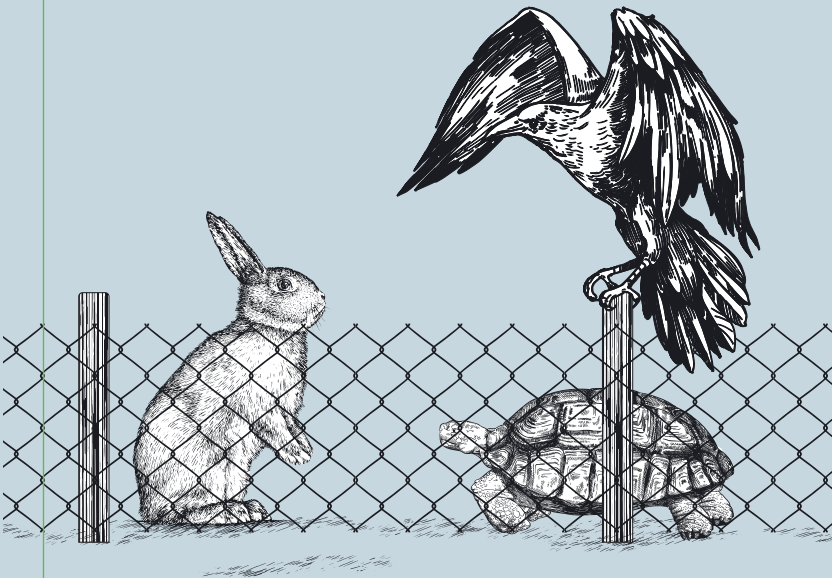


Auf einen Blick

Diagnose und Behandlungspfade des Prostatakarzinoms

Peter Effert | Axel Heidenreich

überarbeitete
5. Auflage
nach aktueller
S3-Leitlinie*



Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Editorial

Nach dem großen Erfolg der ersten vier Ausgaben dieses Leitfadens zur Diagnose und Behandlung des Prostatakarzinoms liegt nun die fünfte Auflage vor.

Diese komplett überarbeitete Fassung basiert auf den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie zur „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ (Version 6, letzte Aktualisierung bei Redaktionsschluss: Oktober 2021) der Deutschen Gesellschaft für Urologie [1] und berücksichtigt aktuelle Entwicklungen. Durch eine übersichtliche Gliederung, klare algorithmische Handlungsempfehlungen und die Möglichkeit, einzelne Punkte im Kommentarteil zu vertiefen, ist jederzeit ein rascher Zugriff auf die wichtigsten Informationen und Referenzen möglich.

Wir wünschen Ihnen eine anregende Lektüre und viel Erfolg bei der Arbeit mit Ihren Patienten.

Der Firma Takeda danken wir für die freundliche Unterstützung des Projekts.



**Prof. Dr. med.
Peter Effert**
Aachen



**Prof. Dr. med.
Dr. h. c.
Axel Heidenreich**
Köln

Inhaltsverzeichnis

Erklärung der Bildmetapher **6**

Abkürzungsverzeichnis **8**

1 Epidemiologie **13**

2 Früherkennung und diagnostische Maßnahmen **25**

– Diagnostik **26**

– Biopsie **28**

– Risikoklassifikation **30**

– Risikoklassifikation nach D'Amico **31**

3 Therapie nach Risikoeinteilung **59**

– Therapieoptionen beim Low-Risk-Prostatakarzinom **60**

– Therapieoptionen beim Intermediate-Risk-Prostatakarzinom **62**

– Therapieoptionen beim High-Risk-Prostatakarzinom **64**

– Adjuvante perkutane Strahlentherapie **66**

– Salvage-Strahlentherapie (SRT) **67**

4 Therapie im Krankheitsverlauf **95**

– Diagnostik und Therapie des biochemischen Rezidivs nach Primärtherapie **96**

– Systemische/medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Prostatakarzinoms **98**

– Systemtherapie des metastasierten, hormonaiven Prostatakarzinoms (mHSPC) **98**

– Androgenunabhängiges oder kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC): Definition, Diagnostik und Faktoren zur Therapieentscheidung **102**

– Therapie des kastrationsresistenten, nicht-metastasierten Prostatakarzinoms (nmCRPC) **104**

– Therapie des kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinoms (mCRPC) **106**

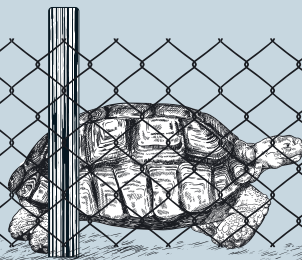
5 Palliative Therapieoptionen **183**

Literaturverzeichnis **195**

Impressum **240**

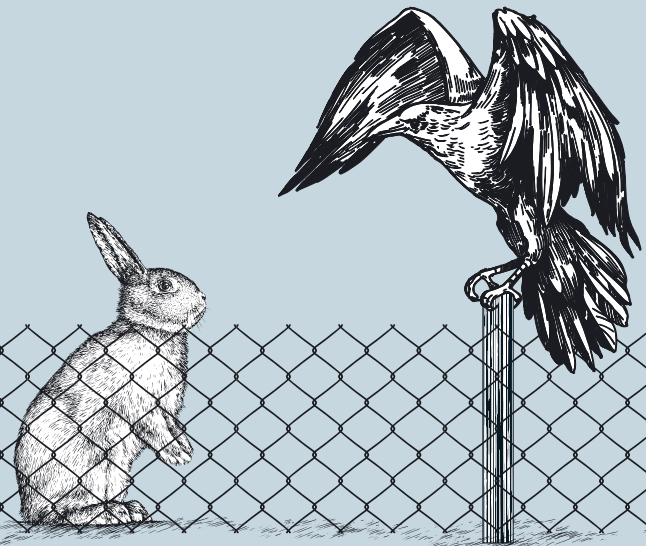
Der Verlauf des Prostatakarzinoms ist bei jedem betroffenen Menschen individuell unterschiedlich. Die Bildmetapher auf der Titelseite symbolisiert die phänotypische Vielfalt dieser Erkrankung.

Die Schildkröte wird den Zaun wohl nie überwinden. Sie steht für das langsam wachsende Prostatakarzinom ohne großes Risikopotenzial. Krankheitsbedingte Symptome sind für den Patienten unwahrscheinlich. Eine kurative Therapie wird mit hoher Sicherheit erfolgreich sein.



Der Zaun bildet die Grenze, die nicht überschritten werden darf. Er steht für die Prostata kapsel.

Der Vogel kümmert sich nicht um Grenzen und wird vermutlich bereits weggefliegen sein, bevor man ihn aufhalten kann. Er steht für das rasch progrediente und schwer beherrschbare Prostatakarzinom.



Der Hase kann plötzlich und unerwartet über den Zaun springen, er wäre schon bereit dafür. Er steht für die unberechenbare, möglicherweise plötzlich rasch fortschreitende Form des Prostatakarzinoms. Für kurative Therapieansätze besteht ein enges Zeitfenster.

Aa.	Arteriae	DRE	Digital-Rectal Examination = digitale rektale Untersuchung (DRU)
AA/P	Abirateron plus Prednison oder Prednisolon	DT	Distress-Thermometer
AARP	American Association of Retired Persons	DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung
ADT	Androgendeprivationstherapie	E. coli	Escherichia-coli-Bakterien
ALSYMPCA	Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer	EAU	European Association of Urology
AMACR	Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase	ECOG	Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group
ARTA	Androgen Receptor-Targeted Agent	EMA	European Medicines Agency
AR	Androgenrezeptor	EMP	Estramustinphosphat
AS	Active Surveillance	EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation = atypische mikroazinäre Proliferation	EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ASS	Acetylsalicylsäure	ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ATYP	Atypical Glands Suspicious for Prostate Cancer = atypische mikroglanduläre Proliferation	fPSA	Freies prostataspezifisches Antigen
AUA	American Urological Association	G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
BPH	Benigne Prostatahyperplasie	GS	Gleason-Score
Bq	Becquerel	Gy	Gray (Energiedosis)
CBZ	Cabazitaxel	HDR-BT	High-Dose-Rate-Brachytherapie
CHAARTED	ChemoHormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer	HGPIN	High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia = hochgradige prostatistische intraepitheliale Neoplasie
COX-2-Inhibitor	Cyclooxygenase-2-Inhibitor	HIFU	Hochintensive fokussierte Ultraschallablation
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom	HPV	Humane Papillomviren
CT	Computertomografie	HR	Hazard Ratio
CUP	Compassionate Use Program	HRPCA	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
CYP17	Cytochrom P450 17	IAD	Intermittierende Androgendeprivation
DCE	Dynamische kontrastverstärkte Bildgebung	IADL	Instrumentelle Aktivitäten nach Lawton/Brody
DDR	DNA Damage Repair	IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
DEXA	Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie	IL-6	Interleukin-6

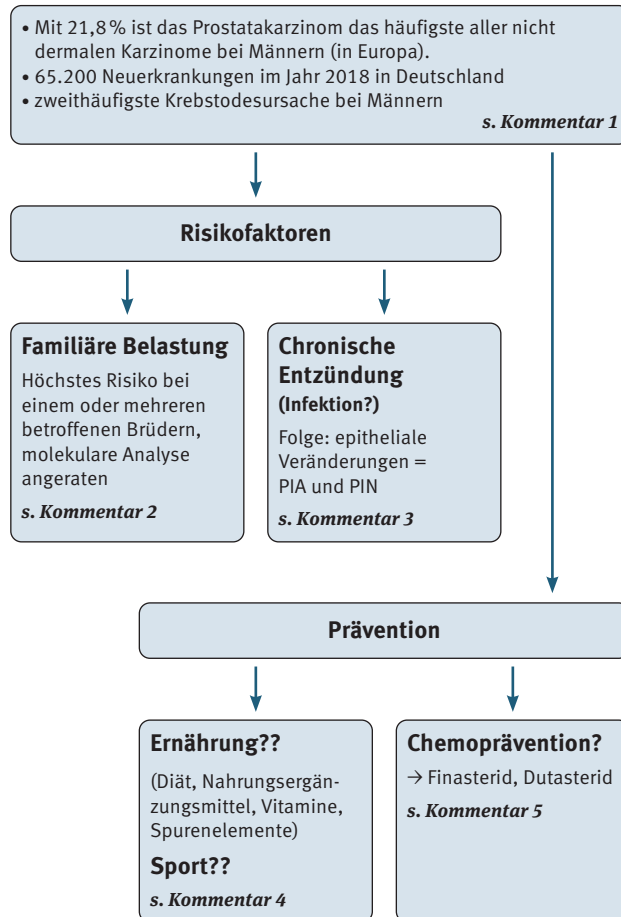
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie	OR	Odds Ratio
IPSS	Internationaler Prostata-Symptom-Score	PARP	Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase
IRE	Irreversible Elektroporation	PCA	Prostatakarzinom
ISUP	International Society of Urological Pathology (Internationale Gesellschaft für Uropathologie)	PCWG2	Prostate Cancer Clinical Trial Working Group
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung	PDE5-Hemmer	Phosphodiesterase-5-Hemmer
KI	Konfidenzintervall	PET	Positronenemissionstomografie
KG	Körpergewicht	PFS	Progressionsfreies Überleben
LDR-BT	Low-Dose-Rate-Brachytherapie	PHI	Prostate-Health-Index
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon	PIA	Proliferative inflammatorische Atrophie
LHRHa	LHRH-Analogen	PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2
mCRPC	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom	PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
MFS	Metastasis-Free Survival = metastasenfreies Überleben	pN-Stadium	Pathologisches TNM-Stadium: Beteiligung der Lymphknoten
mHSPC	Metastasiertes, hormonnaives/hormonsensitives Prostatakarzinom	PREFERE	PREFEREnce based randomized Evaluation of four Treatment Modalities in low or early Intermediate Risk Prostate Cancer
MNA	Minimal Nutritional Assessment	PSA	Prostata-spezifisches Antigen
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomografie	PSA-DT	PSA-Verdopplungszeit
MRT	Magnetresonanztomografie	PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
MUSE	Medicated Urethral System for Erection	pT-Stadium	Pathologisches TNM-Stadium: Größe und Ausdehnung des Tumors
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (USA)	p2PSA	[-2]pro-PSA (Vorläuferform des freien PSA)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	Q_{max}	Maximale Harnflussrate
NF-κB	Nuclear Factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells	RALP	Roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie
nmCRPC	Metastasennegatives, kastrationsresistentes Prostatakarzinom	RANK	Receptor Activator of NF-κB
OP	Operation	RANKL	RANK-Ligand
		REDUCE	Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events
		RPE	Radikale Prostatektomie

Epidemiologie

- rPFS** Radiografisch progressionsfreies Überleben
- RT** Strahlentherapie, Radiotherapie
- SEER** Surveillance Epidemiology and End Results
- SKAT** Schwellkörper-Autoinjektionstherapie
- SOC** Standard of Care
- SPECT** Singlephotonen-Emissionscomputer-tomografie
- SRE** Skelettal relevante Ereignisse
- SRT** Salvage-Radiotherapie
- SWOG** Southwest Oncology Group
- T2w** T2-gewichtete Bildgebung
- TOOKAD** Vaskulär-gezielte photodynamische Therapie (VTP) mit Padeliporfin
- TRUS** Transrektaler Ultraschall
- TULSA-Pro** Transurethrale Ultraschallablation der Prostata
- TUR-P** Transurethrale Resektion der Prostata
- UICC** Union Internationale Contre le Cancer
- USPSTF** US Preventive Services Task Force
- XMRV** Xenotropic Murine Leukemia Virus-related Gammaretrovirus
- WHO** World Health Organization
- ZA** Zoledronsäure
- zRPE** Zytoreduktive radikale Prostatektomie



Epidemiologie



Kommentar 1

Im Jahr 2018 entfielen schätzungsweise 21,8% der neu diagnostizierten Krebsfälle bei Männern in Europa auf das Prostatakarzinom (PCA) [2]. Damit lag es an erster Stelle aller neu diagnostizierten Malignome bei Männern [2]. Im Jahr 2018 wurden in Deutschland 65.200 Neuerkrankungen dokumentiert [3]. Die Prognose für das Jahr 2022 beläuft sich auf eine Jahresinzidenz von 70.100 Neuerkrankungen [3]. Das PCA ist somit in Deutschland weiterhin die mit Abstand häufigste Krebsdiagnose bei Männern. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist nach einem Anstieg Anfang der 2000er Jahre seit 2011 leicht rückläufig und verläuft in den letzten Jahren eher konstant. Die Mortalitätsrate für das PCA betrug 2018 36,6/100.000 oder altersstandardisiert 19,2/100.000. Der Anteil von PCA-Toten an den Krebstoten insgesamt in Deutschland ist im Jahr 2018 im Vergleich zum Jahr 2016 ähnlich geblieben (12,0% verglichen mit 11,6%). Das PCA liegt bei Männern aber weiterhin noch vor dem Darmkrebs an zweiter Stelle der häufigsten krebsbedingten Todesursachen [3].

Weltweit variiert die PCA-Inzidenz erheblich. Die höchsten Raten weisen Australien/Neuseeland und Nordamerika auf, mit 111,6 beziehungsweise 97,2 pro 100.000 Männer/Jahr (altersstandardisiert) [4]. In nord- und westeuropäischen Ländern beträgt die PCA-Inzidenz ≥ 85 pro 100.000 Männer/Jahr. In diesen Ländern sind die hohen Raten vermutlich auf eine breitere Anwendung des PSA-Tests (PSA = prostataspezifisches Antigen) zurückzuführen. In den USA wurde die ursprünglich negative Haltung gegenüber dem PSA-Screening inzwischen wieder aufgegeben. In einer Empfehlung sprach sich die US Preventive

Services Task Force (USPSTF) 2018 für das PSA-Screening aus und rückte es damit wieder in ein positiveres Licht [5].

Das azinäre PCA ist mit circa 95 % die weitaus häufigste Variante, gefolgt vom sogenannten duktalem Karzinom, welches meist als Mischform mit dem azinären Karzinom vorkommt. Das duktales Karzinom weist einen erhöhten Malignitätsgrad auf [6].

Die Ätiologie des PCA ist nach derzeitigem Kenntnisstand multifaktoriell: Alter, familiäre Belastung und ethnische Abstammung gelten als akzeptierte Risikofaktoren [7].

Kommentar 2

Die familiäre Vorbelastung ist ein anerkannter Risikofaktor für die Entstehung des PCA und somit von hoher Relevanz bei der Beratung des Patienten im Hinblick auf Früherkennungsmaßnahmen.

Das höchste Erkrankungsrisiko besteht, wenn ein oder mehrere Brüder betroffen sind: Ein betroffener Bruder ist mit einem zwei- bis achtfach höheren Erkrankungsrisiko assoziiert als ein betroffener Vater [8]. Außerdem steigt das eigene Erkrankungsrisiko, je jünger die betroffenen Familienmitglieder zum Zeitpunkt ihrer Diagnose waren und je mehr Familienmitglieder betroffen sind [9]. Aber auch Brustkrebs in der Familiengeschichte kann das Risiko, an einem PCA zu erkranken, erhöhen [10, 11]. Wichtig ist, dass ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auch mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert ist [12].

Man unterscheidet das familiäre PCA (mindestens ein Angehöriger mit PCA) vom echten hereditären PCA (mindestens drei Angehörige ersten Grades mit PCA oder mindestens zwei er-

krankte Angehörige ersten Grades unter 55 Jahren oder jeweils eine PCA-Erkrankung in drei aufeinanderfolgenden Generationen) [13]. Nach den Daten des Forschungsprojekts „Familiäres Prostatakarzinom“ gehören in Deutschland etwa 22,6 % der Fälle zum familiären PCA (davon erfüllen 2,6 % die Kriterien einer hereditären Erkrankung) und 77,4 % zum sporadischen PCA [14].

Verschiedene Genmutationen gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCA. Oftmals sind Mutationen in Genen zu finden, die an der Reparatur geschädigter DNA (z. B. BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM und PALB2) oder an der DNA-Mismatch-Reparatur (MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2) beteiligt sind [15, 16]. Mutationen können konkrete Auswirkungen auf den Verlauf des PCA haben. Beispielsweise sind Mutationen in den Genen BRCA1/2 mit aggressiven Verlaufsformen vergesellschaftet [17–20]. Die Erkenntnis aus der Erforschung der Mutationen kann genutzt werden, um neue oder spezifischere Therapiestrategien zu entwickeln [21]. Eine molekulare Analyse der genannten Gene sollte nicht nur bei einer positiven PCA-Familienanamnese erfolgen, sondern auch bei einer positiven Familienanamnese für ein Mamma- oder Ovarialkarzinom sowie für ein Lynch-Syndrom beziehungsweise bei Vorliegen eines intraduktalen oder kribriformen Wachstums.

Kommentar 3

Oxidantien und Karzinogene verursachen genetische Defekte in der Frühphase der Entstehung von PCAs. Studien sprechen dafür, dass das proinflammatorische Zytokin Interleukin-6 (IL-6) [22] und der NF- κ B (Nuclear Factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells) [23] – der wichtigste Transkrip-

tionsfaktor der entzündlichen Immunantwort – mit dem PCA vergesellschaftet sind. Sie untermauern die These, dass Entzündungsprozesse bei der Entstehung und Progression des PCA eine entscheidende Rolle spielen. Unter Stressbedingungen führen inflammatorische Mediatoren, Wachstumsfaktoren und reaktive Sauerstoffspezies zu epithelialen Veränderungen mit gesteigerter Zellteilung und gleichzeitiger mangelhafter Zelldifferenzierung. Histologisch ist dies als proliferative inflammatorische Atrophie (PIA) erkennbar [24]. PIA-Läsionen werden gehäuft in der Nähe von prostatistischen intraepithelialen Neoplasien (PIN) und Karzinomherden gesehen und von manchen Pathologen als Vorstufe zur High-Grade-PIN betrachtet.

Auch bestimmte endogene Bakterien stehen im Verdacht, das Risiko für ein PCA zu erhöhen. Eine im Jahr 2018 publizierte Studie verglich das urogenitale Mikrobiom gesunder Menschen mit der bakteriellen Harnflora von Patienten mit positiver PCA-Biopsie. Die Ergebnisse zeigen, dass uropathogene proinflammatorische Bakterienspezies den Urogenitaltrakt von PCA-Patienten verstärkt besiedeln [25]. Eine kausale Verbindung zwischen bakteriellen Infektionen und einem erhöhten PCA-Risiko ist daher auch weiterhin nicht auszuschließen.

Eine Metaanalyse, die Studien zum Thema HPV-Infektion (HPV = humane Papillomviren) und PCA aus dem Zeitraum von 1990 bis 2016 auswertete, konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und dem Risiko für ein PCA aufzeigen [26]. Aktuelle Studien unterstützen diese Erkenntnis [27, 28].

