(2011: Empfehlung 3.8)*

Zu 4.2 Staging

Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik nach Operation soll bei einem PSA-Wert $< 1 \text{ ng/ml}$ keine PET/CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen. *(2011: Empfehlung 4.19)*

Zu 4.3 Pathomorphologische Untersuchungen


a. Sind nur zwei der genannten Kriterien vorhanden, sollte die Diagnose atypischer Drüsen bzw. einer so genannten atypischen mikroglandulären Proliferation („atypical small acinar proliferation – ASAP“) oder „atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“ gestellt werden mit einer weiteren Unterteilung in „wahrscheinlich gutartig“, „wahrscheinlich bösartig“ oder „unklarer Dignität“.

b. Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen um die Formationen des gewöhnlichen Prostatakarzinoms sollten in unklaren Fällen immunhistochemische Färbungen sowohl für p63 als auch für Basalzellekeratine durchgeführt werden.

### Version 2014

Im Rahmen der Früherkennung soll eine Prostatabiopsie bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen werden:

- kontrollierter PSA-Wert von $\geq 4 \text{ ng/ml}^*$ bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren;
- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung;
- auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens)

Beim jüngeren Patienten kann individuell auch bei niedrigeren PSA-Werten eine Biopsie-Indikation gestellt werden. *(2014: Empfehlung 3.7)*

Zu 4.2 Staging

Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik *(s. Empfehlung 6.2)* nach radikaler Prostatektomie soll bei einem PSA-Wert $< 1 \text{ ng/ml}$ keine PET/CT zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen. *(2014: Empfehlung 4.19)*


- Sind nur zwei der genannten Kriterien vorhanden, sollte die Diagnose atypischer Drüsen bzw. einer so genannten atypischen mikroglandulären Proliferation („atypical small acinar proliferation – ASAP“) oder „atypical glands suspicious for prostate cancer – ATYP“ gestellt werden.

Zum Nachweis des Fehlens von Basalzellen sollten in unklaren Fällen geeignete immunhistochemische Färbungen durchgeführt werden. *(2014: Empfehlung 4.23)*

In Fällen mit konventionell-morphologisch eindeutig benignen oder malignen Läsionen soll keine Immunhistochemie durchgeführt werden. *(2014: Empfehlung 4.24)*

In den Fällen, in denen mit konventionell-morphologischen Methoden die Dignität einer Läsion nicht eindeutig festzustellen ist, soll eine immunhistochemische Abklärung mit ein oder zwei Basalzellmarker erfolgen. Zusätzlich können Positivmarker des Prostatakarzinoms eingesetzt werden. *(2014: Empfehlung 4.25)*

* * *
<table>
<thead>
<tr>
<th>Version 2011</th>
<th>Version 2014</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Zu 4.3.2.3. Grading**


Zusätzlich zum Gleason-Score kann ein Grading nach Mostofi/WHO oder Helpap durchgeführt werden.

Für die Aufarbeitung von Lymphknoten soll folgendes Vorgehen eingehalten werden:

- die Lymphknoten sollen getrennt nach Regionen beurteilt werden;
- es soll die makroskopisch erkennbare Anzahl der Lymphknoten bestimmt werden;
- alle erkennbaren Lymphknoten sollen vollständig eingebettet und histologisch untersucht werden;

Nach histologischer Untersuchung soll die pN-Kategorie (pN0 oder pN1) unter Angabe der Zahl vom Karzinom befallen Lymphknoten pro Zahl der untersuchten Lymphknoten angegeben werden.

Zusätzlich zur Unterklassifikation des pT2 Karzinoms soll ein Maß für die Tumorgröße angegeben werden. (2014: Empfehlung 4.30)


**Zu 5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms**

**Zu 5.1 Therapieplanung und Aufklärung**

Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nichtmetastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention, das Konzept eines verzögerten Voranges (Active Surveillance) und eine palliative Therapie aufgeklärt werden.


Aktive Überwachung (Active Surveillance) erfordert eine besonders intensive ärztliche Beratung und Begleitung. (2014: Empfehlung 5.2)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Version 2011</th>
<th>Version 2014</th>
</tr>
</thead>
</table>
| Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung für eine nichtkurativ intendierte Therapiestrategie ausschlaggebend und sind vom behandelnden Arzt zu beachten:  
• Patientenpräferenz;  
• eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten;  
Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko. | 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. (2014: Empfehlung 5.3) |
| Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die für eine lokale kurative Behandlung in Frage kommen, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie, externe perkutane Strahlentherapie und Brachytherapie, sondern auch über Active Surveillance (AS) informiert werden. | gestrichen |
| Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen von radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Active-Surveillance-Strategie abgewogen werden. | Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) abgewogen werden. (2014: Empfehlung 5.4) |
| Patienten, für die eine kurative Therapie in Frage kommt, soll te 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.  
Anmerkung: Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. | 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.  
Anmerkung: Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. (2014: Empfehlung 5.5) |
| Bestandteil der Aufklärung über Active Surveillance soll neben den Vorteilen auch die fehlende Verfügbarkeit von Langzeitdaten und die Unsicherheit der Ergebnisse aufgrund kleiner Studienpopulationen sein. | gestrichen |
| Voraussetzung für die Wahl einer Active-Surveillance-Strategie sollen folgende Parameter sein:  
• PSA-Wert ≤ 10 ng/ml;  
• Gleason-Score ≤ 6;  
• cT1c und cT2a;  
• Tumor in ≤ 2 Stanzen;  
• ≤ 50 % Tumor pro Stanze. | Voraussetzung für die Wahl einer Active-Surveillance-Strategie sollen folgende Parameter sein:  
• PSA-Wert ≤ 10 ng/ml;  
• Gleason-Score ≤ 6;  
• cT1 und cT2a;  
• Tumor in ≤ 2 Stanzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzen  
• ≤ 50 % Tumor pro Stanze.  
Bei Gleason 3+4 (7a) sollte AS im Rahmen von Studien geprüft werden. (2014: Empfehlung 5.8) |
<table>
<thead>
<tr>
<th>Version 2011</th>
<th>Version 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Active Surveillance&quot; soll verlassen werden, wenn</td>
<td>Wenn die Einschlusskriterien in einem Kriterium nicht mehr erfüllt sind, oder sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als drei Jahre verkürzt, soll zu einer Beendigung der Aktiven Überwachung geraten werden. (2014: Empfehlung 5.10)</td>
</tr>
<tr>
<td>• sich die PSA-Verdopplungszeit auf weniger als 3 Jahre verkürzt,</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• sich der Malignitätsgrad auf einen Gleason-Score über 6 verschlechtert,</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Tumor in &gt;2 von 10 bis 12 Stanzen nachgewiesen wird oder</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• &gt;50 % Tumor in einer Stanze nachgewiesen wird.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>„Active Surveillance“ soll verlassen werden, wenn der Patient dies wünscht.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Zu 6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakzarinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:</td>
<td>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakzarinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:</td>
</tr>
<tr>
<td>• Eine Heilung kann nicht erreicht werden.</td>
<td>• Eine Heilung kann nicht erreicht werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Eine Änderung der konventionellen antihormonellen Therapie oder eine zusätzliche Chemo- oder Steroidtherapie kann Symptome lindern.</td>
<td>Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. (2014: Empfehlung 6.24)</td>
</tr>
<tr>
<td>• Die Überlebenszeit wird durch eine Chemotherapie oder eine Zweitlinientherapie mit Abirateron im Mittel um einige Monate verlängert.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Die Therapien sind mit Nebenwirkungen verbunden.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Die Auswirkungen auf die Lebensqualität sind unzureichend untersucht. (2011: Empfehlung 6.24)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Folgende Faktoren sind für die Therapieentscheidung bei asymptomatischer Progression ausschlaggebend und sollen berücksichtigen werden:</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Nebenwirkungen der Therapieoptionen;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Patientenpräferenz;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Lebenserwartung und Lebensqualität durch Alter oder Komorbidität;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Progressionsdynamik;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 13.2 Änderungen der Empfehlungen bei den Aktualisierungen 2011 und 2014

#### Version 2011

Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden:
- Symptomatik
- Nebenwirkungen der Therapieoptionen
- Patientenpräferenz
- Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität
- Progressionsdynamik;
  Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.