Das in Prostatastromazellen identifizierte Gammaretrovirus XMRV (Xenotropic Murine Leukemia Virus-related Gammaretrovirus) ist möglicherweise mit der Karzinogenese des PCA assoziiert [29]. Während Schlaberg et al. XMRV-Infektionen in Verbindung mit aggressiveren PCAs > Gleason 6 nachweisen konnten [30], fanden Fischer et al. XMRV-spezifische RNA nur in zwei von 105 PCAs [31]. Auch unsere eigene Arbeitsgruppe konnte keine erhöhte Inzidenz von XMRV-Infektionen bei PCAs unabhängig vom Gleason-Score (GS) sowie vom pT- oder pN-Stadium nachweisen [32].

Kommentar 4

Theoretisch könnte das PCA durch Maßnahmen, die mit dieser komplexen Reihe krebsinitiierender Faktoren interferieren, verhindert werden. Eine primäre Prävention würde die Malignität überhaupt verhindern, eine sekundäre Prävention würde die Progression vom okkulten zum klinisch signifikanten Karzinom blockieren.

Das Ausmaß sexueller Aktivität hat jenseits des 30. Lebensjahrs keinen Einfluss auf die PCA-Inzidenz. Epidemiologische Untersuchungen legen dagegen nahe, dass Umweltfaktoren bei der Karzinogenese eine Rolle spielen – vor allem die Ernährung. So erfahren Migranten aus Niedrigrisikoländern nach einem Umzug in Regionen mit hoher PCA-Mortalität mit der Zeit eine erhebliche Steigerung ihres PCA-Risikos [33].

Besonders der Einfluss des Ernährungsverhaltens wurde durch zahlreiche Fall-Kontroll-Studien, die eine Reihe von diätetischen Risikofaktoren identifiziert haben wollten, postuliert. Unter

anderem wurden eine Modifikation des Essverhaltens und/oder die zusätzliche Einnahme von Antioxidantien propagiert. Leider sind solche epidemiologischen Untersuchungen wenig zuverlässig. Nur prospektive randomisierte Studien von statistischer Relevanz erlauben eine konkrete Aussage. Ein Beispiel ist die finnische Studie von Heinonen et al., die die Euphorie von Fall-Kontroll-Studien bezüglich des PCA-protectiven Effektes von β -Karotin gänzlich beseitigt hat und sogar eine erhöhte Karzinomgefahr aufzeigte [34]. Die Ergebnisse dieser prospektiven Studie basieren auf nahezu 30.000 Teilnehmern.

Die Selen- und Vitamin-E-Präventionsstudie SELECT mit mehr als 35.000 Teilnehmern und einem Beobachtungszeitraum von über zehn Jahren wurde im Jahr 2009 abgebrochen, nachdem keinerlei Einfluss von Selen und sogar mehr PCAs unter Vitamin E gesehen wurden [35].

Ähnliches gilt für den Konsum von Obst und Gemüse, wie die EPIC-Studie mit über 130.000 Teilnehmern gezeigt hat [36], oder für die Einnahme von Multivitaminpräparaten, wie aus der AARP-Studie mit 295.344 Teilnehmern hervorging [37]. 2017 wurden aktuelle Ergebnisse der EPIC-Studie veröffentlicht, die die bisherigen Befunde weitgehend bestätigten. Es zeigte sich kein Einfluss des Verzehrs von Gemüse (unabhängig von Menge und Gemüseart) auf das PCA-Risiko [38]. Die MEAL-Studie, die untersuchte, ob eine Ernährung mit erhöhtem Gemüseanteil die Progression des PCA positiv beeinflussen kann, stellte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe fest [39]. Sie bestätigte damit die bisherigen Erkenntnisse.

Eine obstreiche Diät senkte das PCA-Risiko nur leicht, aber signifikant. Die Art des konsumierten Obstes hatte – mit Ausnahme eines positiven Effekts von Zitrusfrüchten – keinen Einfluss auf das Krebsrisiko [38].

Auch für diverse andere Nahrungsmittel kann nach einer ersten Euphorie keine Empfehlung ausgesprochen werden:

- **Tomaten/Lycopin:** deutlich erniedrigtes Risiko, kein Erfolg im Tierversuch, kein Erfolg nach Prostatektomie [40–42]
- **Soja/Phytoöstrogene:** keine Relation, im Tierversuch mehr Brustkrebs, klinisch mehr Blasenkrebs
- **grüner Tee:** reduziertes Risiko bei selektionierten Patienten
- **Rotwein:** widersprüchlich (zum Teil keine Relation, zum Teil Reduktion um 6–12%) [43, 44]
- **Sägepalmlöl:** zunächst positive Wirkung, bei kontrollierten Studien keine Korrelation

Der World Cancer Research Fund (WCRC) und das American Institute for Cancer Research (AICR) empfehlen für die allgemeine Krebsprävention ein maßvolles Essverhalten [45] – also gesunde, mediterrane und naturbelassene Mischkost mit wenig Fett und Fleisch unter Bevorzugung ungesättigter Fettsäuren. Übergewicht sollte vermieden und auf regelmäßige Bewegung geachtet werden. Mäßiger Konsum von Alkohol und gesüßten Getränken sowie der Verzicht auf Multivitaminpräparate sind ebenfalls förderliche Maßnahmen.

Kommentar 5

Eine direkte medikamentöse Einflussnahme in der Frühphase der Onkogenese beziehungsweise eine Chemoprävention scheint

ein vielversprechender Ansatz zu sein. Entscheidend für die Akzeptanz solcher Maßnahmen ist ein günstiges beziehungsweise ein nicht vorhandenes Nebenwirkungsspektrum. Die Studie zur Effektivität der COX-2-Inhibitoren mit dem Ziel der Inhibition entzündlicher Prozesse musste aufgrund inakzeptabler Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Maßnahmen der Androgenmanipulation beeinflussen die Karzinogenese in einem weiter fortgeschrittenen Stadium durch die Inhibition der Signalkaskade. Für 5 α -Reduktase-Hemmer konnte ein günstiger Einfluss auf das PCA-Risiko und auf die benigne Prostatahyperplasie (BPH) bestätigt werden. In der REDUCE-Studie wurde für den Dutasteridarm eine 23%ige Reduktion des relativen PCA-Risikos nachgewiesen [46]. Eingeschlossen waren Männer mit erhöhtem PCA-Risiko (PSA \geq 2,5 ng/ml) und einer vorausgegangenen Negativbiopsie. Für Finasterid wurden im Prostate Cancer Prevention Trial ähnliche Zahlen berichtet [47]. Im Rahmen eines zweijährigen Follow-up-Programmes wurde in beiden Armen der REDUCE-Studie nur eine geringe Anzahl neuer PCA-Diagnosen dokumentiert (14 Fälle im Dutasteridarm und sieben Fälle im Placeboarm) [48].

Zwar konnte eine noch höhere Reduktion des relativen Risikos der PCA-Diagnose bei der Behandlung von Männern mit BPH durch Dutasterid verglichen mit Tamsulosin gezeigt werden [49] – inwieweit es sich hier allerdings um eine wirkliche Risikoreduktion handelt oder nur um eine Diagnoseverzögerung, bleibt abzuwarten. Wesentlich erscheint auch, dass das absolute PCA-Risiko unter Finasterid oder Dutasterid nur um etwa 1,5% reduziert wird und eine Tendenz zu aggressiveren Karzinomen im Dutasterid- und Finasteridarm der Studien nicht

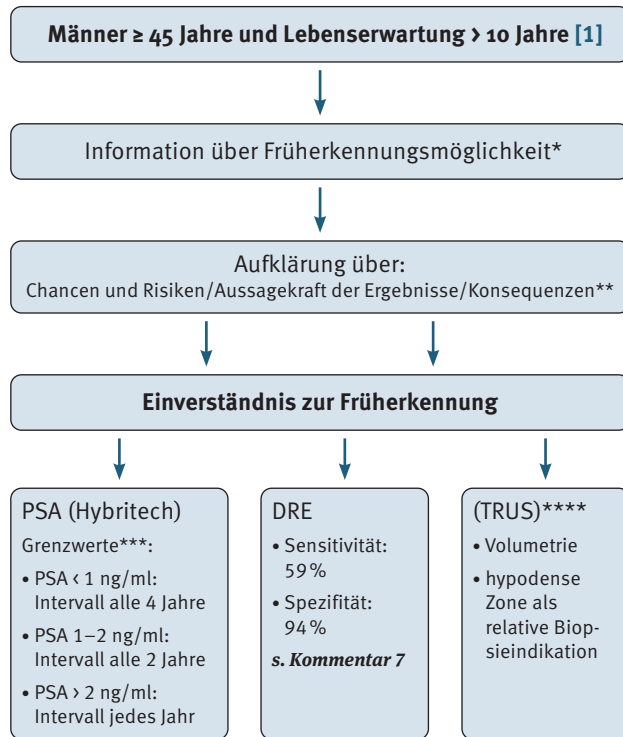
ausgeschlossen werden konnte. Darüber hinaus sind 5 α -Reduktase-Hemmer mit weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert, darunter Libidoverlust, erektile Dysfunktion [50], kardiovaskuläre Ereignisse und Depressionen [51]. Vor dem Therapiebeginn sollten Patienten daher über die Risiko-Nutzen-Bilanz der jeweiligen Substanzklasse informiert werden.

Früherkennung und diagnostische Maßnahmen

- Diagnostik **26**
- Biopsie **28**
- Risikoklassifikation **30**
- Risikoklassifikation nach D'Amico **31**



Diagnostik

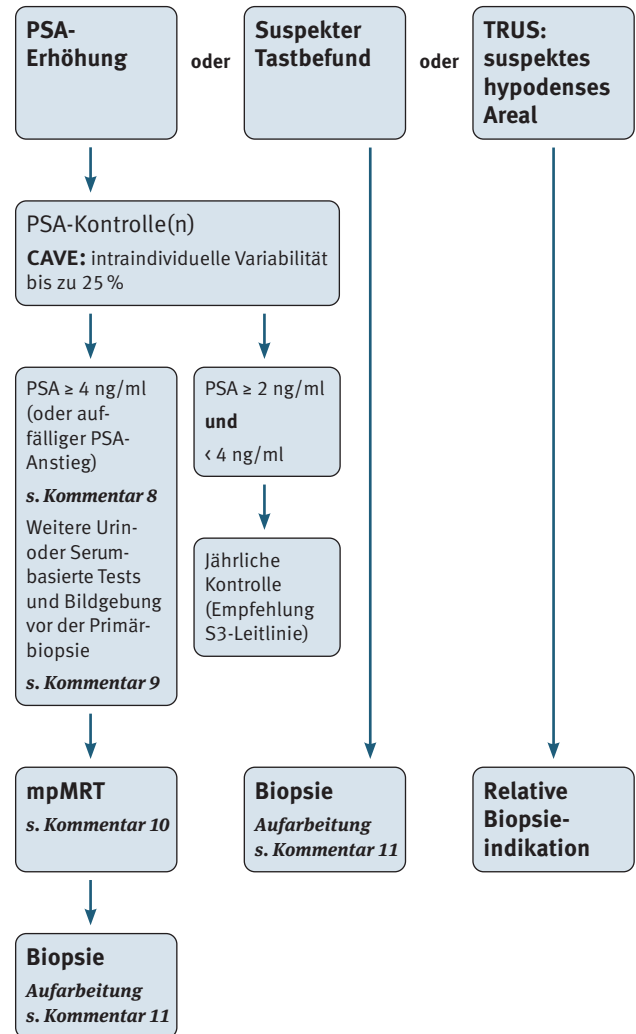


* Im hausärztlichen Bereich soll auf Früherkennung nicht aktiv angesprochen werden.

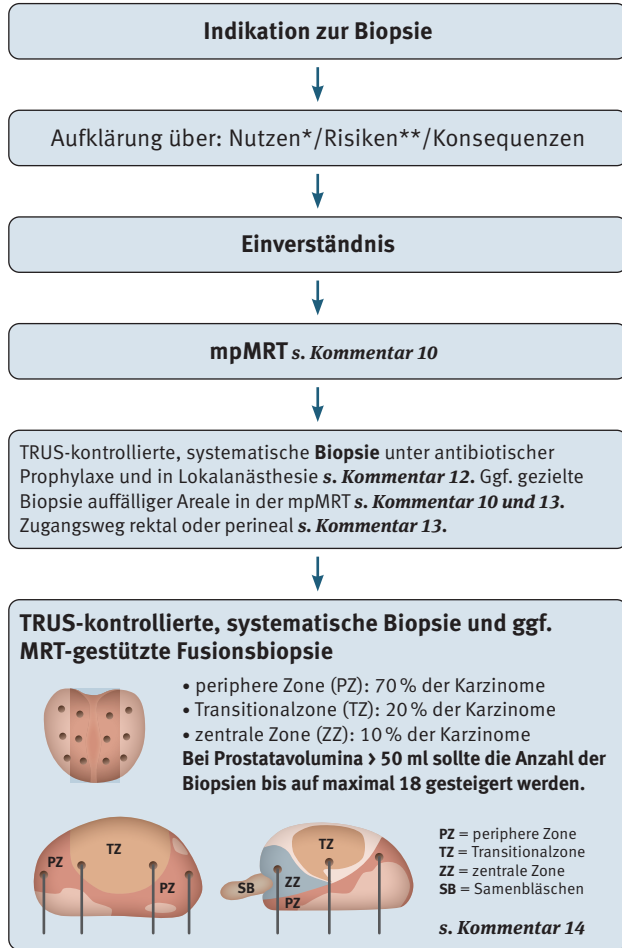
** Biopsie, Therapie, Einfluss auf Lebenserwartung.
3% Wahrscheinlichkeit, in Deutschland an einem Prostatakarzinom zu versterben. Durch Früherkennung Verbesserung auf maximal 1,8%. Mögliche Belastung durch unnötige Biopsien sowie Überdiagnose/Übertherapie s. **Kommentar 6**.

*** Hybritech- vs. WHO-Standard. Der WHO-Standard misst in identischen Proben ca. 20% niedrigere Werte als der Hybritech-Test.

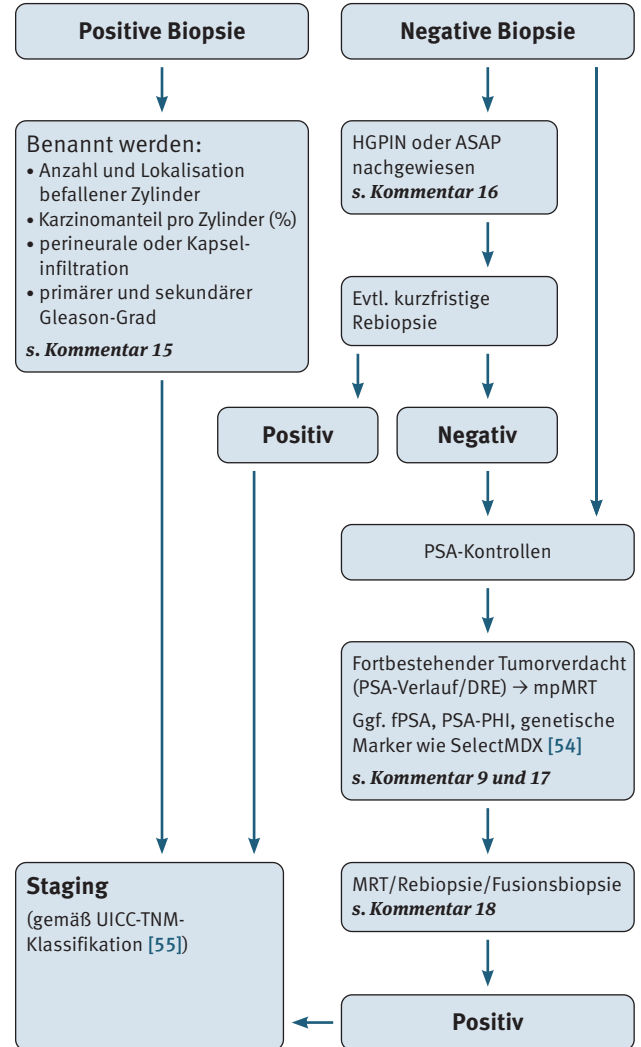
**** Transrektale Sonografie gehört nicht routinemäßig zur Früherkennung, kann aber durch Volumetrie zur besseren Interpretation des PSA-Wertes beitragen. Auch andere bildgebende Verfahren finden bislang in der Primärdiagnostik keine Verwendung.



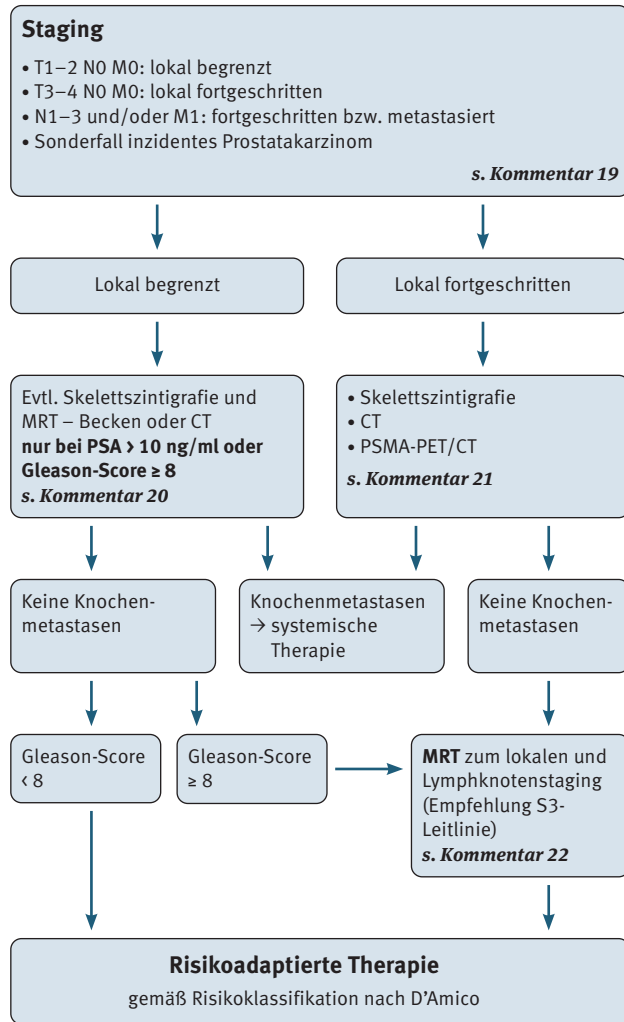
Biopsie



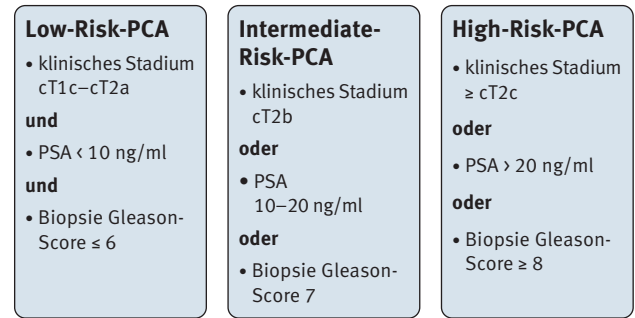
* Sensitivität der 12-fach-Biopsie: 53% [52].
MRT-gestützte Biopsie verbessert Detektionsrate signifikanter Karzinome um ca. 10% [1].
** Schmerz, Hämaturie, Hämospemie, Septikämie in ca. 1,5% der Fälle [53].



Risikoklassifikation [56,57]



Risikoklassifikation nach D'Amico* [57]



s. Kommentar 23

* Für die Risikoklassifikation nach D'Amico ist von entscheidender Bedeutung für die korrekte Einteilung, dass für die Low-Risk-Gruppe alle 3 Parameter erfüllt sein müssen, während für die intermediäre oder die Hochrisikogruppe ein Parameter ausreichend ist.