#### Version 2014

Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierbare Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben, bzw. nicht gegeben ist. (2014: Statement 6.27)

Patienten mit erhöhtem ECOG-Performance-Status (ECOG ≥ 2) oder erniedrigtem Karnofsky-Index (< 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. (2014: Statement 6.28)

Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich. (2014: Statement 6.29)

### Zu 6.4.1 Erstlinientherapie asymptomatische Patienten

#### Version 2011


Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden:
- Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation.
- Eine kombinierte Androgendeprivation ist mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden.

Für die sekundäre Hormonmanipulation ohne vorausgegangene Chemotherapie ist eine Verlängerung des Überlebens nicht nachgewiesen.

Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Chemotherapie angeboten werden bei
- raschem PSA-Anstieg (PSAD < 3 Monate);
- Progression in der Bildgebung;
- PSA-Anstieg und Therapiewunsch.

Eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen ist nicht erwiesen. (2011: Empfehlung 6.29)


Wenn sich ein Patient mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden hat, soll eine der folgenden Optionen angeboten werden:
- Abirateron
13.2 Änderungen der Empfehlungen bei den Aktualisierungen 2011 und 2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>Version 2011</th>
<th>Version 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Docetaxel</td>
<td>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder</td>
</tr>
<tr>
<td>Sipuleucel-T (2014: Empfehlung 6.33)</td>
<td>gering symptomatischer und progredienter Erkrankung sollte Abirateron als</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>werden, dass bisher keine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt wurde.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>(2014: Empfehlung 6.34)</td>
</tr>
<tr>
<td>• Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer</td>
<td>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder</td>
</tr>
<tr>
<td>oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung kann Docetaxel als</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>werden, dass die Therapie mit Docetaxel mit stärkeren Nebenwirkungen belas-</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>test ist. (2014: Empfehlung 6.35)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer</td>
<td>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder</td>
</tr>
<tr>
<td>oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung und keinem Nachweis</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>viszeraler Metastasen kann Sipuleucel-T als Erstlinientherapie angeboten</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie mit</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Sipuleucel-T zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führt. Es führt</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>aber nicht zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>nicht zu einer biochemischen oder bildgebenden Remission. (2014: Empfehlung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>6.36)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zu 6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten

Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden:

• es handelt sich um eine palliative Therapiesituation;
• die genannten Therapieoptionen führen nur bei einem Teil der Patienten zu einer Symptomverbesserung, einem Rückgang von Krankheitszeichen oder einer Lebensverlängerung;
• die Gabe von Zytostatika ist gegenüber der Gabe von antimetabolischen Substanzen oder Steroiden mit mehr Nebenwirkungen verbunden.

gestrichen

Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden:

• Chemotherapie
• Hormonablative Therapie
• Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednisone);
• Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper
• lokale perkutane Strahlentherapie;
• Radionuklidtherapie;
• symptombezogene Supportivtherapie. (2011: Empfehlung 6.32)

Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden:

• Chemotherapie mit Docetaxel
• Abirateron
• Radium-223 bei ossärer Metastasierung


Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie eine der folgenden Therapieoptionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden:

• Chemotherapie mit Docetaxel
• Abirateron
• Radium-223 bei ossärer Metastasierung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Version 2011</th>
<th>Version 2014</th>
</tr>
</thead>
</table>
| Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer und progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≤ 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden. (2014: Empfehlung 6.41) | Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≤ 2, Karnofsky-Index < 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:  
  - Abirateron  
  - Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist  
  - Radium-223 bei ossärer Metastasierung  
  - Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)  