Kommentar 6

Daten der großen Screeningstudien zeigen ein Risiko von 3 %, als Mann an einem PCA zu versterben. Dieses Risiko wird durch Früherkennung im günstigsten Fall auf etwa 2 % reduziert [58]. Inwieweit das in urologischen Praxen praktizierte opportunistische Screening mit häufigeren PSA-Kontrollen und gegebenenfalls früherer weiterführender Diagnostik einen zusätzlichen Vorteil oder eher eine unnötige Belastung mit sich bringt, ist nicht geklärt. Daher besteht ein Konsens der verschiedenen Fachgesellschaften und -verbände dahingehend, dass an Früherkennung interessierte Männer ergebnisoffen über Vor- und Nachteile informiert werden sollen. Ob der Arzt allerdings eigeninitiativ die Früherkennung des PCA ansprechen sollte, ist umstritten. Im Anschluss an die Aufklärung soll der Patient befähigt sein, selbst zu entscheiden, ob er eine Früherkennung wünscht. Der Umfang der Aufklärung soll dem individuellen Informationsbedürfnis und -verständnis entsprechen. Im Ergebnis bedeutet dies: Alle an Früherkennung interessierten Männer müssen informiert werden, bei allen anderen kann eine Aufklärung in individuellem Umfang erfolgen. Leider erlaubt die derzeitige Datenlage keine eindeutige Positionierung. Abhilfe könnten die bald zu erwartenden Ergebnisse der PROBACE-Studie liefern (siehe Ausblick Seite 33). Ohne Angabe des Standards (WHO versus Hybritech) ist eine korrekte Interpretation des PSA-Wertes nicht möglich. Selbst bei der Verwendung identischer Standards ergeben sich für verschiedene Messsysteme/Labors unterschiedliche Referenzbereiche. Diese müssen individuell für jedes Labor ermittelt werden. Bezüglich der Intervalle der PSA-Bestimmungen empfiehlt

die aktuelle S3-Leitlinie in Adaptation an die Empfehlungen der European Association of Urology (EAU) im Sinne einer risikoadaptierten Früherkennung folgende Vorgehensweise [1, 59]:

Altersgruppe ab 45 Jahren und eine Lebenserwartung > zehn Jahre:

- PSA < 1 ng/ml: Intervall alle vier Jahre
- PSA 1–2 ng/ml: Intervall alle zwei Jahre
- PSA > 2 ng/ml: Intervall jedes Jahr

AUSBLICK: Aufschluss darüber, ob eine PSA-gestützte Früherkennung mehr Vor- als Nachteile mit sich bringt und PSA als Prognosemarker für die Langzeitentwicklung eines PCA nützlich ist, können folgende Daten geben: Männer im Alter von 51–55 Jahren mit einem PSA > 2,4 ng/ml repräsentieren mehr als 50% der langfristig an einem PCA versterbenden Patienten. Im Gegensatz dazu haben Männer mit einem PSA < 1,0 ng/ml nur eine Wahrscheinlichkeit von 0,9%, an einem PCA zu versterben [60]. Die europäische Studie ERSPC konnte diese Daten auch prospektiv untermauern: Männer mit PSA < 1,0 ng/ml (50% der Gesamtgruppe) blieben über einen Zeitraum von zwölf Jahren nahezu karzinomfrei [61]. Wichtig wäre die Entwicklung einer Strategie, durch die frühzeitig eine kleine Risikogruppe identifiziert werden könnte, die der engmaschigeren Kontrolle bedarf. Für die große Mehrheit der Männer hingegen könnten die Kontrollintervalle deutlich verlängert werden (vier bis sechs Jahre) [62]. Die prospektive randomisierte Screeningstudie PROBACE hat die Rekrutierung von fast 47.000 Teilnehmern erfolgreich beendet. Sie geht der Frage nach, ob die Bestimmung eines Ausgangs-PSA im Alter von 50 Jahren

verglichen mit der Bestimmung im Alter von 45 Jahren eine gleichwertige Früherkennung ermöglicht. Dementsprechend werden die Studienteilnehmer in zwei Prüfungsarme (Basis-PSA im Alter von 45 Jahren versus Basis-PSA im Alter von 50 Jahren) randomisiert. Anhand des Basis-PSA werden die weiteren PSA-Kontrollintervalle festgelegt: Fünfjahresintervall bei Basis-PSA $< 1,5$ ng/ml, Zweijahresintervall bei einem Basis-PSA von 1,5–2,99 ng/ml beziehungsweise Magnetresonanztomografie (MRT) und MRT-Biopsie bei PSA > 3 ng/ml [63].

Für Männer über 70 Jahre und einem PSA-Wert < 1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen. Das wesentliche Ziel der PROBASE-Studie ist ebenfalls die frühzeitige Identifikation einer Subgruppe von Männern mit erhöhtem PCA-Risiko bei gleichzeitig deutlich verlängerten Untersuchungsintervallen für alle anderen. Idealerweise würden so, wie auch oben ausgeführt, die Nachteile der PSA-gestützten Diagnostik minimiert und es könnte gegebenenfalls eine klare Empfehlung dafür ausgesprochen werden.

Kommentar 7

Die Bestimmung des PSA-Wertes relativiert die Bedeutung der digitalen rektalen Untersuchung (Digital-Rectal Examination, DRE) im Rahmen der Früherkennung, weil mehr klinisch signifikante Karzinome aufgrund eines erhöhten PSA als aufgrund eines abnormen Tastbefundes detektiert werden [64]. Allerdings erhöht die zusätzliche rektale Untersuchung die Karzinomdeckungsrate um etwa 20% und erlaubt eine bessere Spezifizierung bei der Prostatakrebserkennung. Gemäß der

aktualisierten S3-Leitlinie 2021 kann den an Früherkennung interessierten Männern die Tastuntersuchung angeboten werden, sie ist aber nicht mehr zwingend erforderlich.

Kommentar 8

„PSA ≥ 4 ng/ml oder auffälliger PSA-Anstieg“ als Biopsieindikation ist gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie der beste Kompromiss zur Vermeidung unnötiger Biopsien beziehungsweise einer Übertherapie: Es gibt in Screeningpopulationen knapp 50% insignifikante Karzinome gemäß den Epstein-Kriterien [65–67]. Die Studie ERSPC hat gezeigt, dass bei circa 50% der entdeckten Low-Risk-Tumoren eine Übertherapie praktiziert wird [68].

Die aktualisierte EAU-Leitlinie hingegen sieht in der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit keine Entscheidungshilfe für oder gegen eine Biopsie. Sie empfiehlt stattdessen den Einsatz von Risikokalkulatoren (siehe Kommentar 9) sowie die MRT-Bildgebung bereits vor der Erstbiopsie (vgl. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Leitlinie [69]).

ABER: Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und der Karzinomprävalenz. PCAs sind auch bei einem PSA-Wert < 4 ng/ml und sogar bei < 2 ng/ml nicht selten.

Internationale Fachgesellschaften definieren zum Teil deutlich niedrigere PSA-Grenzwerte für die Biopsieindikation:

- American Cancer Society 2001: 2,5 ng/ml
- National Comprehensive Cancer Network 2018: 3 ng/ml

Weitere Versuche einer besseren Diskriminierung erhöhter PSA-Werte im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Biopsie sind

- die Bestimmung der „PSA-Dichte“ (PSA geteilt durch Prostatavolumen) – je höher die PSA-Dichte, desto wahrscheinlicher ein signifikantes Karzinom,
- die Bestimmung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (engl.: PSA-Velocity), angegeben in ng/ml/Jahr,
- die Bestimmung des Quotienten aus freiem PSA und Gesamt-PSA (f/t-PSA) – dabei ist ein Quotient von $< 0,1$ verglichen mit einem Quotienten $> 0,25$ signifikant mit einem Karzinomnachweis bei der Biopsie assoziiert [70].

Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass die Bestimmung der PSA-Velocity ebenso wie die Bestimmung des f/t-PSA methodisch störanfällig ist. In den aktuellen EAU-Leitlinien werden diese Ansätze daher nicht als informativer als der alleinige PSA-Wert betrachtet.

Die Stärke der PSA-Dichte scheint darin zu bestehen, dass sie (ebenso wie ein auffälliger MRT-Befund, siehe Kommentar 10) unabhängig prädiktiv für den Nachweis eines signifikanten PCA ist. Bei Patienten mit unauffälligem MRT besteht eine Wahrscheinlichkeit für ein signifikantes PCA von 27–40%, wenn die PSA-Dichte $> 0,15$ – $0,2$ ng/ml/cm³ ist [71].

Kommentar 9

Eine Antibiotikatherapie beim asymptomatischen Patienten mit dem Ziel, den PSA-Wert zu senken, ist ohne Datenlage und sollte dementsprechend unterlassen werden [72].

Es wurden verschiedene serum- und urinbasierte Testverfahren entwickelt, deren Ziel es ist, Patienten mit PSA-Erhöhung und der Notwendigkeit einer Biopsie/Rebiopsie besser zu unterscheiden. Die Analyse von PSA-Isoformen hat gezeigt, dass besonders die [-2]-Isoform des proPSA (p2PSA) eine erhöhte Spezifität beim Karzinomhinweis bietet. Hierzu wird der sogenannte Prostate-Health-Index (PHI) nach der folgenden Formel berechnet: $(p2PSA/fPSA) \times \text{Quadratwurzel}(PSA)$. Für den Karzinomnachweis erreicht der PHI eine Spezifität von 16 % und ist dem Gesamt-PSA (Spezifität 6,5 %) und dem fPSA (Spezifität 8,4 %) überlegen [61, 73].

Ein weiterer serumbasierter Ansatz ist der 4K-Score (4K = 4 Kallikrein), der Gesamt-PSA, freies und intaktes PSA sowie humanes Kallikrein (hk2) misst. Bei einer Reduktion unnötiger Biopsien um 30–58 % wurden nur 1,3–4,7 % der signifikanten Karzinome übersehen [74]. Im direkten Vergleich lieferten beide, PHI und 4K-Score, in etwa gleichwertige Ergebnisse [75].

Der PCA-3-Test (Handelsname „Progensä“) misst die Expression (mRNA) des PCA-3-Gens im Urin nach einer Prostatamassage. Der daraus errechnete PCA-3-Score kann eine weitere mögliche Entscheidungshilfe für die Indikation zur Biopsie/Rebiopsie bei fortbestehend auffälligem PSA-Wert sein [76, 77]. Die Studienlage zeigt, dass bei einem Cutoff von 20 theoretisch 44 % der Wiederholungsbiopsien vermieden werden können und dabei „nur noch“ 9 % der Karzinome übersehen würden [78]. Ferner existieren Hinweise auf einen möglichen Vorteil des PCA-3-Scores gegenüber dem PSA-Wert bei der Indikation zur Erstbiopsie [79, 80]. Beim direkten Vergleich von PCA-3-Score und PHI zeigt sich, dass der PCA-3-Score eine

bessere Vorhersage für den Karzinomnachweis erlaubt, wobei ein optimaler Cutoff bisher noch nicht etabliert werden konnte. Der PHI ist dem PCA-3-Score jedoch hinsichtlich der Vorhersage signifikanter Karzinome überlegen [81].

Der Select-MDX-Urintest misst die Expression der Gene HOXC6 und DLX1. Die gemessenen mRNA-Werte erlauben eine gute Vorhersage für High-Grade-Karzinome [82]. In Kombination mit klassischen klinischen Parametern (PSA-Density, DRE, PSA, Familienanamnese und Alter) scheint der Test eine gute Hilfe zur Vermeidung unnötiger Biopsien und einer potenziellen Überbehandlung zu sein [82].

Weitere genbasierte diagnostische Ansätze aus Urin sind zum einen der Nachweis einer Fusion der transmembranen Serin-Protease 2 (TMPRSS2) und des ERG-Gens (50% der PCA) [83]. In Kombination mit PCA-3 und PSA wird daraus der sogenannte „MIPS-Score“ berechnet. Des Weiteren gibt es mit dem ExoDx-Test auch eine Analyse für High-Grade-Tumor-spezifische mRNA aus Exosomen [84, 85]. Allerdings gilt sowohl der MIPS-Score als auch der ExoDx-Test derzeit als experimentell.

Auf Basis der Screeningdaten der ERSPC- und der PCPT-Studie wurden Risikokalkulatoren entwickelt, die eine Entscheidungshilfe für/gegen eine Biopsie sein können:

- PCPTRC 2.0 (<http://myprostatecancerrisk.com>)
- ERSPC (<http://prostatecancer-riskcalculator.com>) (beinhaltet sieben Kalkulatoren) [86]

Eine klare Überlegenheit eines bestimmten Risikokalkulators hat sich bislang im direkten Vergleich nicht ergeben [87]. Die

aktuelle EAU-Guideline empfiehlt den Einsatz eines Kalkulators bei der Entscheidung über eine etwaige Biopsie.

Kommentar 10

Die letzte Aktualisierung der EAU-Leitlinie empfahl bereits die MRT-Untersuchung vor der Erstbiopsie, während die Hauptdomäne der multiparametrischen Magnetresonanztomografie (mpMRT) in Deutschland noch die weiterführende Diagnostik nach einer negativen Erstbiopsie und einem weiterhin bestehenden Tumorverdacht war. Nach der Aktualisierung der S3-Leitlinie im Jahr 2021 hat sich dies geändert:

Die MRT sollte im Rahmen der Primärdiagnostik des PCA eingesetzt werden.

Folgende Ziele werden dabei verfolgt:

1. Verbesserung der Detektion klinisch relevanter PCAs und damit Ermöglichung einer früheren Diagnosestellung; gleichzeitig würde dies zu einer Reduktion der Diagnose insignifikanter PCAs führen (Die MRT detektiert methodenbedingt weniger Niedrigrisikokarzinome.)
2. Erhalt einer genaueren Histologie im Hinblick auf die Identifikation des höchsten Gleason-Grades und damit Verbesserung der Auswahl des Therapieverfahrens (Eine Reduktion des Upgrades des GS im Prostatektomiepräparat wurde gezeigt.)
3. Reduktion der Anzahl der Biopsien bei alleiniger MRT-Fusionsbiopsie und damit Erhöhung der Patientenakzeptanz bei geringerer Morbidität

Die Datenlage zeigt allerdings, dass die Kombination aus MRT-gestützter, gezielter Biopsie und systematischer Biopsie **bei der Erstbiopsie** die beste Detektion klinisch relevanter Karzinome erlaubt [88, 89]. Sowohl die alleinige gezielte als auch die alleinige systematische Biopsie übersehen regelmäßig Karzinome [90–92]. Bei der Erstbiopsie bringt die alleinige MRT-gestützte Biopsie keinen statistisch relevanten Vorteil gegenüber der systematischen Biopsie.

Die aktuellen Qualitätsstandards verlangen ein mpMRT (1,5 oder 3 Tesla) mit ausreichend hohem Signal-Rausch-Verhältnis. Aufgrund der qualitativen Bildaufnahmeverbesserungen kann heutzutage generell auf eine Endorektalspule verzichtet werden [1, 93].

Dabei werden sowohl anatomische (T2-gewichtete Bildgebung [T2w]) als auch funktionelle Parameter (diffusionsgewichtete Bildgebung [DWI] und gegebenenfalls auch kontrastmittelunterstützte Bildgebung [DCE]) beurteilt. Über die funktionellen Parameter detektiert die mpMRT vorzugsweise die aggressiveren Tumoranteile, da die von der DWI erfasste Diffusion von Wassermolekülen im Tumorgewebe aufgrund verkleinerter Extrazellulärräume reduziert ist. Korrelationen zum histologischen GS wurden in verschiedenen Studien bestätigt [94]. Die Rolle der DCE wird aktuell diskutiert, da T2w und DWI bereits hohe Aussagekraft haben und die DCE im Wesentlichen bei unklaren Befunden in der peripheren Zone Bedeutung hat [95]. Die Befunde sollten anhand des überarbeiteten PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1) beurteilt werden [96].

Tabelle 1: Kategorien nach PI-RADS, Version 2.1

PI-RADS Version 2.1: Kategorien	
PI-RADS 1	sehr niedriges Risiko (klinisch signifikantes Karzinom sehr unwahrscheinlich)
PI-RADS 2	niedriges Risiko (klinisch signifikantes Karzinom unwahrscheinlich)
PI-RADS 3	unklare Risikolage (klinisch signifikantes Karzinom fraglich, unklare Befundlage)
PI-RADS 4	hohes Risiko (klinisch signifikantes Karzinom wahrscheinlich)
PI-RADS 5	sehr hohes Risiko (klinisch signifikantes Karzinom sehr wahrscheinlich)

Die mpMRT besitzt eine deutlich bessere Sensitivität beim Nachweis signifikanter Karzinome im Vergleich zu insignifikanten Tumoren [97, 98]. Nach der aktuellen Studienlage erlaubt die mpMRT die Detektion von bis zu 75 % der vorhandenen Intermediate- und High-Risk-Karzinome [99].

Im Gegensatz dazu weist die mpMRT eine geringe Sensitivität beim Nachweis von Low-Risk-Karzinomen auf [100, 101]. Insofern kann sie dabei helfen, eine Überbehandlung zu vermeiden. Dies macht sie insbesondere bei der Entscheidung für/gegen eine aktive Überwachung des nichtsignifikanten Karzinoms interessant. Dies hat nun auch Einzug in die letzte überarbeitete Fassung der S3-Leitlinie gefunden und wird darin jetzt ausdrücklich empfohlen [1].

Es gibt Hinweise darauf, dass der Einsatz der mpMRT vor einer Erstbiopsie eine signifikante Reduktion der Primärbiospierate ermöglicht [92]. 2018 wurden aktuelle Ergebnisse der PRECISION-Studie publiziert. Diese Ergebnisse konnten zeigen, dass

die Detektionsrate von klinisch signifikanten PCAs mit dem mpMRT-basierten Zugang bei 38% lag – verglichen mit nur 26% bei der TRUS-Biopsie (TRUS = transrektaler Ultraschall). Zudem reduzierte sich die Rate der Diagnosen eines klinisch insignifikanten PCA mit dem mpMRT signifikant [102]. Bei der MRI-First-Studie wurden 251 systematische Primärbiospien durch einen Untersucher ohne Kenntnis der MRT-Befunde durchgeführt und anschließend auffällige MRT-Befunde gezielt biopsiert. Es fand sich kein signifikanter Unterschied beim Nachweis klinisch signifikanter Tumoren. Die höchste Detektionsrate ergab sich bei der Kombination von systematischer und gezielter Biopsie [103].

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die 4M-Studie: Es bestand kein signifikanter Unterschied beim Nachweis klinisch signifikanter Karzinome zwischen systematischer und alleiniger gezielter Biopsie. Allerdings wäre bei der alleinigen gezielten Biopsie ungefähr die Hälfte der Eingriffe vermieden worden [104].

Wie bereits ausgeführt, hat sich gezeigt, dass die höchste Detektionsrate mit der Kombination aus systematischer und gezielter Biopsie erreicht wird. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass 10–20% der Intermediate- und High-Risk-Karzinome dem Nachweis in der mpMRT entgehen. Bei suspektem PSA-Wert/-Verlauf und unauffälligem MRT (PI-RADS-Score < 3) sollte gemäß der aktualisierten S3-Leitlinie die systematische Biopsie daher als Alternative zur weiteren PSA-gesteuerten Kontrolle angeboten werden.

Für die ultraschallgestützten Verfahren, wie etwa die kontrastverstärkte Sonografie (CEUS), die Elastografie und das Histocanning, kann aufgrund negativer Studienergebnisse oder man-

gelnder Validierung in der Primärdiagnostik keine Empfehlung ausgesprochen werden [105, 106].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Risikokalkulatoren und insbesondere die MRT-Bildgebung die Indikation zur Biopsie zukünftig wesentlich beeinflussen werden. Blut- oder urinbasierte zusätzliche Testverfahren können begleitend zur Entscheidungsfindung beitragen. Die MRT-Untersuchung hat hier zusätzlich einen herausragenden Stellenwert, da eine eventuell spätere Biopsie bei auffälligem MRT-Befund die gezielte Biopsie beinhalten sollte/muss.

Kommentar 11

Die Stanzbiopsien sollen entsprechend den Entnahmestellen beschriftet und separat versandt werden. Neben den Patientendaten ist die Übersendung relevanter klinischer Informationen wie der PSA-Wert, die Ergebnisse der rektalen Tastuntersuchung, eventuelle Vorbehandlungen und gegebenenfalls der MRT-Befund gefordert.

Kommentar 12

Palpatorisch auffällige Areale werden zusätzlich biopsiert. Eine antibiotische Prophylaxe ist Standard. Die Einmalgabe ist der Dreitagestherapie gleichwertig [107]. Meist kommen beziehungsweise kamen Fluorchinolone oder Amoxicillin/Clavulansäure zum Einsatz, allerdings hat die Chinolonresistenz insbesondere von E.-coli-Bakterien in den letzten Jahren zugenommen. Die EAU-Leitlinie empfiehlt, Chinolone aufgrund der Bestimmungen der Europäischen Kommission (EMA/H/A-31/1452) nicht mehr zur Prophylaxe im Rahmen diagnostischer Maßnahmen (einschließlich Prostatabiopsie) anzuwenden.

Parallel dazu ist die Rate fieberhafter Infektionskomplikationen im Rahmen der Biopsie in den letzten Jahren angestiegen. Stationäre Behandlungen aufgrund fieberhafter Infekte werden aktuell bei etwa 1–3 % der Biopsien beobachtet [108]. Eine aufgrund einer anderen Indikation in den letzten sechs Monaten vor der Biopsie durchgeführte Antibiotikatherapie mit Gyrasehemmern scheint das Risiko für das Auftreten chinolonresistenter E.-coli-Bakterien erheblich zu steigern. In diesen Fällen sollte im Rahmen der Biopsie eine Prophylaxe beispielsweise mit Gentamicin oder Cephalosporinen erfolgen [109–112].

Das Infektionsrisiko und das Hospitalisierungsrisiko können erheblich gesenkt werden, indem vor einer TRUS-gesteuerten Biopsie ein Rektalabstrich mit nachfolgendem Antibiogramm und einer Resistenzbestimmung durchgeführt wird [113–116]. Nach der aktuellen Datenlage besteht im Hinblick auf die biopsiebedingte Infektionsrate ein geringer Vorteil für die perineale Biopsie gegenüber dem rektalen Zugang (Hospitalisierungsrate durch Sepsis 1 % versus 1,4 % [117]). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die perineale Biopsie in der Regel unter einer Narkose oder einer Spinalanästhesie erfolgen muss. Die daraus hervorgehenden zusätzlichen Komplikationsrisiken und die erhöhte Patientenbelastung müssen in die Betrachtung einbezogen werden. Dies und der erforderliche apparative Aufwand haben zum Ergebnis, dass die perineale Biopsie in der Versorgungsrealität seltener zum Einsatz kommt. Auch MRT-Biopsien erfolgen über den rektalen Zugang.

Eine mögliche Maßnahme zur Risikoreduktion bei der rektalen Biopsie besteht darin, einen Rektalabstrich zu entnehmen, ein Antibiogramm zu erstellen und eine konsekutiv gezielte

antibiotische Prophylaxe sowie eine rektale Desinfektion mit Povidon-Jod durchzuführen (Empfehlung der EAU-Leitlinie). Alternativ kann die zusätzliche Gabe eines Aminoglykosids (Gentamicin) erfolgen [113]. Bei der transperinealen Biopsie ist die intravenöse Einmalgabe von Cefazolin ausreichend [118].

Im Hinblick auf Antikoagulanzen ist die fortgesetzte Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) nach der aktuellen Studienlage nicht mit einem erhöhten Risiko relevanter Blutungen verbunden [119, 120]. Im Gegensatz dazu erlauben die bislang vorliegenden Daten zu Marcumar und Clopidogrel keine eindeutige Empfehlung. Auch ist die Interaktion von Marcumar mit diversen Antibiotika zu beachten. Die lokale Infiltrationsanästhesie (periprostatischer Block) reduziert das Schmerzempfinden [121]. Auch bei der perinealen Biopsie kann eine Lokalanästhesie von Haut und Unterhautgewebe in Kombination mit einem periprostatischen Block erfolgen. Allerdings ist der perineale Zugang mit einem signifikant höheren Schmerzempfinden assoziiert [122].

Kommentar 13

Wie bereits ausgeführt (siehe Kommentar 10), kann durch die Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie eine bessere Karzinomdetektion erreicht werden als durch die jeweiligen Methoden allein [92, 102]. Bei der In-bore-Biopsie werden auffällige Areale durch den Radiologen direkt im MRT biopsiert, in der Regel unter Verzicht auf eine systematische Biopsie.

Zur Fusion bieten sich verschiedene Techniken an: Bei der kognitiven Fusion versucht der Untersucher im MRT auffällige Areale im TRUS-Bild zu identifizieren. Dies erfordert keinen

zusätzlichen technischen Aufwand. Für die softwarebasierte MRT/TRUS-Fusionsbiopsie (transrektal und perineal) werden Systeme verschiedener Hersteller angeboten, die alle unterschiedliche Charakteristika und Limitationen aufweisen (für eine Übersicht siehe [123]).

Bislang wurde kein relevanter Unterschied in der Detektion signifikanter Karzinome zwischen In-bore-Biopsie, kognitiver und softwarebasierter Fusionsbiopsie nachgewiesen [124]. Die rein MRT-gesteuerte In-bore-Biopsie wird sich allerdings aufgrund des hohen technischen Aufwands, des hohen zeitlichen Bedarfs und auch aus Kostengründen eher nicht durchsetzen.

Der Zugangsweg (transrektal oder perineal) hat in vergleichenden Untersuchungen keinen Unterschied in der Detektionsrate gezeigt, obwohl der perineale Zugang bei anterioren Befunden theoretisch und praktisch vorteilhaft ist. Auch die Infektionsrate scheint nicht relevant zu differieren: 0% versus 0,3% Sepsisrate bei perinealer versus transrektaler Biopsie unter Antibiotikaschutz (Übersicht in [125]). Bei der gezielten (Fusions-)Biopsie sollten vier Biopsien pro auffälligem Areal angestrebt werden. Die aktuelle EAU-Leitlinie und die S3-Leitlinie 2021 empfehlen bei einem vor der Erstbiopsie erhobenen auffälligen MRT-Befund die Kombination aus gezielter und systematischer Biopsie, um eine größtmögliche Sicherheit zu gewährleisten. Der Verzicht auf die systematische Biopsie vermeidet zwar die Überdiagnostik von Low-Risk-Tumoren, lässt aber, wie oben ausgeführt, bis zu 25% signifikanter Karzinome unentdeckt.

Kommentar 14

Unter Verwendung des transrektalen Hochfrequenzschallkopfs (7–12 MHz) werden sonografisch gesteuert (außer bei der In-bore-Biopsie) aus den basalen bis apikalen Anteilen der peripheren Zone (laterale Anteile) der Prostata je nach Prostatagröße acht (bis 30 cm³ Volumen) bis zwölf Stanzbiopsien (20-Gauge-Nadel mit Sample Notch von 1,9 cm) entnommen. Eine Steigerung der Anzahl der Stenzen über zwölf hinaus bis hin zur sogenannten Saturationsbiopsie scheint die Detektionsrate nicht zu verbessern und wird in der aktualisierten EAU-Leitlinie von 2020 nicht empfohlen [126–128]. Ein aktuelles Review kommt zu dem Ergebnis, dass eine initiale Saturationsbiopsie insbesondere bei großer Drüse und niedrigerem PSA eine erhöhte Detektionsrate erlaubt – allerdings ohne die Anzahl entdeckter insignifikanter Karzinome zu erhöhen [129].

Eventuell vorhandene hypodense oder palpatorisch suspektere Areale oder in der MRT suspektere Areale werden zusätzlich gezielt biopsiert. Auf die Biopsie der Transitionalzonen kann bei der Primärbioptie aufgrund der niedrigen Detektionsrate verzichtet werden [130].

WICHTIG: Die Stenzen sollten getrennt nach der Entnahmeregion beschriftet und eingesandt werden. Die Ultraschallverordnung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) § 10 2009 verlangt neben der transrektal-sonografischen Volumetrie und Angaben zur Organkontur/Binnenstruktur sowie zur Samenblasenkonfiguration auch eine Bilddokumentation sowie die Weitergabe klinischer Befunde an den Pathologen (Anzahl der Zylinder, PSA, Tastbefund).

Kommentar 15

Zu fordern ist die separate Aufarbeitung der Biopsien aus verschiedenen Entnahmestellen und eine plane Einbettung sowie Reserveschnitte für die Immunhistochemie. Anzahl und Länge der Zylinder sollen dokumentiert werden.

Für die Diagnose des gewöhnlichen PCA verlangt die S3-Leitlinie den Nachweis folgender drei Kriterien [1]: Architekturstörung der Drüsen, Kernatypien und Ausschluss einer benignen Läsion. Falls nur zwei der genannten Kriterien vorhanden sind, sollte die Diagnose atypischer Drüsen- beziehungsweise einer sogenannten atypischen mikroglandulären Proliferation (Atypical Small Acinar Proliferation [ASAP] oder Atypical Glands Suspicious for Prostate Cancer [ATYP]) gestellt werden.

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

Standard sollte in Zweifelsfällen die Verwendung von Antikörpern (p63 und 34βE12) zum sicheren Nachweis eines Basalzellverlusts bei der Karzinomdiagnostik sein. Ergänzend können Karzinomzellen auch durch AMACR (Expression von Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase) markiert werden. Positivmarker des Karzinoms können eingesetzt werden.

Im Falle morphologisch eindeutig benigner oder maligner Läsionen soll keine Immunhistochemie erfolgen!

Im Falle des Karzinomnachweises sollen die Anzahl und die Lokalisation karzinompositiver Gewebeproben und eine Abschätzung der Tumorausdehnung (in Prozent und/oder Millimeter) erfolgen und dem Urologen übermittelt werden.

Die Unterteilung des gewöhnlichen PCA und seiner Varianten soll gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgen.

Aktuell wird empfohlen, den primären Gleason-Grad am quantitativ dominierenden Tumoranteil zu bestimmen und den sekundären am aggressivsten Tumoranteil [131]. Zum Beispiel: 50% Gleason 3, 30% Gleason 4 und 5% Gleason 5 entspricht einem Gleason-3+5-Karzinom. In prognostischer Hinsicht ist der GS der wichtigste prätherapeutisch verfügbare Parameter. Da die Ermittlung des GS durch verschiedene Pathologen einer substanziellen Variabilität unterliegt (Interobserver), wird empfohlen, die Gleason-Rohdaten (quantitativer Gleason-Grad) zu übermitteln, um die klinische Relevanz der Interobservervariabilität zu reduzieren.

Das quantitative Gleason-Grading erlaubt eine feinere Einschätzung der Patientenprognose als die traditionelle Einteilung in fünf Kategorien. Beispielsweise kann ein Tumor mit Gleason 3 + 4 (mit einem quantifizierten Gleason-4-Anteil von 5%) in prognostischer Hinsicht nahezu gleich wie ein Gleason-3+3-Karzinom beurteilt werden. Ein Gleason-2-Muster ist an der Stanze nicht diagnostizierbar, da die diagnostisch wichtige scharfe Begrenzung an der Stanze nicht bestimmbar ist [132].

Die Angabe des GS soll gemäß der aktualisierten S3-Leitlinie nach ISUP (International Society of Urological Pathology) 2014/WHO 2016 erfolgen [133]. Der GS soll bei Bedarf gemäß der aktuellen Version der 7. Auflage des TNM-Atlas wie folgt in das dreistufige Grading übertragen werden: G1 = GS 2–6; G2 = GS 7; G3 = GS 8–10.

Die ISUP hat sich auf der Konsensuskonferenz 2014 für eine Einteilung der GS in ein neues fünfstufiges prognostisches Gruppensystem ausgesprochen (Tabelle 2). Die fünf Gruppen sind mit unterschiedlichen Rezidivrisiken assoziiert und das System erlaubt eine genauere Voraussage des rezidivfreien Überlebens als das dreistufige Gleason-Grading. Das Klassifizierungssystem ist seit 2016 WHO-Standard.

Tabelle 2: Einteilung der Gleason-Scores in ein fünfstufiges prognostisches Gruppensystem

Prognosegruppe	Gleason-Score	Bemerkungen
1	2–6	exzellente Prognose, praktisch nie Metastasen
2	3 + 4 = 7a	sehr gute Prognose, selten Metastasen
3	4 + 3 = 7b	mäßig gute Prognose, bessere Abgrenzung von Gruppe 2
4	8	bessere Prognose als die alte Gruppierung 9–10
5	9–10	ernste Prognose

Zusätzlich zum GS sollen eine eventuelle Blut- und Lymphgefäßinfiltration sowie eine perineurale Infiltration beurteilt werden. Falls möglich, sollen eine Kapselüberschreitung (cT3a, unterschieden nach fokaler und etablierter Kapselpenetration) beziehungsweise eine Samenblaseninfiltration (cT3b) beschrieben werden.

Kommentar 16

Der Nachweis einer HGPIN (High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) als Karzinomvorstufe sollte nicht unmittelbar zur Rebiopsie führen – das Risiko eines Karzinomnachweises in der Rebiopsie ist nur gering erhöht (circa 10%) [134–136].

Eine Rebiopsie wäre nur bei multifokaler HGPIN indiziert. Die S3-Leitlinie nennt hier mindestens vier von HGPIN betroffene Biopsien.

Demgegenüber bezeichnet die ASAP Befunde, die zwar verdächtig sind, aber quantitativ oder qualitativ für eine eindeutige Karzinomdiagnose nicht ausreichen. Im Mittel werden in Rebiopsien dann in 43% der Fälle Karzinome nachgewiesen.

Dabei sollten bei der Rebiopsie aus den vorbeschriebenen Herdregionen (HGPIN beziehungsweise ASAP) jeweils zwei Stanzeln und aus der Umgebung jedes Herdes zwei weitere Stanzeln neben den Mehrfachbiopsien entnommen werden.

Eine weitere Indikation zur Rebiopsie ist der seltene Nachweis eines intraduktalen Karzinoms.

Kommentar 17

Bei weiter steigenden PSA-Werten nach der Erstbiopsie ohne eine vorherige MRT soll gemäß der letzten Aktualisierung der S3-Leitlinie ein mpMRT gemäß den aktuellen Qualitätsstandards erfolgen. Im Falle einer Rebiopsie bietet die Kombination aus systematischer Biopsie und gezielter Biopsie mit circa 85% die höchste Sensitivität (vgl. Kommentar 10 und [137]).

Kommentar 18

Bei der Rebiopsie und dem Vorhandensein von auffälligen Arealen in der mpMRT sollte die systematische Biopsie mit der Fusionsbiopsie kombiniert werden (vgl. hierzu auch Kommentar 10). Die Fusion von TRUS und MRT bei transrektaler oder transperinealer Biopsie ist ein praktikables Verfahren (zu Fusionstechniken vgl. Kommentar 13).

Zusätzlich sollten bei der Rebiopsie Stanzzyylinder aus der Transitionalzone entnommen werden. Bei der konventionellen Rebiopsie ist ein Karzinomnachweis bei 17–24% zu erwarten [138]. Da PCAs in 15–20% der Fälle zentral, sehr weit ventral oder apikal lokalisiert sind [139], sind sie in der TRUS-Biopsie schlecht erreichbar und entgehen dem Nachweis. Die Kombination aus systematischer Rebiopsie (Sensitivität 53%) und gezielter MRT-gesteuerter Biopsie (Sensitivität 77%) verbessert die Detektionsrate signifikant (85%) [137, 140, 141].

Nach einer negativen Rebiopsie (systematische und MRT-gezielte Biopsie) soll gemäß der aktualisierten S3-Leitlinie bei gleichbleibenden klinischen Parametern (PSA und DRE) keine weitere Biopsie erfolgen. Ebenso sollte keine weitere Bildgebung erfolgen.

Kommentar 19

Staging beim PCA: Die Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC, Tabelle 3) wird in allen klinischen Studien und verfügbaren Prostataleitlinien benutzt [142].

Das lokal begrenzte PCA umfasst die Stadien T1–2 N0 M0 und das lokal fortgeschrittene PCA die Stadien T3–4 N0 M0. Im Falle einer lymphogenen Metastasierung oder einer Fernmetastasierung, also der Stadien N1 und/oder M1, wird vom fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten PCA gesprochen.

Die S3-Leitlinie empfiehlt die Einbeziehung des rektalen Tastbefundes zur Bestimmung des klinischen T-Stadiums. Eventuell vorhandene Befunde von bildgebenden Verfahren sollen einbezogen werden, wenn sie den Qualitätsstandards genügen. Bei cT1 und Low-Risk-Faktoren sind sämtliche bildgebenden Verfahren entbehrlich!

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach UICC-Klassifikation

T	<p>T1: weder tastbar noch bildgebend darstellbar</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1a: inzidentelles Prostatakarzinom (in \leq 5 % des resezierten Gewebes bei TUR-P) • T1b: $>$ 5 % des resezierten Gewebes • T1c: stanzbioptisch nachgewiesenes Prostatakarzinom bei erhöhtem PSA <p>T2: organbegrenzt Karzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2a: Tumorbefall $<$ 50 % eines Seitenlappens • T2b: Tumorbefall $>$ 50 % eines Seitenlappens • T2c: Tumorbefall in beiden Seitenlappen <p>T3: organüberschreitender Tumor</p> <ul style="list-style-type: none"> • T3a: extrakapsulär ein- oder beidseitig • T3b: Samenblaseninfiltration <p>T4: Infiltration benachbarter Strukturen (z. B. Blasenhals)</p>
N	<p>N0: kein Anhalt für regionäre Lymphknoten</p> <p>N1: regionärer Lymphknotenbefall</p>
M	<p>M0: keine Fernmetastasen</p> <p>M1: Fernmetastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • M1a: extraregionäre Lymphknoten • M1b: Knochenmetastasen • M1c: andere Fernmetastasen

Bei Intermediate-Risk-Tumoren erlaubt die Datenlage derzeit keine generelle Empfehlung zum Einsatz bildgebender Verfahren.

Kommentar 20

Eine Metaanalyse von 23 Studien ergab: Die Häufigkeit von Knochenmetastasen liegt bei PSA-Werten < 10 ng/ml bei nur 2,3%, bei PSA-Werten > 20 ng/ml bei 16%, bei GS > 7 bei 28% und bei cT3/4 bei bis zu 47% [143].

Bei einer Intermediate-Risk-Erkrankung (ISUP ≥ 3 ; siehe auch Kommentar 15) gibt die EAU-Leitlinie 2020 eine schwache Empfehlung für eine Computertomografie (CT) und eine Skelettszintigrafie zum Metastasenausschluss.

Kommentar 21

Bei High-Risk-Erkrankung (\geq cT2c oder PSA > 20 ng/ml oder Gleason 8–10) empfiehlt die S3-Leitlinie ebenso wie die EAU-Leitlinie 2020 eine Untersuchung des Beckens mittels MRT oder CT zum Ausschluss einer makroskopischen pelvinen Lymphadenopathie sowie eine Skelettszintigrafie zum Ausschluss ossärer Metastasen. Ein PSMA-PET/CT (Positronenemissionstomografie [PET] mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden [PSMA = prostataspezifisches Membranantigen]) kann gemäß der aktualisierten S3-Leitlinie im Rahmen des Stagings durchgeführt werden: Eine randomisierte Studie und verschiedene Übersichtsarbeiten zeigen für das PSMA-PET/CT eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität beim Nachweis von Lymphknoten- oder Fernmetastasen verglichen mit CT und Skelettszintigrafie [144, 145]. Die höhere Genauigkeit des PSMA-PET/CT kann die Behandlungsplanung beeinflussen. Inwieweit dies das Gesamtüberleben oder andere für die Patienten relevante Eckpunkte beeinflusst, ist derzeit noch unklar.

Kommentar 22

Die S3-Leitlinie sieht bei einem bestehenden Verdacht auf ein fortgeschrittenes PCA mit einer geplanten Radiatio eine potenziell sinnvolle Indikation für die MRT, da hier kein OP-Präparat (OP = Operation) als histopathologischer Referenzstandard zur Verfügung steht. Generell wird eine MRT-Bildgebung als empfehlenswert eingeschätzt, wenn eine potenzielle Änderung der Therapiestrategie besteht, das heißt, wenn ein extraprostatischer Befall oder eine Samenblaseninfiltration nachgewiesen wird (vgl. auch EAU-Leitlinie [7]). Im Hinblick auf die Frage, ob Lymphknoten befallen sind, kann das CT als gleichwertig mit der MRT angesehen werden. Die Bildgebung soll gemäß der S3-Leitlinie nicht obligat, sondern individuell indikationsbezogen erfolgen.

Die Empfehlung für eine MRT zum lokalen Staging und zum Lymphknotenstaging basiert auf einer Metaanalyse von verschiedenen Studien zur Wertigkeit der MRT beim lokalen Staging [146]. Die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen ist jedoch insbesondere bei geringer Tumorlast in den Lymphknoten oder Mikrometastasen sehr limitiert [147]. Somit bleibt unbefriedigend, dass die bildgebende Diagnostik mit Sonografie, CT und MRT bisher nur limitierte Sensitivitäten und Spezifitäten aufweist. Das PSMA-PET/CT wird vermutlich künftig hier eine deutliche Verbesserung der Diagnostik regionaler Metastasen erlauben (vgl. Kommentar 21).

Die CT-Untersuchung kann in Bezug auf die Frage nach befallenen Lymphknoten als gleichwertig mit der MRT angesehen werden.

Kommentar 23

Die Low-Risk-Gruppe entspricht ISUP 1, die Intermediate-Risk-Gruppe entspricht ISUP 2/3, die High-Risk-Gruppe entspricht ISUP 4/5 (vgl. auch Tabelle 2 und Kommentar 15). Die Gradierung nach ISUP anhand des GS ist hier insbesondere für die Risikostratifizierung innerhalb der heterogenen Intermediate-Risk-Gruppe hilfreich. Die aktuelle EAU-Leitlinie 2020 unterstützt daher aufgrund der unterschiedlichen Prognosen innerhalb dieser Gruppe die Unterteilung in eine Low-/Intermediate-Risk-Gruppe und eine High-/Intermediate-Risk-Gruppe [148, 149].

Die S3-Leitlinie weist darauf hin, dass über die rein pathomorphologische Untersuchung hinaus in der Routinediagnostik keine weiterführenden Verfahren wie Immunhistochemie, Zytometrie oder Molekularbiologie zum Einsatz kommen sollen.