**Zu 6.4.3. Zweitlinientherapie**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Version 2011</th>
<th>Version 2014</th>
</tr>
</thead>
</table>
  - Abirateron  
  - Enzalutamid  
  - Cabazitaxel  
  - Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung  
13.2 Änderungen der Empfehlungen bei den Aktualisierungen 2011 und 2014

<table>
<thead>
<tr>
<th>Version 2011</th>
<th>Version 2014</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Zu 6.5 Therapie von Knochenmetastasen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-------------------------------------</td>
<td>--</td>
</tr>
<tr>
<td>Zur palliativen Therapie von Knochenmetastasen stehen neben der analgetischen Behandlung die</td>
<td>Die Therapie ossärer Metastasen ist Bestandteil des onkologischen Gesamtkonzeptes (siehe Empfehlungen 6.32, 6.37, 6.41, 6.43, 6.48). Patienten mit ossären Metastasen soll zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</td>
</tr>
<tr>
<td>• antihormonelle Therapie</td>
<td>• medikamentöse Schmerztherapie</td>
</tr>
<tr>
<td>• Chemotherapie</td>
<td>• lokale Bestrahlung, siehe Empfehlung 6.51</td>
</tr>
<tr>
<td>• lokale Bestrahlung (ggf. in Kombination mit chirurgischer Intervention bei spinaler Kompression),</td>
<td>• operative Intervention (in der Regel in Kombination mit Bestrahlung)</td>
</tr>
<tr>
<td>• Gabe von Bisphosphonat und von Denosumab sowie die Applikation von Radionukliden zur Verfügung. (2011: Empfehlung 6.38)</td>
<td>• Bisphosphonat oder Denosumab, siehe Empfehlung 6.53</td>
</tr>
<tr>
<td>Modifizierte Empfehlung</td>
<td>Modifizierte Empfehlung</td>
</tr>
<tr>
<td>a. Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen bei folgenden Situationen eingesetzt werden: - drohender spinaler Kompression - erhöhtem Frakturrisiko.</td>
<td>Die lokale perkutane Bestrahlung soll bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden:</td>
</tr>
<tr>
<td>• Persistierende lokalisierte Knochenschmerzen</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• drohende spinale Kompression (ggf. nach operativer Intervention)</td>
<td>• nach operativer Stabilisierung erhöhtes Frakturrisiko (2014: Empfehlung 6.51)</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab
- eine zahnärztliche Untersuchung und die erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie

Zur Prävention von Kieferosteonekrosen soll vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab
- eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie
- eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu überdurchschnittlicher Mundhygiene stattfinden (2014: Empfehlung 6.54)
### 13.3 Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Verfahren</th>
<th>Erektile Dysfunktion</th>
<th>Blasenstörungen (Harninkontinenz/ Entleerungsstörungen)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Radikale Prostatektomie</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EBRT</td>
<td>70 %, markedly reduced by nerve sparing operation (14 %⁻⁻⁻⁻ 56,6 %)</td>
<td>5-10 % (persistent incontinence) 30-40 % (acute form of incontinence) 1⁻⁻⁻⁻ 7,2 % late urinary symptoms 5⁻⁻⁻⁻ 10 % (acute retention)</td>
</tr>
<tr>
<td>LDR</td>
<td>50⁻⁻⁻⁻ 70 %</td>
<td>30⁻⁻⁻⁻ 40 % (acute form of incontinence) 1⁻⁻⁻⁻ 7,2 % late urinary symptoms 5⁻⁻⁻⁻ 10 % (acute retention)</td>
</tr>
<tr>
<td>HDR</td>
<td>Keine Angaben</td>
<td>Keine Angaben</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>EBRT</td>
<td>45⁻⁻⁻⁻ 55 % late effect: (2y) 48 %</td>
<td>15⁻⁻⁻⁻ 40 % (persistent incontinence) 30⁻⁻⁻⁻ 40 % (acute form of incontinence) 1⁻⁻⁻⁻ 7,2 % late urinary symptoms 5⁻⁻⁻⁻ 10 % (acute retention)</td>
</tr>
<tr>
<td>LDR</td>
<td>34⁻⁻⁻⁻ late effect (1y.) 34 %</td>
<td>1⁻⁻⁻⁻ 5⁻⁻⁻⁻ 22 % (acute retention) --</td>
</tr>
<tr>
<td>HDR</td>
<td>40⁻⁻⁻⁻ 86 % late effect: 40(2y)</td>
<td>--</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [157]</strong></td>
<td>70⁻⁻⁻⁻ 10⁻⁻⁻⁻ 10⁻⁻⁻⁻ 56,6 % (nerve sparing) 75 % standard Late effect: 75 % both</td>
<td>5⁻⁻⁻⁻ 10⁻⁻⁻⁻ 56,6 % (nerve sparing) 75 % standard Late effect: 75 % both</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>EAU 2007 (Leitlinie) [100]</strong></td>
<td>29⁻⁻⁻⁻ 10⁻⁻⁻⁻ 20⁻⁻⁻⁻ 56,6 % nerve sparing, 75 % standard Late effect: 75 % both</td>
<td>5⁻⁻⁻⁻ 10⁻⁻⁻⁻ 56,6 % nerve sparing, 75 % standard Late effect: 75 % both</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Wilt 2008 (syst. Review) [289]</strong></td>
<td>&lt;5⁻⁻⁻⁻ 86 %</td>
<td>&lt;5⁻⁻⁻⁻ 86 %</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>U.S. Preventive Services Task Force, 2002 (syst. Review) [290]</strong></td>
<td>20⁻⁻⁻⁻ 70 %</td>
<td>20⁻⁻⁻⁻ 70 %</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Mambourg 2006 (HTA) [291]</strong></td>
<td>76⁻⁻⁻⁻ 80 %</td>
<td>45⁻⁻⁻⁻ 63,5 %</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Vargas 2005 [296], Grills 2004 [297] (Kohortenstudien)</strong></td>
<td>--</td>
<td>--</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Erektile Dysfunktion

**Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [157]**
- 70 %, markedly reduced by nerve sparing operation (14 %⁻⁻⁻⁻ 56,6 %)
- Late effect: 75 % both

**EAU 2007 (Leitlinie) [100]**
- 29⁻⁻⁻⁻ 10⁻⁻⁻⁻ 20⁻⁻⁻⁻ 56,6 % nerve sparing, 75 % standard
- Late effect: 75 % both

**Wilt 2008 (syst. Review) [289]**
- <5⁻⁻⁻⁻ 86 %

**U.S. Preventive Services Task Force, 2002 (syst. Review) [290]**
- 20⁻⁻⁻⁻ 70 %

**Mambourg 2006 (HTA) [291]**
- 76⁻⁻⁻⁻ 80 %

**Vargas 2005 [296], Grills 2004 [297] (Kohortenstudien)**
- --

#### Blasenstörungen (Harninkontinenz/ Entleerungsstörungen)

**Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [157]**
- 5⁻⁻⁻⁻ 10 % (persistent incontinence)
- 30⁻⁻⁻⁻ 40 % (acute form of incontinence)
- 1⁻⁻⁻⁻ 7,2 % late urinary symptoms
- 5⁻⁻⁻⁻ 10 % (acute retention)