Im Zusammenhang mit der Risikoklassifikation sei noch auf die verschiedenen Nomogramme zur Vorhersage des histopathologischen Tumorstadiums oder der Prognose hingewiesen:

- Die Kattan-Nomogramme wurden erstmals 1997 vorgestellt. Darin wurde zur Prognosebestimmung eine Kombination aus PSA, klinischem Tumorstadium und GS verwendet [150–152]. Die aktualisierte Version berücksichtigt zusätzlich den primären und sekundären Gleason-Grad, die Anzahl (%) positiver Stenzen, das Prostatavolumen (ermittelt mittels TRUS) und die Länge (mm) von Tumor/Stanze beziehungsweise den prozentualen Anteil, den der Tumor in der Stanze einnimmt [153].

- Diverse weitere Nomogramme mit unterschiedlichen Zielparametern wurden entwickelt (z. B. Vorhersage des biochemischen Tumorrezidivs [150, 152, 154, 155] oder Vorhersage des Lymphknotenstatus [156, 157]).

Die Vielzahl der Nomogramme macht die Auswahl für die tägliche Praxis schwierig. Die EAU-Guidelines empfehlen daher nur die Kattan-Nomogramme für das Staging und das Briganti-Nomogramm [158] für die Vorhersage des Lymphknotenstatus. Für die individuelle Entscheidungsfindung sind sie nicht unproblematisch, da der individuelle Patient an einen bestimmten Ort eines Risikokontinuums platziert wird, ohne dass klare Schwellenwerte für die Wahl der einen oder anderen Therapie existieren.

Therapie nach Risikoeinteilung

- Therapieoptionen beim Low-Risk-Prostatakarzinom **60**
- Therapieoptionen beim Intermediate-Risk-Prostatakarzinom **62**
- Therapieoptionen beim High-Risk-Prostatakarzinom **64**
- Adjuvante perkutane Strahlentherapie **66**
- Salvage-Strahlentherapie (SRT) **67**



Therapieoptionen beim Low-Risk-Prostatakarzinom

Zu berücksichtigende Faktoren:

Patientenpräferenz, Lebenserwartung, Komorbiditäten

Aufklärung des Patienten idealerweise interdisziplinär:

Urologie und Strahlentherapie

Active Surveillance

Indikation:

- klinisches Stadium cT1c–cT2a
- PSA ≤ 10 ng/ml
- ≤ 2 Stanzbiopsien positiv
- Gleason-Score ≤ 6
- $\leq 50\%$ PCA in einer Stanze
- Compliance von Patient und Arzt
- PSA-Kontrolle und DRE alle 3 Monate
- Rebiopsie nach 6 Monaten und 12–18 Monaten

Intervention: wenn Einschlusskriterien in einem Kriterium nicht mehr erfüllt sind oder PSA-DT < 3 Jahre

s. Kommentare 24 und 29

Nervschonende radikale Prostatektomie

Lymphadenektomie verzichtbar (Empfehlung S3-Leitlinie)

- signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu Watchful Waiting
- Ziel ist die R0-Resektion bei Aufrechterhaltung von Kontinenz und Potenz.
- Durchführung nur in Institutionen mit > 50 RPE/Jahr

s. Kommentar 25

Perkutane Bestrahlung

- IMRT und IGRT, CT-gesteuerte perkutane Radiotherapie ist Standard.
- Strahlendosis 74–80 Gy
- hypofraktionierte Bestrahlung

s. Kommentar 26

LDR-Brachytherapie

- indiziert bei Low-Risk-PCA
- Verschreibungsdosis 145 Gy für Jod-125 und 125 Gy für Palladium-103
- Postimplantations-CT 4–6 Wochen nach Implantation
- Voraussetzungen: IPSS < 10 , Prostatavolumen < 60 ml, $Q_{\max} > 15$ ml/s, minimales Restharnvolumen
- Es liegen keine Langzeitdaten > 12 Jahre vor. \rightarrow Patienteninformation wichtig

s. Kommentar 27

Watchful Waiting

Palliative Zielsetzung!

- Voraussetzungen:
- Lebenserwartung < 10 Jahre
 - Komorbidität

- Kontrollen:
- keine engmaschige Kontrolle
 - Therapie erst bei Symptomen \rightarrow erhöhte Rate subvesikaler Obstruktion, Hamstauungsniere und Metastasen

s. Kommentar 28

Fokale Therapieoptionen

Indikation bei

- Gleason-Score 6
- PSA < 10 ng/ml
- DRE negativ
- max. 50% positive Biopsien unilateral bei systematischer Biopsie
- Diagnose durch mpMRT, MRT-Fusionsbiopsie und systematische Biopsie

Therapieoptionen:

- HIFU
- TOOKAD
- TULSA-Pro
- IRE

s. Kommentar 30

Therapieoptionen beim Intermediate-Risk-Prostatakarzinom

Zu berücksichtigende Faktoren:

Patientenpräferenz, Lebenserwartung, Komorbiditäten

Aufklärung des Patienten idealerweise interdisziplinär:

Urologie und Strahlentherapie

(Nervschonende) Radikale Prostatektomie und extendierte pelvine Lymphadenektomie (mindestens 13 Lymphknoten)

- strenge Indikationsstellung zur Nervschonung
- adjuvante Therapie bei R1

s. **Kommentar 31**

Perkutane Bestrahlung

- IMRT und IGRT
- Strahlendosis 74–80 Gy
- adjuvante hormonablativ Therapie von 4–6 Monaten
- IMRT plus LDR/ HDR-Boost in Kombination mit einer kurzzeitigen bzw. langfristigen ADT

s. **Kommentar 32**

HDR-Brachytherapie

- indiziert bei cT3, nicht bei cT4
- immer in Kombination mit einer ADT wie bei der perkutanen Strahlentherapie

s. **Kommentar 33**

Watchful Waiting

Palliative Zielsetzung!

Voraussetzungen:

- Lebenserwartung < 10 Jahre
- Komorbidität

Kontrollen:

- keine engmaschige Kontrolle
- Therapie erst bei Symptomen → erhöhte Rate subvesikaler Obstruktion, Harnstauungsniere und Metastasen

s. **Kommentare 28 und 34**

ADT

nur im Einzelfall bei Patientenwunsch

s. **Kommentar 34**

Therapieoptionen beim High-Risk-Prostatakarzinom *(s. Kommentar 35)*

Zu berücksichtigende Faktoren:

Patientenpräferenz, Lebenserwartung, Komorbiditäten

Aufklärung des Patienten idealerweise interdisziplinär:

Urologie und Strahlentherapie

(Nervschonende) Radikale Prostatektomie und extendierte pelvine Lymphadenektomie (mindestens 13 Lymphknoten)

- adjuvante Therapie bei R1, N+ und persistierendem PSA (s. nächste Seite)

s. Kommentar 36

Perkutane Bestrahlung + ADT

- IMRT + IGRT
- Strahlendosis 74–80 Gy
- Hormontherapie über 2, besser 3 Jahre

s. Kommentar 37

HDR-Brachytherapie

s. Kommentar 33

Watchful Waiting

Palliative Zielsetzung!

Voraussetzungen:

- Lebenserwartung < 10 Jahre
- Komorbidität

Kontrollen:

- keine engmaschige Kontrolle
- Therapie erst bei Symptomen → erhöhte Rate subvesikaler Obstruktion, Harnstauungsniere und Metastasen

s. Kommentare 28 und 34

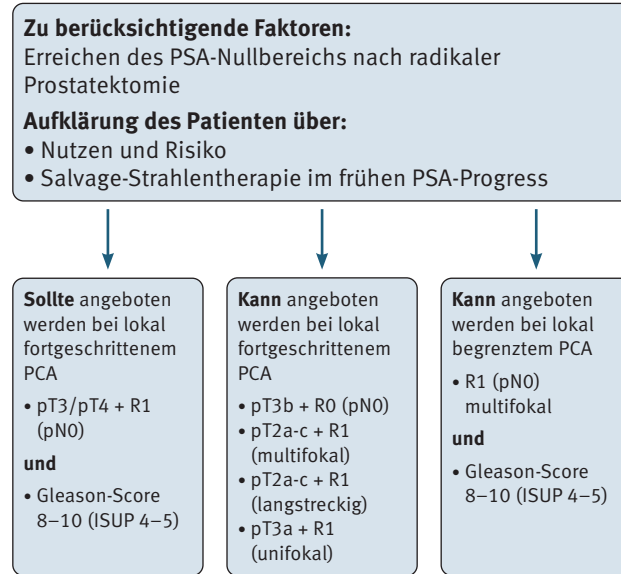
ADT

nur im Einzelfall bei Patientenwunsch oder bei ausgeprägten Komorbiditäten

s. Kommentar 34

Adjuvante perkutane Strahlentherapie

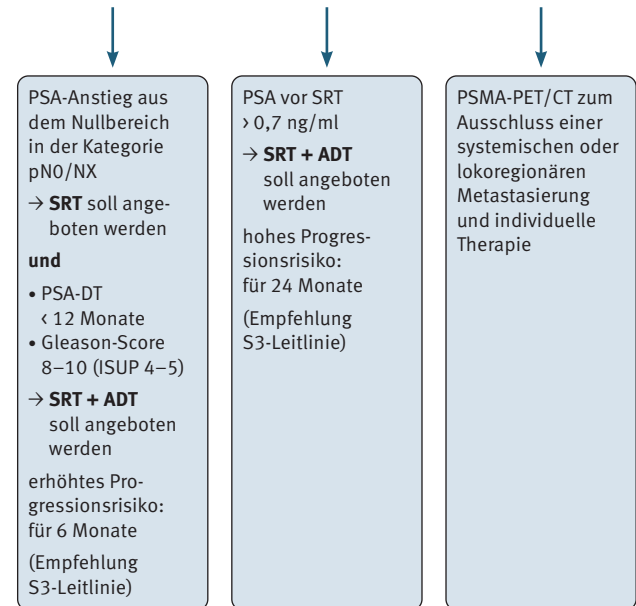
(s. Kommentar 38)



Salvage-Strahlentherapie (SRT)

PSA-Progression nach radikaler Prostatektomie

s. Kommentare 39 und 40



Kommentar 24

Innerhalb der Niedrigrisikogruppe nach D'Amico sind Patienten mit einem sogenannten „insignifikanten Karzinom“ Kandidaten für die Active Surveillance (AS; aktive Überwachung). Die ursprüngliche Definition wurde von Epstein folgendermaßen spezifiziert: Gleason ≤ 6 in weniger als drei Biopsien, keine mit mehr als 50 % Tumor/Stanze, PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml/cm³ [159].

Die aktuelle Leitlinie der EAU hingegen empfiehlt entsprechend dem DETECTIVE-Konsens die folgenden Parameter für eine AS: ISUP-Grad 1, PSA < 10 ng/ml, klinisches Stadium cT1c-2a und eine PSA-Dichte $< 0,15$ ng/ml/cm³ [160]. In Bezug auf die maximale Anzahl positiver Biopsien beziehungsweise auf den prozentualen Befall der Stanzzyylinder mit PCA konnte kein Konsens erzielt werden. Einigkeit bestand darin, dass Patienten mit einem klinischen Stadium 2c beziehungsweise einer extensiven intraprostatistischen Tumorausdehnung im mpMRT keine AS empfohlen werden sollte. Männern mit einem ISUP-2-PCA, aber günstigen Parametern (PSA < 10 ng/ml, cT2a und niedrige Anzahl positiver Biopsien) kann eine AS bei früher Rebiopsie sechs bis zwölf Monate nach der Diagnosestellung angeboten werden.

Definitive Ausschlusskriterien für eine AS, unabhängig vom klinischen Stadium oder der PSA-Serumkonzentration, stellen der pathohistologische Nachweis der folgenden Variablen dar: vaskuläre Invasion, Perineuralscheideninvasion, extraprostatistische Extension, duktales Karzinom und kleinzellige sowie neuroendokrine Varianten.

Aktuell wird statt der PSA-Dichte meist ein PSA ≤ 10 ng/ml als Einschlusskriterium für eine AS verwendet [161]. Kritisch ist anzumerken, dass es Hinweise darauf gibt, dass die Epstein-Kriterien bis zu 50% der Patienten als „falsch insignifikant“ ausweisen. In einer Subgruppe der ERSPC-Studie fand Jeldres bei nahezu der Hälfte der Patienten einen Gleason > 6 oder ein organüberschreitendes Wachstum [162]. Von größter Bedeutung ist eine adäquate Biopsietechnik zur möglichst repräsentativen Bestimmung von Tumorgrad und -ausdehnung (siehe auch Kommentar 15).

In jüngster Zeit wird deutlich, dass die aktuelle Übereinkunft der Pathologen, anhand der Biopsie keinen Gleason-Grad < 3 und keinen GS < 6 zu vergeben, die ursprüngliche Klassifikation mit Einschluss von Grad 1 und 2 im Hinblick auf eine prognostische Stratifikation limitiert [163]. Des Weiteren sind Varianzen bei der Vergabe des Gleason-Grads/-Scores zwischen verschiedenen Pathologen zu erwarten. Trotzdem ist anzunehmen, dass auch unter Zugrundelegung der pessimistischsten Annahmen/Studienergebnisse weniger als ein Drittel der Patienten unter einer AS progredient wird [164]. Auch bei einer verzögerten Therapie scheinen diese Patienten im Hinblick auf die Heilungsrate nicht schlechter abzuschneiden als bei einer kurativen Therapie unmittelbar nach der Diagnosestellung [165]. Dies bestätigt auch ein Review von van den Bergh et al. mit Daten von insgesamt 34.517 PCA-Patienten, die eine Lokaltherapie mit kurativer Intention erhalten hatten [166]. Die S3-Leitlinie empfiehlt für die AS dennoch, den Patienten ausdrücklich über die Risiken einer nicht rechtzeitigen Behandlung aufzuklären. Gleichwohl erlaubt die Leitlinie die studien-

basierte Erprobung einer AS-Strategie auch bei einem GS 7a (3 + 4). Hier muss jedoch hervorgehoben werden, dass es aktuell keine klinischen Studien zu dieser Fragestellung gibt, nachdem die PREFERE-Studie vorzeitig beendet wurde. Aus unserer Sicht können Patienten mit einem GS 7a insbesondere dann in die AS eingebracht werden, wenn die Risikobeurteilung bezüglich eines eventuell vorhandenen signifikanten PCA nach der mpMRT-Fusionsbiopsie eingehalten wird und entsprechend der Leitlinie eine mpMRT mit gegebenenfalls nachfolgender Biopsie erfolgte. Ähnlich äußern sich die Leitlinien der American Urological Association (AUA) und des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [167–169]. Insbesondere bei Patienten mit Diagnosestellung durch eine MRT-basierte Fusionsbiopsie anstelle der althergebrachten TRUS-gesteuerten Biopsie besteht hier aber sicher noch ein entsprechender Forschungsbedarf. Die Zehnjahressterberate unter einer AS bei einem GS 7a liegt entsprechend dem schwedischen Tumorregister bei 3,6%. Betrachtet man die Ergebnisse prospektiver Studien mit einem Nachsorgeintervall von mindestens fünf Jahren, ergibt sich ein tumorspezifisches Überleben von 97–100% – unabhängig vom GS. Trotz dieser vielversprechenden Daten sollten die Patienten mit einem GS 7a nicht unreflektiert in die AS eingebracht werden, sondern über das durchaus erhöhte Risiko des Upgradings informiert werden.

Bis dato gibt es weiterhin keine prospektive randomisierte klinische Phase-III-Studie zur AS im Vergleich zu aktiven Therapien.

In der größten prospektiven randomisierten klinischen Phase-III-Studie ProtecT wurden bei Patienten mit klinisch organbegrenztem PCA drei verschiedene Vorgehensweisen miteinander verglichen: die radikale Prostatektomie (RPE), die perkutane Radiotherapie (RT) und das aktive Monitoring. Der primäre Studienendpunkt war das tumorspezifische Überleben nach zehn Jahren [170]. Die Studie schloss 1.643 Männer mit einem mittleren PSA-Wert von 4,6 (3,0–19,9) ng/ml ein. Davon wiesen 77% einen GS 6 nach TRUS-geführter Biopsie und 76% ein klinisches Stadium cT1c auf. Bei einem PSA-Anstieg um > 50% innerhalb von zwölf Monaten wurde eine aktive Therapie empfohlen. Die perkutane RT erfolgte mit 74 Gy nach drei- bis sechsmonatiger neoadjuvanter Androgendeprivation. Die RPE wurde als offene retropubische Prostatektomie durchgeführt. Das tumorspezifische Überleben von 98,8% war bei allen Vorgehensweisen gleich. Die Häufigkeit einer Progression lag in der Gruppe des aktiven Monitorings mit 20,5% gegenüber der Radiotherapie und der RPE mit 8,4% beziehungsweise 8,3% signifikant höher. Ebenso war die Metastasierungsrate mit 6,1% unter dem aktiven Monitoring deutlich höher als nach der Radiotherapie (2,9%) und nach der RPE (2,3%). Zusammenfassend kann man sagen, dass diese Studie sowohl bei der aktiven Therapie als auch bei einem aktiven Monitoring, das weniger strukturiert erfolgt als die AS, onkologisch äquivalente tumorspezifische Überlebensraten zeigte. Somit sollten Behandler eine Übertherapie bei einem Low-Risk-PCA vermeiden.

Der Patient muss allerdings bereit sein, sich der physischen und psychischen Belastung der engmaschigen Kontrollen zu unterziehen. Gemäß der S3-Leitlinie sind vierteljährliche Kontrollen (PSA und DRE) in den ersten zwei Jahren, danach in

Sechsmonatsintervallen vorgesehen [1]. Außerdem sollen Kontrollbiopsien zunächst zwölf Monate nach der Erstdiagnose erfolgen. Danach erfolgen die Kontrollbiopsien in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate. Bezüglich der Indikation zur AS bestätigt die S3-Leitlinie aus 2021 die Forderungen aus 2019: Wurde die primäre Diagnose durch eine TRUS-Biopsie gestellt, muss ein mpMRT circa sechs bis acht Wochen nach der Erstdiagnose erfolgen, um ein eventuell vorhandenes signifikantes PCA ausschließen zu können. Wird im mpMRT eine suspekte Region mit einem PI-RADS 3–5 erkannt, sollte eine gezielte sowie eine systematische Biopsie der Prostata erfolgen. Erst wenn durch dieses Vorgehen ein behandlungsbedürftiges PCA ausgeschlossen ist, kann der Patient in die AS eingehen. Dieses Vorgehen wird abgedeckt durch die Daten der PROMIS-Studie sowie durch die Daten von Voss et al.: Unter 196 Patienten mit einem GS 6 (3 + 3) nach einer TRUS-geführten Stanze fand sich bei 19 Patienten (9,7%) sowie bei 56 Patienten (28,6%) ein GS > 7b beziehungsweise ein GS 7a, was zu einer Änderung der Therapie führte [171]. Eine kurative Therapie soll dem Patienten angeraten werden, wenn sich der GS auf > 6 verschlechtert, mehr als zwei Stanzungen positiv sind oder die PSA-Verdopplungszeit unter drei Jahre sinkt. Die größte prospektive multinationale Studie zur AS-Strategie bestätigt die Durchführbarkeit dieses Konzeptes: 70–80% der Patienten blieben im Verlauf ohne interventionsbedürftigen Befund bei allerdings noch limitiertem Nachbeobachtungszeitraum [172]. Interessanterweise waren die Anzahl positiver Biopsien bei der Diagnosestellung (1 versus 2) sowie die PSA-Dichte (> 0,13 g/ml/cm³) die stärksten Prädiktoren für eine Tumorprogression bei der Rebiopsie [172].

Kommentar 25

Die RPE ist eine Therapieoption für Patienten mit lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem PCA. Beim Low-Risk-Karzinom ist auf eine Lymphadenektomie zu verzichten. Eine klare Empfehlung kann bei fehlender Evidenz im Vergleich mit der Strahlentherapie bislang nicht ausgesprochen werden [1]. Zurzeit gibt es keine Belege dafür, dass eine aktive Therapie beim Low-Risk-PCA einem aktiven Monitoring oder der AS hinsichtlich des karzinomspezifischen Überlebens überlegen ist. Diese Daten gibt es nur für den tastbaren Tumor mit deutlich erhöhtem PSA-Wert [173]. Aktualisierte Daten einer skandinavischen Arbeitsgruppe unterstreichen, dass eine generelle Indikationsstellung zur RPE beim Gleason-6/T1-Tumor kaum zu rechtfertigen ist [174]. Ein signifikanter Benefit in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Metastasierungsrate zeigt sich nur bei Männern < 65 Jahre, auf die heutige Zeit übertragen allenfalls für Männer mit einer Lebenserwartung von über zehn Jahren. Bildgebende Staginguntersuchungen (Skelettszintigrafie, CT oder MRT von Abdomen/Becken) sind nicht indiziert.

Die RPE sollte nur in erfahrenen Zentren (> 50 Eingriffe/Jahr) und von erfahrenen Operateuren (> 25 Eingriffe/Jahr) durchgeführt werden. Zielsetzung der RPE ist die R0-Resektion mit Aufrechterhaltung von Kontinenz und Potenz. Diese Empfehlungen werden durch eine kürzlich publizierte Studie untermauert, die den Einfluss der jährlichen OP-Zahlen pro Klinik und Operateur auf die OP-bedingte Komplikations- und Sterberate untersuchte [175]. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität in Kliniken mit > 50 Eingriffen pro Jahr im Vergleich zu Kliniken mit einer geringeren Anzahl von Ein-

griffen. Bezüglich des Auftretens von OP-bedingten Komplikationen war die Erfahrung des Operateurs ein entscheidender Faktor. Zudem zeigte sich, dass die Rate von revisionsbedürftigen Komplikationen in Kliniken mit einer geringen OP-Frequenz bei roboterassistierter OP-Technik deutlich anstieg. Studien, die Daten der offenen retropubischen und der roboterassistierten RPE verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass es keinen statistisch signifikanten onkologischen oder funktionellen Benefit der roboterassistierten gegenüber der offenen RPE gibt [176, 177]. Diese Daten werden auch in den aktuellen prospektiv randomisierten klinischen Studien bestätigt. Nach einem Nachsorgeintervall von 24 Monaten waren 95 % beziehungsweise 91 % nach offener retropubischer beziehungsweise roboterassistierter RPE kontinent. 36 % beziehungsweise 38 % der Männer entwickelten eine nahezu normale Potenz. Auch in Bezug auf die Rezidivraten und die Notwendigkeit einer sekundären Therapie ergaben sich keine klinisch relevanten Differenzen zwischen den beiden OP-Methoden. Ähnliche Daten liefert eine Cochrane-Analyse, die einen wesentlichen Vorteil der RALP (roboterassistierte laparoskopische Prostatektomie) in der Reduktion postoperativer Schmerzen, der Hospitalisierungsdauer und des perioperativen Blutverlusts sieht, jedoch keinen signifikanten Benefit bezüglich der funktionellen oder onkologischen Ergebnisse erkennen kann [178–180]. In erfahrenen Händen scheinen die verschiedenen Verfahren hinsichtlich Komplikationen, Tumorkontrolle, Kontinenz- und Potenserhalt ähnliche Ergebnisse zu zeigen [181]. Das laparoskopische Vorgehen (mit oder ohne Roboter) geht mit einem geringeren Blutverlust und einer geringeren Transfusionsrate

einher. Die rein laparoskopische OP scheint hinsichtlich der Wiedererlangung von Potenz und Kontinenz der roboterassistierten OP und den übrigen Verfahren gleichwertig zu sein [182].

Eine R1-Resektion bei organbegrenztem Stadium (\leq pT2c) und einem GS \leq 6 im Schnitttrand bedarf keiner adjuvanten Radiatio. Eine aktuelle Analyse von 956 Patienten mit pT2R1-Befund zeigt eine biochemische Rezidivrate von nur 18 % bei GS 6, eine mediane Zeit bis zum Rezidiv von 127 Monaten und eine Rezidivrate von 28 % bei GS 3 + 4. Die entsprechenden Daten für einen GS 4 + 3 beziehungsweise 8–10 liegen bei 56 Monaten und 46 % beziehungsweise bei 27 Monaten und 68 % [183].

Eine PSA-Kontrolle gefolgt von einer Salvage-Radiotherapie (SRT) bei PSA $<$ 0,5 ng/ml entspricht den Leitlinien, wobei auch hier das Motto gilt: Je früher, desto besser. Bei einem dokumentierten PSA-Progress $>$ 0,2 ng/ml sollte die Radiatio so früh wie möglich initiiert werden [184].

In der Situation der SRT deuten die aktuellen Studienergebnisse darauf hin, dass die Indikation deutlich früher gestellt werden sollte, als dies bisher üblich war. Kontinuierlich steigende PSA-Serumkonzentrationen sollten auch bei PSA-Werten unterhalb der für ein Rezidiv definierten Schwelle von 0,2 ng/ml bereits als Rezidiv angesehen und geeignete lokale Therapieoptionen eingeleitet werden [185].

Ein höheres Tumorstadium oder ein höherer GS sollte eine adjuvante Radiatio mit mindestens 66 Gy nach sich ziehen. Adjuvante Therapieoptionen sollen in einem interdisziplinären Tumor-Board diskutiert werden.

Kommentar 26

Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption für das Low-Risk-PCA. Stand der Technik soll die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mit einer IGRT (Image-Guided Radiation Therapy) sein. Die in der alten Version der Leitlinie noch empfohlene 3D-konformale Technik ist veraltet und der IMRT sowohl in Bezug auf die therapeutische Effektivität als auch in Bezug auf die therapieassoziierte Toxizität unterlegen.

Beim Low-Risk-PCA beträgt die empfohlene Dosis mindestens 74–80 Gy. Aktuelle Studien zeigen einen signifikanten Benefit in Bezug auf das biochemische rezidivfreie Überleben bei 78–79 Gy. Die Dosiserhöhung ist mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden. Eine Bestrahlung der Lymphabflusswege ist beim Low-Risk-Karzinom nicht indiziert und erhöht die Akut- und Spättoxizität.

Als mögliche neue Option der Strahlentherapie wird die hypofraktionierte Radiatio diskutiert, auch wenn der mögliche Nutzen gegenüber der IMRT + IGRT nicht endgültig geklärt ist. Ursächlich hierfür sind die relativ geringen Nachbeobachtungszeiten, die nach fünf Jahren eine Nichtunterlegenheit der hypofraktionierten Radiatio gegenüber der IMRT + IGRT zeigen. Allerdings zeigen alle größeren und prospektiven klinischen Studien eine erhöhte Rate an gastrointestinalen beziehungsweise urogenitalen Spättoxizitäten, die nach einer Hypofraktionierung circa 7% höher gelegen sind als nach einer IMRT. Somit sollte die Hypofraktionierung aktuell nur nach ausreichender Information des Patienten in ausgewiesenen und erfahrenen Zentren oder innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden [186–190].

Eine zusätzliche hormonablativ Therapie ist – selbst, wenn sie nur kurzzeitig angewandt wird – beim Low-Risk-Karzinom von sehr fraglichem Nutzen. Ohnehin ist die PCA-spezifische Mortalität in dieser Patientengruppe mit 1–3% sehr niedrig, wie eine randomisierte Studie gezeigt hat [191].

Kommentar 27

Mit der Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-BT) als Monotherapie wurden bei günstigem Risikoprofil in großen Studien Ergebnisse erzielt, die mit denen der RPE oder der perkutanen Strahlentherapie vergleichbar sind [192–194].

Die folgenden Parameter sollten zusätzlich zur Low-Risk-Klassifikation erfüllt sein:

- Maximal 50% der Biopsien sind mit einem Karzinom befallen.
- Das Prostatavolumen beträgt ≤ 50 ml und die Blasenentleerung erfolgt restharnfrei.
- Es liegt ein günstiger Internationaler Prostata-Symptom-Score (IPSS) vor.

KONTRAINDIKATIONEN: IPSS > 20 , Prostatavolumen > 60 ml, $Q_{\max} < 10$ ml/s, Restharn > 200 ml. Eine transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) in der Anamnese stellt aufgrund der erhöhten Rate von Komplikationen am Urogenitaltrakt eine relative Kontraindikation dar. Liegen Kontraindikationen vor, müssen Therapeut und Patient prüfen, ob sich diese in einem zeitlich vertretbaren Rahmen korrigieren lassen, sodass eine LDR-BT verzögert erfolgen kann.

Intraoperativ ist eine Online-Planung der Seed-Positionierung Stand der Technik. Nach vier bis sechs Wochen erfolgt ein Postimplantations-CT. Idealerweise sollten dabei 100% des Verschreibungsvolumens von 145 Gy auf mindestens 90% des Prostatavolumens erreicht werden. Bei der Kombination der LDR-BT mit der perkutanen Radiatio liegt die Verschreibungsdosis für die Seeds bei 100–120 Gy. Zusätzlich werden 45–50 Gy perkutan appliziert.

Bezüglich der onkologischen Daten ist zu berücksichtigen, dass sich diese aktuell nur auf dem Vergleich der PSA-Rezidivfreiheit zwischen LDR-BT und RPE beziehungsweise perkutaner Radiatio begründen. Langzeitergebnisse zu Metastasierungsrate und Überleben liefern die prospektiven randomisierten klinischen Studien nicht. Zudem wurden drei der Studien vorzeitig abgebrochen, sodass keine verlässlichen Aussagen über die therapeutische Effektivität der LDR-BT getroffen werden können [195–198]. Die biochemische Rezidivfreiheit ist demnach kein Surrogatmarker für das PCA-spezifische Überleben.

Kommentar 28

Das Watchful Waiting kann als therapeutische Alternative bei Patienten mit einer Lebenserwartung von < zehn Jahren angeboten werden. Beim Watchful Waiting entfällt eine regelmäßige und strenge Nachsorge, eine Therapie wird erst bei einem symptomatischen Progress unter palliativer Zielsetzung eingeleitet. Bei Patienten mit einem organbegrenzten PCA (T1b–T2c), einem PSA-Wert < 50 ng/ml und einem Alter > 65 Jahre war die tumorspezifische Überlebensrate nach zwölf Jahren

identisch mit der in der Gruppe der Patienten nach einer RPE [199]. Unter Watchful Waiting muss mit einer erhöhten Rate an therapiebedürftigen subvesikalen Obstruktionen (palliative TUR-P) sowie an Harnstauungsnieren und Metastasen gerechnet werden.

Kommentar 29

Beim lokal begrenzten Karzinom gibt es bislang nur eine vergleichende prospektiv randomisierte klinische Phase-III-Studie. In der ProtecT-Studie wurden 1.643 Patienten mit einem Low-Risk-PCA in die Behandlungsarme AS, RPE und perkutane RT plus Androgendeprivationstherapie (ADT) randomisiert, um eine identische Überlebensrate nach im Median zehn Jahren zu dokumentieren [170]. Erwartungsgemäß waren keine statistisch signifikanten Differenzen in der PCA-spezifischen Mortalität evident, wenngleich mehr Patienten im AS-Arm am PCA verstarben. Eine klinische Krankheitsprogression war im AS-Arm mit 22,9 Ereignissen/1.000 Person Jahren fast dreimal so hoch wie im RPE- und im Radiatio-plus-ADT-Arm mit 8,9 beziehungsweise 9,0 Ereignissen. Ebenso zu berücksichtigen ist die deutlich erhöhte Rate an Metastasen, die nach einer AS gegenüber der aktiven Therapie dreifach erhöht war. Mit diesen Zahlen verbunden ist eine deutlich höhere Rate an sekundären Therapien, inklusive einer ADT bei Patienten mit Metastasen. Diese Befunde müssen bei der Indikationsstellung zur AS neben der reinen Invasivität der beiden aktiven Therapiearme insbesondere bei jungen Patienten mit langer Lebenserwartung berücksichtigt werden.

Kommentar 30**Fokale Therapieoptionen als Alternative zur Standardtherapie**

Die fokale Therapie wurde in die aktualisierte Leitlinie erstmals nicht mehr als rein experimentelle, sondern als Therapieoption, über die Patienten mit einem Low-Risk-PCA aufgeklärt werden sollen, aufgenommen. Das Ziel der fokalen Therapie ist die komplette Eradikation signifikanter PCA-Herde. Sie kann dann angeboten werden, wenn die Standardverfahren inklusive der AS von den Patienten abgelehnt werden. Voraussetzung für die fokale Therapie ist ein mpMRT sowie eine MRT-Fusionsbiopsie, bestehend aus zielgerichteter und systematischer Biopsie. Die Nachsorge nach einer fokalen Therapie lehnt sich an die Empfehlungen der AS an: Sechs bis zwölf Monate nach Abschluss der fokalen Therapie soll eine MRT-basierte Biopsie erfolgen, die das therapierte Areal sowie eine systematische Biopsie beinhaltet. Bezüglich der verschiedenen Techniken der fokalen Therapie liegen keine vergleichenden klinischen Studien vor, weshalb keine Aussage über die Präferenz einer der unten aufgelisteten Therapiemethoden getroffen werden kann. Wesentlich für den Erfolg der Therapie ist die korrekte Auswahl des Patienten.

Zur Therapie mit MRT-TRUS-gesteuertem hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) wurde mittlerweile eine prospektive klinische Phase-II-Studie publiziert. In die HEMI-Studie konnten 54 Patienten mit einem unilateralen Low-Risk- und Intermediate-Risk-PCA eingeschlossen werden [200]. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 17,4 Monaten entwickelten 26,5 % beziehungsweise 8,2 % der Patienten ein PCA beziehungsweise ein signifikantes PCA – in der überwiegenden

Mehrzahl der Fälle in dem nicht therapierten kontralateralen Drüsenanteil. Das Rezidivrisiko in dem behandelten Seitenlappen lag bei 5 %. Potenz und Kontinenz konnten bei den Patienten aufrechterhalten werden. Das im Rahmen der Nachsorge ebenfalls durchgeführte mpMRT zeigte nur eine Sensitivität von 25 % bezüglich der Detektion eines lokoregionären Rezidivs auf, weshalb alle Patienten nach einem HIFU eine Verlaufsbiopsie unabhängig vom MRT-Befund erhalten sollten.

Als weitere fokale Therapieoption steht die fotodynamische Therapie mit dem fotosensitiven Wirkstoff Padeliporfin (TOOKAD®) zur Verfügung. Sie wurde in einer prospektiv randomisierten klinischen Phase-III-Studie an 413 Männern mit einem Low-Risk-PCA evaluiert [201]. 206 Männer wurden der fotodynamischen Therapie und 207 Männer der AS zugeführt. Das primäre Studienziel war die Reduktion des pathohistologischen Upgradings beziehungsweise des persistierenden PCA-Nachweises. Nach einem medianen Follow-up von 24 Monaten zeigte sich eine PCA-Progression bei 28 % der Patienten nach der fotodynamischen Therapie beziehungsweise bei 58 % der Patienten nach der AS. 41 % der Männer wiesen eine positive posttherapeutische Biopsie nach Padeliporfin auf, im Gegensatz zu 86 % der Patienten unter der AS. Auch wenn die Studie in Bezug auf die primären Studienendpunkte positiv ausfiel, waren die Progressionsraten sowie die positiven Biopsieraten nach einer aktiven Ganzdrüsentherapie und einem kurzen Follow-up ungewöhnlich hoch. Folglich können erst die mittelfristigen und langfristigen Nachsorgeergebnisse den Stellenwert dieser Methode objektiv beurteilen.

Die MRT-basierte TULSA-Pro-Methode wurde in einer prospektiven klinischen Phase-II-Studie an einem Kollektiv von 115 Patienten mit einem PCA ISUP-Grad 2 (63%) beziehungsweise einem intermediären Risikoprofil bezüglich der funktionellen und onkologischen Ergebnisse evaluiert. Der primäre Endpunkt der Studie, eine PSA-Reduktion $\geq 75\%$, wurde bei 96% der Männer erreicht, die einen PSA-Nadir von 0,34 ng/ml aufwiesen. In der Biopsie zwölf Monate nach Abschluss der Therapie waren 79% der Männer mit einem ISUP-Grad-2-PCA rezidivfrei. Von allen 111 Patienten mit einer Kontrollbiopsie zwölf Monate nach der Therapie waren 72 (65%) tumorfrei und 16 (14%) wiesen eine ISUP-Grad-1-Tumorpersistenz auf. Patienten mit einem kleinvolumigen GS-6-PCA waren in 77% der Fälle tumorfrei in der Rebiopsie. Ebenso waren 77% der Patienten mit einem großvolumigen GS-6-PCA in der Rebiopsie nach zwölf Monaten tumorfrei. Nach zwölf Monaten erreichten 75% beziehungsweise 98% der Männer die prätherapeutischen Ausgangswerte bezüglich der Potenz und der Kontinenz.

Die irreversible Elektroporation (IRE) stellt eine weitere fokale Therapieoption dar, zu der jedoch ebenfalls noch keine Daten aus prospektiv randomisierten klinischen Studien verfügbar sind [202]. Aktuell liegen Daten von knapp 300 Patienten vor, die mit der IRE behandelt worden sind. Eine Rezidivrate von 0–33% in der behandelten Prostataregion wird beschrieben. Circa 15% der Patienten entwickeln Rezidive in der unmittelbaren Nachbarschaft der therapierten Areale. Die Kontinenz- und Potenzraten variieren zwischen 91 und 100% sowie 79 und 100%.

Kommentar 31

Beim PCA mit intermediärem Risiko ist die Indikation zur nervenschonenden RPE kritischer zu stellen als beim Low-Risk-PCA: > 1 Stanzbiopsie mit einem GS 7 ist mit einem erhöhten Risiko der ipsilateralen Infiltration des Gefäß-Nerven-Bündels assoziiert. In erfahrenen Zentren ist ein schnellschnittgesteuertes Vorgehen möglich. Bei Tumoren der klinischen Kategorie T3 beträgt die Rate positiver Resektionsränder 37–56% [203–205]. Auch hier kann insbesondere nach Kenntnis der Befunde eines präoperativen multiparametrischen MRT eine schnellschnittgesteuerte RPE durchgeführt werden.

Aufgrund des erhöhten Progressionsrisikos sollte die RPE mit einer extendierten pelvinen Lymphadenektomie der Fossa obturatoria sowie der Aa. iliaca externa, interna und communis bis zur Ureterkreuzung durchgeführt werden, wenn das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung $> 5\%$ gelegen ist. Bei der ausgedehnten Lymphadenektomie finden sich häufig auch Lymphknotenmetastasen außerhalb der Standardlokalisationen. Die Gesamtzahl und die Anzahl positiver Lymphknoten sowie der Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase sollen gemäß der aktualisierten Leitlinie festgehalten werden. Ob die extendierte Lymphadenektomie einen Überlebensvorteil für nodalnegative oder nodalpositive Patienten bringt, ist nach wie vor unklar. Das Progressionsrisiko scheint jedoch gesenkt zu werden. In diesem Zusammenhang soll die prospektiv randomisierte klinische Phase-III-Studie SEAL valide Daten liefern.

Eine R1-Resektion bei organüberschreitendem Stadium ($> pT2c$) und einem GS ≥ 7 bedarf einer adjuvanten Radiatio mit 64–66 Gy, nachdem in drei prospektiven randomisierten klinischen Studien ein Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) von 30% nachgewiesen werden konnte [206]. Die Toxizität ist gering ($< 1\%$ schwere Akut- oder Spätfolgen Grad 3). Ein signifikanter Benefit in Bezug auf die klinische Progressionsfreiheit und das Überleben konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Adjuvante Therapieoptionen sollen in einem interdisziplinären Tumor-Board diskutiert werden.

Kommentar 32

Die Strahlendosis beträgt 74–80 Gy. Es ist unklar, ob eine anschließende ADT über drei bis sechs Monate einen Überlebensvorteil bringt.

Die Kombination einer IMRT mit der LDR-BT hat in einer aktuellen prospektiven randomisierten Studie unter Einschluss von 398 Patienten einen statistisch signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen IMRT in Bezug auf das PSA-rezidivfreie Überleben (86% vs. 75%; $p < 0,001$) nach einem Follow-up von 6,5 Jahren erbracht. Es zeigte sich für die Kombinationstherapie kein Vorteil in Bezug auf das metastasenfremie sowie das PCA-spezifische Überleben bei deutlicher Zunahme der urogenitalen Spättoxizitäten (8,6% vs. 2,2%; $p < 0,001$) [207, 208]. Die Kombinationstherapie ist mit einer begleitenden Androgendeprivation durchzuführen.

Kommentar 33

Die High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-BT) mit temporärer, perinealer Implantation von Iridium-192 (zwei Sitzungen mit jeweils 8–10 Gy) erlaubt eine Dosisescalation und wird in der Regel mit der perkutanen Radiatio (45–50 Gy) kombiniert. Sie gilt als primäre Therapieoption beim lokalisierten Karzinom mit mittlerem und hohem Risikoprofil und beim lokal fortgeschrittenen PCA der klinischen Kategorie cT3. Zwei randomisierte Studien konnten einen signifikanten Vorteil der Kombination aus HDR-BT plus perkutane Radiatio im Vergleich zur alleinigen perkutanen Radiatio aufzeigen [209, 210]. Für den cT4-Tumor wird in der S3-Leitlinie keine Empfehlung ausgesprochen, da keine Daten vorliegen. Ebenfalls ist ungeklärt, ob eine zusätzliche Hormontherapie die Ergebnisse der HDR-BT verbessert. Laut einer aktuellen Metaanalyse führt die Hinzunahme einer Androgendeprivation zur kombinierten RT zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens [211].

Die LDR-BT findet für Patienten mit lokalisiertem PCA mit mittlerem und hohem Risikoprofil in den Leitlinien aufgrund mangelnder Evidenz keine Erwähnung.