**EAU 2007 (Leitlinie) [100]**
- 0⁻⁻⁻⁻ 50 % (inkl. Fistel 0.3⁻⁻⁻⁻ 15,4 %)
- 15,9 % (5,3 % incontinence)
- 1,5⁻⁻⁻⁻ 22 % (acute retention)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren</th>
<th>EBRT</th>
<th>LDR</th>
<th>HDR</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Wilt 2008 (syst. Review) [289]</td>
<td>5-62 %</td>
<td>2-23,9 %</td>
<td>2-32 %</td>
</tr>
<tr>
<td>U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [290]</td>
<td>15 %-50 %</td>
<td>2 %-16 %</td>
<td>6 %-57 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Mambourg 2006 (HTA) [291]</td>
<td>10-20 %</td>
<td>Keine Angaben</td>
<td>Keine Angaben</td>
</tr>
<tr>
<td>Vargas 2005 [296] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills 2004 [297] (Kohortenstudien)</td>
<td>--</td>
<td>--</td>
<td>--</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Interstitiale Problematik (ohne Blutung)**

| Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [157] | keine | 30 % (persistent events: 10 %) | 3-21 % (Grade II/III proctitis) | Keine Angaben |
| EAU 2007 (Leitlinie) [100] | keine | 12,4 % (only persistent events) | -- | -- |
| Wilt 2008 (syst. Review) [289] | 15 % | 31,8 % | 8-13 % | Keine Angaben |
| U.S. Preventive Services Task Force 2002 (syst. Review) [290] | 0 % | 6 %-25 % | 18 % | Keine Angaben |
| Mambourg 2006 (HTA) [291] | 20,9-23,9 % | 26,7-43 % | Keine Angaben | Keine Angaben |
| Vargas 2005 [296] (nur Toxizität Grad 3-4 berichtet), Grills | -- | -- | -- | 3,9 %-6 % |
### Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Radikale Prostatektomie Inklusive nervenerhaltende Operationsverfahren</th>
<th>EBRT</th>
<th>LDR</th>
<th>HDR</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2004 [297] (Kohortenstudien)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Andere Nebenwirkungen

#### Rektale Blutung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Source</th>
<th>EBRT</th>
<th>LDR</th>
<th>HDR</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [157]</td>
<td>&gt; 30 %, 8 % required treatment</td>
<td>Keine Angaben</td>
<td>Keine Angaben</td>
</tr>
<tr>
<td>Mambourg 2006 (HTA) [291]</td>
<td>0 %</td>
<td>8 %-25 %</td>
<td>Keine Angaben</td>
</tr>
<tr>
<td>Grills 2004 (Kohortenstudie) [297]</td>
<td>--</td>
<td>--</td>
<td>2 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Rektale Verletzung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Source</th>
<th>EBRT</th>
<th>LDR</th>
<th>HDR</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EAU 2007 (Leitlinie) [100]</td>
<td>0-5,4 %</td>
<td>--</td>
<td>--</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Strahleninduziertes Karzinom

<table>
<thead>
<tr>
<th>Source</th>
<th>EBRT</th>
<th>LDR</th>
<th>HDR</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dutch Urological Association 2007 (Leitlinie) [157]</td>
<td>--</td>
<td>RR 1-1,7</td>
<td>--</td>
</tr>
<tr>
<td>EAU 2007 (Leitlinie) [100]</td>
<td>--</td>
<td>RR 1,7-2,34 (Baxter, Liauw, s.u.)</td>
<td>--</td>
</tr>
</tbody>
</table>
14. Literatur


36. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated


267


89. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate


112. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on


217. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific


320. 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


329. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA 1994;271(5):368–74


331. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of


308


524. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, Wawroschek F, Harzmann R. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of < or =10 ng/mL and biopsy Gleason score of < or =6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. BJU Int 2006;97(6):1173–8


<table>
<thead>
<tr>
<th>No.</th>
<th>Authors</th>
<th>Title</th>
<th>Journal</th>
<th>Year</th>
<th>DOI</th>
</tr>
</thead>
</table>


628. Mearini L, D’Ursio L, Collura D, Zucchi A, Costantini E, Formiconi A, Bini V, Muto G, Porena M. Visually directed transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of


659. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85–31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation


711. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer–specific mortality following biochemical recurrence after radical


898. Davison BJ, So Al, Goldenberg SL. Quality of life, sexual function and decisional regret at 1 year after surgical treatment for localized prostate cancer. BJU Int 2007;100(4):780–5


348