Kommentar 34

Die primäre ADT und das Watchful Waiting stellen Therapieoptionen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA dar, die für eine lokale Therapie aufgrund ausgeprägter Komorbiditäten nicht infrage kommen. Entsprechend der prospektiv randomisierten EORTC-30981-Studie (Watchful Waiting versus sofortige ADT) ist eine frühe ADT allerdings nur bei Patienten mit einem PSA-Wert > 50 ng/ml oder einer PSA-Verdopplungszeit

von < zwölf Monaten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit einem verbesserten Überleben assoziiert [212]. Bei Patienten mit einem PSA-Wert < 8 ng/ml und einer PSA-Verdopplungszeit von > zwölf Monaten hatte die sofortige ADT gegenüber einer erst beim Vorliegen von Symptomen einsetzenden Behandlung keinen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben, das in beiden Gruppen identisch war.

Kommentar 35

Auch für das lokal fortgeschrittene PCA ist eine Priorisierung einer lokalen Therapie bei eingeschränkter Evidenz ohne randomisierte kontrollierte Vergleiche bislang nicht möglich. Dies spiegelt sich auch in den Leitlinien der AUA und EAU wider. Die Entscheidung für eine primäre chirurgische oder radioonkologische Therapie sollte von den Komorbiditäten des Patienten, der lokalen und der Miktionsymptomatik (IPSS), der lokalen Tumorausdehnung im präoperativen mpMRT sowie gegebenenfalls von den Befunden eines PSMA-PET/CT und den Patientenvorstellungen abhängig gemacht werden. Dabei zeigt das mpMRT (3,0 Tesla) in T2-Wichtung mit funktionellen Schichten eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Detektion einer extraprostatatischen Extension oder einer Samenblaseninvasion [213].

Das PSMA-PET/CT ist im Vergleich zur herkömmlichen bildgebenden Diagnostik mittels CT oder MRT in Bezug auf den Nachweis von pelvinen Lymphknotenmetastasen von Vorteil. So konnten Yaxley et al. zeigen, dass die PSMA-PET/CT-Untersuchung 80% der Patienten eine unnötige pelvine Lymphadenektomie erspart hätte [214]. Bei einer geringen Sensi-

vität von nur 38% verbleibt jedoch die extendierte pelvine Lymphadenektomie weiterhin der Standard der pelvinen Metastasendiagnostik. Eine Metaanalyse von elf Studien ermittelte eine Sensitivität von 33–100% und eine Spezifität von 80–100% auf Patientenbasis [215]. Positiv prädiktive Werte lagen ebenfalls in einem Bereich von circa 90%, sodass die Vorteile des 68Ga-PSMA-PET/CT in der hohen Spezifität auf Patientenbasis und dem hohen positiv prädiktiven Wert auf dem Boden des Lymphknotenstatus liegen [215].

In jedem Falle sollte der Patient über die hohe Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer multimodalen Therapie in Form einer adjuvanten oder Salvage-Therapie bereits im Vorfeld der lokalen Behandlungsmaßnahme informiert werden.

Kommentar 36

Die extendierte RPE mit extendierter pelviner Lymphadenektomie stellt eine Therapieoption unter kurativer Intention bei einem PCA im klinischen Stadium cT3 oder bei histologisch nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung dar. Allerdings ist der therapeutische Stellenwert der Lymphadenektomie im Rahmen der RPE beim lymphknotenpositiven PCA nicht in prospektiven Studien geklärt. In einer aktuellen prospektiven randomisierten Studie unter Einschluss von 300 Patienten konnten die Autoren zeigen, dass die extendierte pelvine Lymphadenektomie bei PCAs mit einem hohen Progressionsrisiko mit einem statistisch signifikant verbesserten biochemischen rezidivfreien Überleben gegenüber der limitierten pelvinen Lymphadenektomie assoziiert war (Hazard Ratio [HR] = 0,33; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,14–0,74; p = 0,007) [216]. Auch wenn die

Studie einige Limitationen aufweist, wird zum ersten Mal dargestellt, dass insbesondere Hochrisikopatienten auch onkologisch von einer extendierten pelvinen Lymphadenektomie profitieren könnten [217]. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Kapselüberschreitung, einer R1-Situation und einer Lymphknotenmetastasierung müssen die Patienten über die Notwendigkeit einer multimodalen Therapie aufgeklärt werden. Bei Tumoren mit GS > 7 oder cT3/4 sind bereits in 25 % der Fälle Lymphknotenmetastasen zu erwarten [143]. Je ausgedehnter die Lymphadenektomie ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für Metastasen. Allerdings ist ungeklärt, ob die ausgedehnte Lymphadenektomie ohne adjuvante Therapiemaßnahmen einen Überlebensvorteil für nodalpositive oder nodalnegative Patienten bewirkt [1]. Auch muss der therapeutische Stellenwert der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege nach einer RPE mit Lymphknotendisektion beim lymphknotenpositiven PCA noch in prospektiven Studien überprüft werden. Die S3-Leitlinie gibt bei Patienten mit lymphknotenpositivem PCA nach einer RPE und Lymphadenektomie eine „Kann“-Empfehlung für eine adjuvante Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer hormonablativen Therapie von mindestens 24 Monaten, besser 36 Monaten Dauer. Alternativ kann auch eine alleinige hormonablative Therapie gemäß der S3-Leitlinie angeboten werden.

Bei einer geeigneten OP-Technik und hoher operativer Erfahrung kann mit einer tumorspezifischen Zehn- und 15-Jahres-Überlebensrate von 85–90 % gerechnet werden.

Zu den Vorteilen der RPE gegenüber der Strahlentherapie gehört die genaue Bestimmung von Stadium und Lymphknoten-

status sowie die Vermeidung eines Lokalrezidivs. Adjuvante Therapiemaßnahmen können somit gezielter eingesetzt oder gänzlich vermieden werden. Ein weiterer Vorteil ist die einfachere Nachbeobachtung des PSA. Nachteilig ist das erhöhte Risiko für operative Komplikationen, Impotenz und Inkontinenz.

Die Indikationsstellung zur RPE versus perkutane Radiatio mit dreijähriger adjuvanter ADT sollte in einem interdisziplinären Tumor-Board diskutiert werden.

Kommentar 37

Für das lokal fortgeschrittene Karzinom konnte die Kombinationsbehandlung (Radiatio plus Hormonablation) in verschiedenen randomisierten Studien einen deutlichen Vorteil gegenüber der alleinigen Strahlentherapie aufweisen [218–220]. Bei hohem Risiko gilt die frühe neoadjuvante Hormonablation für sechs Monate, gefolgt von einer adjuvanten Hormontherapie über zwei bis drei Jahre (je nach Komorbiditäten, Alter, Lebenserwartung) als obligat und ist der verzögerten (Salvage-)Hormontherapie überlegen [221, 222]. Die Leitlinie spricht hier eine „Soll“-Empfehlung aus.

Eine aktuelle prospektiv randomisierte klinische Phase-III-Studie verglich die Standardtherapie einer 36-monatigen ADT mit einer auf 18 Monate reduzierten ADT [223]. 310 Patienten erhielten die auf 18 Monate reduzierte ADT und 320 Patienten die Standardtherapie über 36 Monate. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 9,4 Jahren waren die Überlebensraten nach fünf und zehn Jahren mit 90,9% versus 86,1% beziehungsweise 62,4% versus 62,0% ohne eine statistisch signifikante Differenz. Auch das PFS war nach fünf und zehn Jahren

mit 77,4% versus 68,7% beziehungsweise 44,5% versus 39,2% nicht statistisch signifikant different. Allerdings muss betont werden, dass die überwiegende Mehrzahl der Teilnehmer keine lokal fortgeschrittenen oder lymphonodulär metastasierten PCAs wie in der EORTC-Studie aufwies. Folglich kommt die verkürzte Dauer der adjuvanten ADT nur für die Männer mit günstigem Risikoprofil infrage.

Die Kombinationsbehandlung ist auch der alleinigen Langzeithormonablation signifikant überlegen: Die PCA-spezifische Überlebensrate war unter alleiniger Langzeithormonablation um 16%, die PSA-Rezidivfreiheit um knapp 50% gegenüber der Kombinationsbehandlung reduziert [224].

Ungeklärt ist bislang, ob eine zusätzliche Bestrahlung der Lymphknotenstationen die Therapie verbessern kann. In den bisher vorliegenden Studien zeichnet sich ein Vorteil ab. Unklar ist aber, inwieweit dies auf eine Interaktion der Lymphabflussbestrahlung mit der Hormontherapie zurückgeht.

Typischerweise erfolgt die Lymphabflussbestrahlung mit Dosen von 44–50 Gy. Die Folge davon ist eine etwas erhöhte gastrointestinale Toxizität. Diese Dosis kann allerdings bestenfalls einen mikroskopischen Tumorbefall eliminieren.

Bislang gibt es keine Belege dafür, dass eine Protonentherapie beim lokal fortgeschrittenen PCA einer konventionellen Strahlentherapie überlegen ist.

Kommentar 38

Die adjuvante perkutane Strahlentherapie kann bei Patienten mit ungünstigen pathohistologischen Risikofaktoren und dem Absinken des postoperativen PSA-Wertes in den Nullbereich erwogen werden. Davon abzugrenzen sind die Patienten mit einer postoperativen PSA-Persistenz [225]. Ein positiver Schnitttrand (R1) ist im Stadium pT2 selten, bei pT3-Tumoren wird er in 10–30% der Fälle berichtet [226]. Randomisierte Phase-III-Studien (EORTC und SWOG) belegen den Vorteil einer adjuvanten Radiatio mit 60–64 Gy verglichen mit einem abwartenden Vorgehen [206, 227–229] in Bezug auf das PSA-rezidivfreie Überleben, nicht jedoch auf das metastasenfreie sowie das Gesamtüberleben. Dementsprechend soll die perkutane adjuvante RT nur den Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA und ungünstigen Risikofaktoren angeboten werden: pT3/pT4 +R1 und GS 8–10. Die perkutane Radiatio wird dabei mit der IMRT als Standardtechnik und einer Dosis von 64–66 Gy durchgeführt. Der Stellenwert der adjuvanten RT wurde insbesondere durch zwei prospektive randomisierte klinische Studien infrage gestellt: GETUG-AFU17 und RADICALS [230, 231]. In der ersten Studie wurden 424 Patienten mit einem PCA pT3a-4 pN0 und R1 entweder in den Arm der adjuvanten Radiatio oder in den Arm der verzögerten Radiatio bei PSA-Progression randomisiert. Das primäre Studienziel war das rezidivfreie Überleben. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 75 Monaten lag das rezidivfreie Fünfjahresüberleben bei 92% und 90% für die adjuvante RT beziehungsweise die SRT. Es zeigte sich jedoch eine signifikant erhöhte Rate urogenitaler Spättoxizitäten in der Gruppe der adjuvanten RT versus die Salvage-Therapie (Grad ≥ 2 ; 59% versus 22%). In der RADICALS-Studie wurden

1.396 Patienten mit mindestens einem Risikofaktor (pT3–4, GS 7–10, R1, präop. PSA > 10 ng/ml) entweder in den Arm der adjuvanten RT (52,5 Gy in 20 Fraktionen oder 66 Gy in 33 Fraktionen) oder in den Arm der frühen Salvage-Radiatio randomisiert. Hier war das primäre Studienziel das metastasenfremde Überleben. Nach einem medianen Follow-up von 4,9 Jahren betrug das biochemische rezidivfreie Überleben 85 % für die adjuvante RT und 88 % für die SRT. Das hormontherapiefreie Überleben nach fünf Jahren betrug 93 % für die adjuvante RT und 92 % für die SRT. Allerdings entwickelten die adjuvant bestrahlten Patienten eine deutlich höhere Rate an persistierender Inkontinenz.

Kommentar 39

In ihrer aktuellen Version empfiehlt die S3-Leitlinie die Therapie der PSA-Persistenz entsprechend den Empfehlungen der Therapie eines PSA-Rezidivs nach einer RPE. Die Patienten mit einer PSA-Persistenz weisen in aller Regel ungünstigere Tumorvariablen auf als Patienten mit einem PSA-Abfall in den Nullbereich. Dazu gehören ein fortgeschrittenes Tumorstadium, ein hoher GS und ein höherer präoperativer PSA-Wert. Werden die Patienten mit einer PSA-Persistenz analog zu den Patienten mit einer PSA-Progression nach einer RPE behandelt, weisen diese vergleichbare Therapieergebnisse auf. Es existieren im Gegensatz zur PSA-Progression nach einer RPE (siehe Kapitel 4) keine prospektiv randomisierten klinischen Studien, die den Stellenwert der kombinierten Radiohormontherapie im Vergleich zur alleinigen RT bei der PSA-Persistenz verglichen hätten. Somit stehen für die Therapie der PSA-Persistenz die alleinige RT beziehungsweise die kombinierte Therapie zur Verfügung.

Aus unserer Sicht sollte bei einer PSA-Persistenz zur besseren Beurteilung der potenziellen Metastasenlokalisierung beziehungsweise der Metastasenlast eine PSMA-PET/CT-Untersuchung veranlasst werden. Basierend auf den Befunden kann die Entscheidung zwischen Monotherapie und kombinierter Therapie valider getroffen werden [232].

Auch andere retrospektive Studien an großen Patientenkohorten zeigen, dass ein postoperativ persistierender PSA-Wert gegenüber PSA-negativen Befunden nach 15 Jahren mit einem signifikant reduzierten metastasenfremden Überleben (MFS) (53,0% versus 93,3%; $p < 0,001$), Gesamtüberleben (64,7% versus 81,2%; $p < 0,001$) und tumorspezifischen Überleben (75,5% versus 96,2%; $p < 0,001$) im Zusammenhang steht [233].

Eine Vorhersage der Ergebnisse ist nur schwer möglich. Am ehesten gelingt dies durch eine Kombination von Risikofaktoren, wie sie von Stephenson et al. publiziert wurde [234]. Das Wiedererreichen des PSA-Nullbereichs stellt einen unabhängigen prognostischen Faktor dar (78% versus 18% biochemische Progressionsfreiheit bei Erreichen versus Nichterreichen des PSA-Nullbereichs) [235, 236].

Kommentar 40

Eine frühe ADT lymphknotenpositiver Patienten nach einer RPE verlängerte das progressionsfreie Intervall und die Gesamtüberlebensrate in einer kleinen prospektiven Studie [237, 238]. Alle anderen Untersuchungen zeigen keinen Benefit der adjuvanten ADT, sodass es für die tägliche Praxis sinnvoll erscheint, bei lymphknotenpositiven Patienten (insbesondere bei

geringer Tumorlast in den Lymphknoten) mit der ADT erst bei Nachweis eines PSA-Rezidivs zu beginnen [239]. Die S3-Leitlinie spricht hier auch nur eine „Kann“-Empfehlung für die hormonablativ Therapie aus.

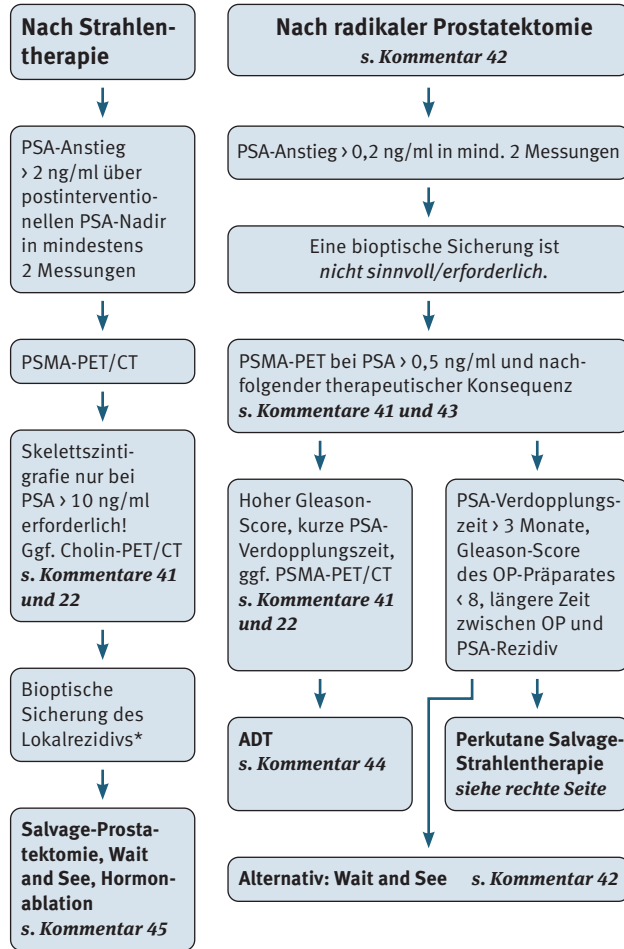
Seiler et al. haben anhand einer Kohorte von 39 Patienten mit positiven Lymphknoten nach einer RPE zeigen können, dass 22 Patienten (57%) nach einem medianen Follow-up von 15,6 Jahren noch immer ohne die Notwendigkeit einer ADT verblieben [240]. Alle diese Patienten hatten nach der extendierten pelvinen Lymphadenektomie nur einen betroffenen Lymphknoten. Alle Patienten mit \geq zwei positiven Lymphknoten entwickelten einen biochemischen Progress, der eine ADT erforderlich machte.

In einer aktuellen Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass eine adjuvante Radiatio der Prostataloge und der pelvinen Lymphabflussbahnen in Kombination mit einer ADT gegenüber der ADT alleine bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA oder einem positiven Schnittrand in Gegenwart eines GS 7–10 und nur ein bis zwei betroffenen Lymphknoten oder weniger als vier betroffenen Lymphknoten unabhängig vom lokalen Tumorstadium einen Benefit in Bezug auf die tumorspezifische Überlebensrate ausübt und durchaus in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden sollte [241]. Das tumorspezifische Überleben nach acht Jahren betrug 93,1% versus 84,2% (Intermediate Risk) beziehungsweise 96,5% versus 78,8% (High Risk).

Therapieoptionen im Krankheitsverlauf

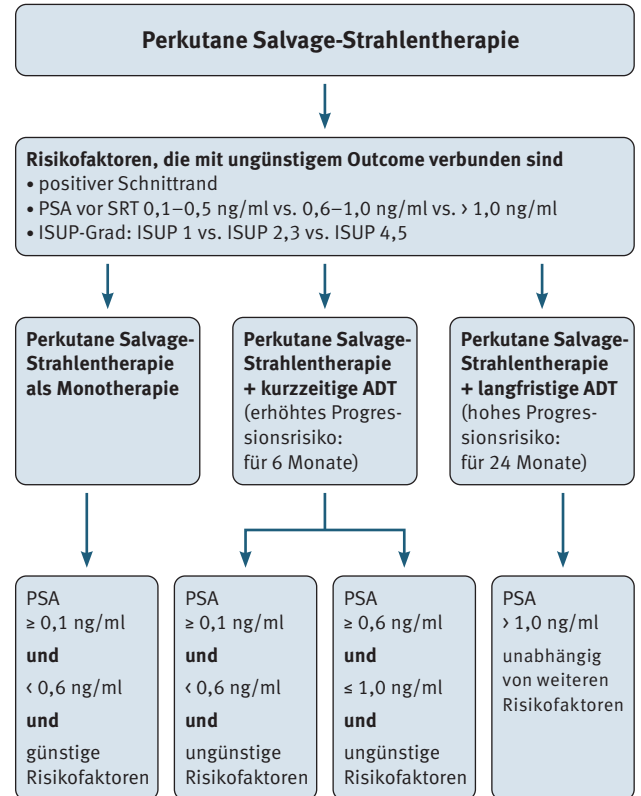
- Diagnostik und Therapie des biochemischen Rezidivs nach Primärtherapie **96**
- Systemische/medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Prostatakarzinoms **98**
 - Systemtherapie des metastasierten, hormonaiven Prostatakarzinoms (mHSPC) **98**
 - Androgenunabhängiges oder kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC): Definition, Diagnostik und Faktoren zur Therapieentscheidung **102**
 - Therapie des kastrationsresistenten, nichtmetastasierten Prostatakarzinoms (nmCRPC) **104**
 - Therapie des kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinoms (mCRPC) **106**

Diagnostik und Therapie des biochemischen Rezidivs nach Primärtherapie *(s. Kommentar 41)*

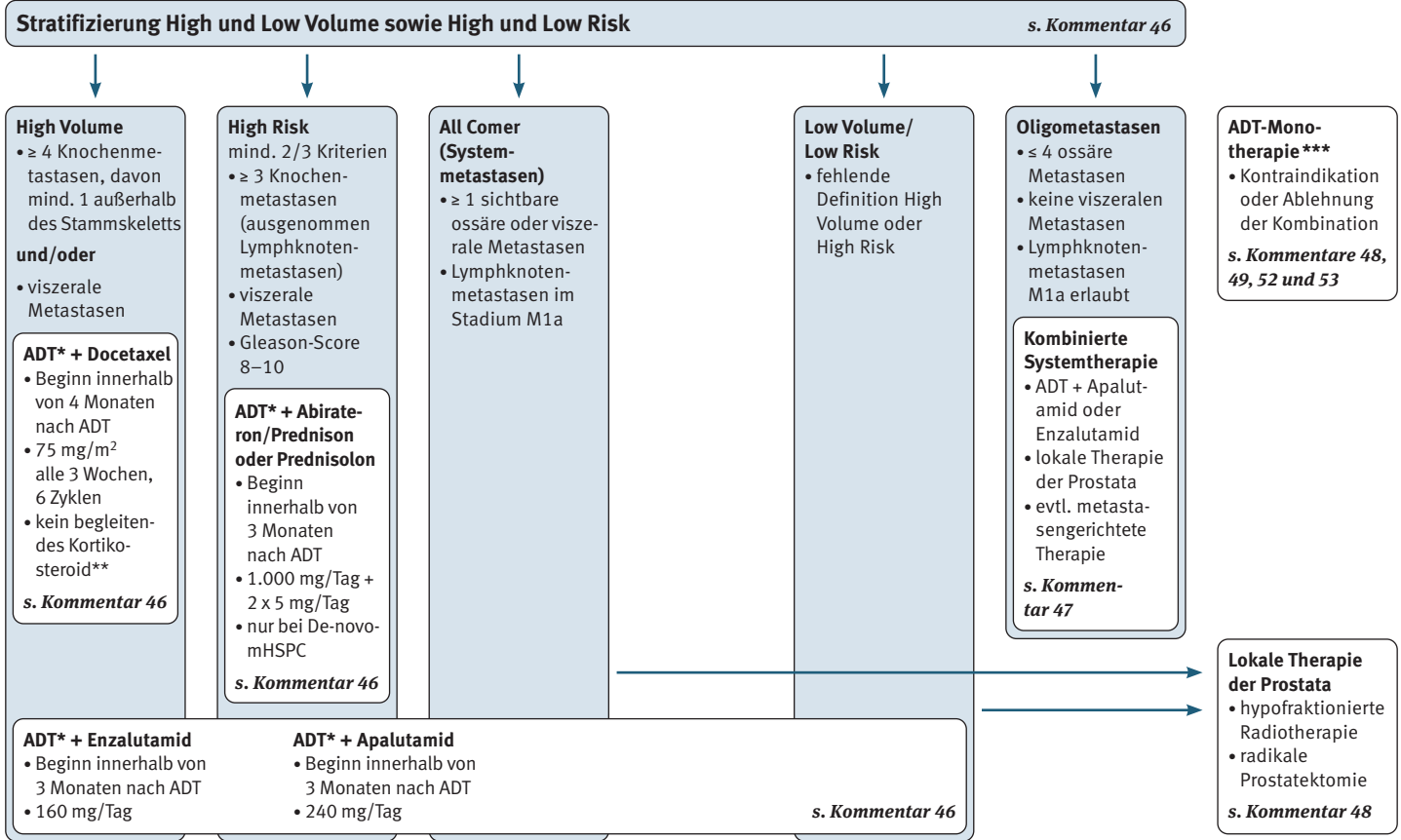


* Wichtig: mit Folgen der Radiatio vertrauter Pathologe!
(CAVE: falsch pos. Befunde!)

Perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT)



Systemtherapie des metastasierten hormonaiven Prostatakarzinoms (mHSPC)



* ADT ist definiert als LHRH-Agonist, LHRH-Antagonist oder subkapsuläre Orchiektomie.
 ** Nur Dexamethason zur Anaphylaxieprophylaxe.

*** - Monotherapie mit LHRH-Agonisten/LHRH-Antagonisten *s. Kommentar 48 und 49.*
 - Monotherapie mit nichtsteroidalem Antiandrogen *s. Kommentar 52.*
 - Monotherapie mit steroidalem Antiandrogen *s. Kommentar 53.*

Therapiekontrolle unter Hormontherapie

Im Rahmen 3- bis 6-monatiger Kontrolluntersuchungen unter hormonablativer Therapie sollten eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Werts eingesetzt werden.



Testosteron-Zielwert < 50 ng/dl falls Testosteron > 50 ng/dl unter Therapie mit LHRH-Agonisten oder LHRH-Antagonisten:

- Wechsel des LHRH-Agonisten oder Gabe des LHRH-Antagonisten oder Wechsel vom LHRH-Antagonisten zum LHRH-Agonisten
- subkapsuläre Orchiektomie

s. Kommentar 51

PSA
 PSA-Nadir, 7 Monate:

- ≤ 0,2 ng/ml Prognose günstig
- > 0,2 und ≤ 4,0 ng/ml Prognose moderat
- > 4,0 ng/ml Prognose ungünstig

s. Kommentare 48 und 49

Allgemeines Labor

- Nüchternblutglukose, HbA1c
- Transaminasen
- Elektrolyte
- Kreatinin
- Cholesterin, Triglyzeride

s. Kommentar 51

Kardiovaskulär

- Voruntersuchung bei Anamnese
- EKG unter Therapie
- Blutdruckkontrolle

s. Kommentar 51

Knochendichte
 Vor Therapiebeginn:

- normal: Sport, Kalzium, VitD
- Osteopenie: siehe oben + ZA oder Denosumab
- Osteoporose: ZA oder Denosumab, Kalzium, VitD

s. Kommentare 50 und 51

Bildgebung

- Sonografie oberer und unterer Harntrakt
- CT/MRT/Szintigrafie
- ggf. PSMA-PET/CT

s. Kommentar 54

Androgenunabhängiges oder kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC): Definition, Diagnostik und Faktoren zur Therapieentscheidung

Definition *s. Kommentar 55*

Testosteron < 50 ng/dl bzw. 1,7 nmol/l und Progress:

Biochemische Progression

- 3 konsekutive PSA-Anstiege, ≥ 1 Woche Abstand (um mindestens 50 % über Nadir)

und

- Gesamt-PSA > 2,0 ng/ml

oder

Radiologische Progression

- ≥ 2 neue Knochenläsionen in der Skelettszintigrafie (PCWG2-Kriterien: erneut bestätigt 6 Wochen nach Erstdiagnose mittels Knochenszintigramm)

- neue oder progrediente Weichteilmetastasen nach RECIST 1.0

Individuelle Faktoren der Therapieentscheidung

- Symptome
- Komorbidität, Lebensqualität, Lebenserwartung
- zu erwartende Toxizität der Therapie
- Metastasenlokalisierung und Metastasenlast
- Patientenpräferenz

s. Kommentar 57

Diagnostik

Standard

- CT: Thorax, Abdomen, Becken
- Skelettszintigrafie, SPECT

Optional

- PSMA-PET/CT

Nichtmetastasiert (nmCRPC)

Metastasiert (mCRPC)

Beratung im interdisziplinären Tumor-Board

- Urologie
- Strahlentherapie
- Hämatologie/Onkologie
- Radiologie
- Nuklearmedizin
- „Hausarzt“: Urologe, Onkologe, Allgemeinmedizin
- andere Fachdisziplinen nach Bedarf

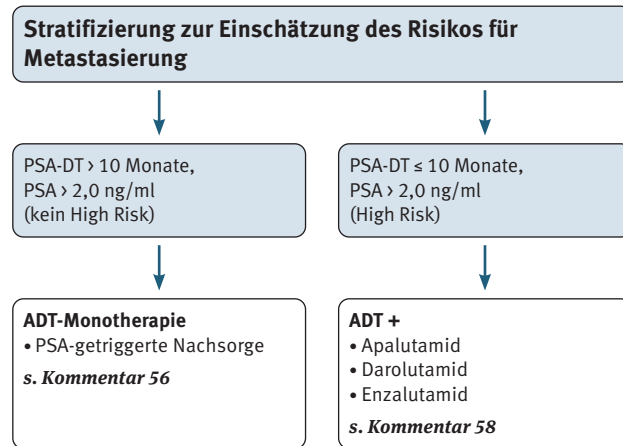
s. Kommentar 57

Geriatrisches Assessment

- > 70 Jahre
- komorbide Patienten unabhängig vom Alter
- G8-Fragebogen
- IADL
- MNA

s. Kommentar 57

Therapie des kastrationsresistenten, nichtmetastasierten Prostatakarzinoms (nmCRPC)



Therapie des kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinoms (mCRPC)

Vortherapie mHSPC *s. Kommentare 59 und 60*

Patienten in gutem Allgemeinzustand

(ECOG 0–1, Karnofsky-Index > 70) systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie
s. Kommentare 65 und 78

Asymptomatisch, gering symptomatisch:

ADT + ARTA:

- Abirateron (plus Prednison/ Prednisolon)
- Enzalutamid

ADT + Docetaxel

Symptomatisch:

ADT +

- Abirateron (plus Prednison/ Prednisolon)
- Docetaxel
- Enzalutamid

- Radium-223
- Lutetium-177-PSMA

Progress nach Vortherapie einer neuen hormonellen Substanz (New hormonal Agent) und nachgewiesener BRCA1/2-Mutation:

- **PARP-Inhibitor:** Olaparib
s. Kommentar 66

s. Kommentare 59, 60, 61, 62, 63 und 64

Post-Docetaxel *s. Kommentare 61 und 64*

ADT +

- Abirateron (plus Prednison/ Prednisolon)
- Cabazitaxel
- Enzalutamid

Patienten in reduziertem Allgemeinzustand

(ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index < 70)

- symptombezogene Therapie

Zusätzlich möglich:

- Abirateron (plus Prednison/Prednisolon)
- Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist
- Enzalutamid
- Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)

Therapiekontrolle

Unter Chemotherapie

Therapeutisches Ansprechen und Prognose
CAVE: PSA-„Flare-up“
s. Kommentar 67

PSA-Abfall	Überleben
< 30%	20,7 Monate
> 30%	21,6 Monate
> 50%	22,4 Monate
> 90%	26,6 Monate
Normalisierung	33,3 Monate

s. Kommentar 68

Bei adäquatem PSA-Abfall und asymptomatischen Patienten
 → erste PSA-Kontrolle 6 Wochen nach Ende der Chemotherapie, dann in 3-monatlichen Abständen

Eine bildgebende Kontrolle ist nur bei symptomatischer Erkrankung oder vor Einleitung sekundärer Therapiemaßnahmen indiziert.

Nebenwirkungskontrolle
s. Kommentar 69

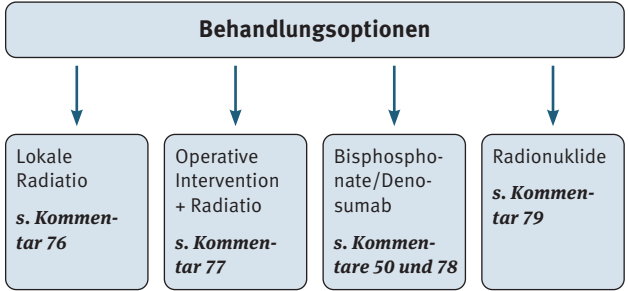
Unter Abirateron, Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid, Radium-223

Nebenwirkungskontrolle

- Abirateron *s. Kommentar 70*
- Apalutamid *s. Kommentar 71*
- Darolutamid *s. Kommentar 72*
- Enzalutamid *s. Kommentar 73*
- Radium-223 *s. Kommentar 74*

Therapie von Knochenmetastasen

(s. Kommentar 75)



Zurzeit wird eine Vielzahl klinischer Studien mit bekannten Substanzen zur Indikationserweiterung oder mit neuen Substanzen zur Neuzulassung beim metastasierten hormonaiven Prostatakarzinom (mHSPC) und beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC) durchgeführt. Unsere Empfehlungen im Rahmen dieses Leitfadens können natürlich nur den aktuellen Stand der Leitlinien und der bestehenden Produktzulassungen zum Zeitpunkt des Druckstatus widerspiegeln. Insofern bitten wir Sie, bei zukünftigen Therapieentscheidungen die aktuellste Literatur und die entsprechenden Fachinformationen der jeweiligen Präparate auf Änderungen/Aktualisierungen zu prüfen.

Kommentar 41

Wichtig und in der Leitlinie [1] hervorgehoben ist die klinische Konsequenz als zwingende Voraussetzung für die Diagnostik eines Lokalrezidivs. Das heißt, nur bei einem Vorhandensein und der Anwendbarkeit einer Salvage-Lokaltherapie ist eine Diagnostik sinnvoll. Unklar ist, ob ein PSA-Anstieg ein Hinweis auf ein Lokalrezidiv oder auf eine disseminierte Metastasierung oder auf beides ist [235, 242]. CT und MRT haben hier beim Metastasennachweis unbefriedigende Sensitivitäten von nur circa 40% [1, 243]. Als bildgebende Diagnostik der Wahl steht bei PSA-Werten $> 0,2$ ng/ml das ^{68}Ga -PSMA-PET/CT aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität für den Nachweis lokoregionärer oder systemischer Metastasen zur Verfügung.

Auch wenn die EAU-Leitlinien die Durchführung eines PSMA-PET/CT bereits ab PSA-Werten von 0,2 ng/ml empfehlen, erscheint der etwas konservative Einsatz bei Werten $> 0,5$ ng/ml gerechtfertigt. Denn die Aussage über das mögliche Vorliegen von Metastasen wird mit steigenden PSA-Werten verlässlicher, ohne dass die therapeutische Effektivität leidet. Auf keinen Fall sollte jedoch eine kurative frühzeitige SRT unterlassen werden, um eine spätere PSMA-PET/CT-Untersuchung nach Erreichen der zitierten Schwellenwerte durchführen zu können.

Das ^{18}F -Fluorid-PET hat die größte Sensitivität beim Nachweis von Knochenfiliae. Aktuell setzt sich das PSMA-PET/CT mit einer verbesserten Sensitivität und Spezifität gegenüber dem Cholin-PET/CT durch.

Auch bei einem biochemischen Rezidiv nach den verschiedenen Varianten der Strahlentherapie sollte ein PSMA-PET/CT im Rahmen des lokoregionären sowie systemischen Stagings durchgeführt werden [244], da nur durch diese Methode des bildgebenden Stagings der Nachweis lokoregionärer beziehungsweise systemischer Metastasen mit hoher Sensitivität und Spezifität gelingt.

Gemäß der S3-Leitlinie sollte ein PSMA-PET/CT bei einem biochemischen Rezidiv allerdings nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus der Bildgebung eine therapeutische Konsequenz in Hinblick auf eine lokale Salvage-Therapie ergibt. Wünscht der Patient von vornherein keine weitergehende operative oder radioonkologische Therapie oder ist aufgrund der Gesamtkonstellation eine systemische ADT geplant, kann auf eine weiterführende bildgebende Diagnostik verzichtet werden. Dokumentiert die Bildgebung eine isolierte pelvine Lymphknotenmetastasierung bei einem PSA-Wert < 4 ng/ml und einer PSA-Verdopplungszeit von mehr als zwölf Monaten sowie dem Fehlen einer retroperitonealen oder viszeralen Metastasierung, kann die pelvine extendierte Salvage-Lymphadenektomie als therapeutische Maßnahme diskutiert werden [245]. Unter den beschriebenen Indikationskriterien kann eine PSA-Rezidivfreiheit von 30–40% über die nachfolgenden drei bis vier Jahre erwartet werden und für den Patienten die Zeit bis zum Einsatz einer systemischen ADT verlängert werden [246–248]. Es ist

somit wichtig, den Patienten darauf hinzuweisen, dass die Salvage-Lymphadenektomie in aller Regel kein kurativ-therapeutisches Vorgehen darstellt, sondern dass es im Wesentlichen darum geht, die Zeit bis zum Einsatz der ADT deutlich zu verlängern. Aktuelle Studien haben ein für den klinischen Alltag sinnvolles und einfaches präoperatives Nomogramm entwickelt, mit dessen Hilfe das Risiko für ein erneutes biochemisches Rezidiv nach pelviner Salvage-Lymphadenektomie verlässlich vorhergesagt werden kann [249]. Basierend auf den aktuellen Daten einer großen multinationalen Studie sollte die Salvage-Lymphadenektomie auf der im PSMA-PET/CT betroffenen Seite immer als extendierte Lymphadenektomie erfolgen, da die Metastasenlast in der bildgebenden Diagnostik deutlich unterschätzt wird [250].

Ebenso kann bei Patienten mit einem durch Bildgebung gesicherten, isolierten Samenblasenrezidiv eine operative Resektion mit hoher therapeutischer Effektivität durchgeführt werden [251].

Neben der pelvinen Salvage-Lymphadenektomie kommt auch die stereotaktische SRT der pelvinen Lymphabflusswege in Betracht. Diese führt zu ähnlich guten onkologischen Resultaten wie das operative Vorgehen. In der prospektiven randomisierten klinischen Phase-II-Studie STOMP, welche die SRT mit der AS verglich, zeigte sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von drei Jahren eine mediane systemische therapiefreie Zeit von 21 Monaten versus 13 Monate (HR = 0,60; 80%-KI: 0,40–0,90; Log-Rank $p = 0,11$) [252]. In einer retrospektiven Studie scheint die metastasengerichtete Therapie gegenüber der Standardtherapie das tumorspezifische Überleben nach

fünf Jahren mit 98,6% versus 95,7% statistisch signifikant, jedoch klinisch nur marginal zu verbessern [253]. Bevor die metastasengerichtete Therapie breitflächig zum Einsatz kommt, sollten die Ergebnisse der initiierten prospektiven randomisierten klinischen Phase-II-Studie abgewartet werden [254].

Eine Vorhersage der Ergebnisse einer SRT ist nur schwer möglich. Am besten gelingt dies durch eine Kombination von Risikofaktoren, wie sie von Stephenson et al. publiziert wurde [234]. Je nach Risikokonstellation lässt sich danach durch eine SRT bei 30–70% der Patienten nach drei bis vier Jahren eine biochemische Progressionsfreiheit erreichen. Stephenson konnte zeigen, dass die Kombination von Risikofaktoren in dieser Hinsicht eine relativ hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit erlaubt [234]. Nach zehn Jahren wird eine biochemische Progressionsfreiheit von circa 25% der Patienten erreicht [255]. Die SRT sollte möglichst frühzeitig begonnen werden, am besten bei PSA-Werten $< 0,5$ ng/ml. Das Wiedererreichen des PSA-Nullbereichs stellt ebenso wie ein persistierender PSA-Wert einen unabhängigen prognostischen Faktor dar (78% versus 18% biochemische Progressionsfreiheit bei Erreichen versus Nichterreichen des PSA-Nullbereichs) [235, 236]. SRT-Patienten benötigen zunächst keine Zusatztherapie.

Diese Empfehlung ist insbesondere vor dem Hintergrund von zwei aktuell publizierten prospektiven Studien zum potenziellen therapeutischen Nutzen einer begleitenden antihormonellen Therapie wichtig [256, 257]. In der ersten Studie wurde der Stellenwert einer kurzfristigen Gabe eines luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormon-Analogons (LHRHa) auf die SRT mit

dem Ziel, das PFS zu verbessern, untersucht [256]. Es wurden 743 Patienten randomisiert. Nach einem medianen Follow-up von 63 Monaten zeigte sich ein Benefit der Kombinationstherapie in Bezug auf das PFS (33% versus 18%) sowie auf die mittlere Zeit bis zur Progression (33 versus 22 Monate). Sie hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Aktualisierung der Behandlungsdaten nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 112 Monaten zeigte weiterhin einen signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie bezüglich des PFS (64% versus 49%; HR = 0,54; 95%-KI: 0,43–0,68; $p < 0,0001$) [258]. Auch nach dem langen Follow-up ergab sich noch kein Benefit in Bezug auf das Gesamtüberleben.

In der zweiten Studie wurden 760 Patienten mit einem PSA-Rezidiv nach einer RPE in die beiden Therapiearme SRT mit begleitender antiandrogener Therapie (Bicalutamid 150 mg/Tag) oder alleinige SRT mit 66 Gy randomisiert [257]. Ziel war die Verbesserung des Gesamtüberlebens. Nach einem medianen Follow-up von 13 Jahren zeigte sich ein Vorteil in der Überlebensrate von 76,3% versus 71,3% ($p = 0,04$) für die Kombinationstherapie. Die Metastasierungsrate nach zwölf Jahren lag bei 14,5% versus 23% für die Bicalutamidgruppe beziehungsweise die Kontrollgruppe. Es muss berücksichtigt werden, dass die überwiegende Mehrzahl erst bei einem PSA $> 0,5$ ng/ml in die Studie aufgenommen wurde und dass sich der Überlebensbenefit im Wesentlichen auf die Gruppe der Patienten mit einem PSA $> 1,5$ ng/ml zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses konzentrierte. Bei diesen PSA-Werten muss von einer systemischen okkulten Metastasierung ausgegangen werden, sodass es logisch erscheint, dass eine begleitende ADT bessere onkologische Ergebnisse erzielt. Diese Daten dürfen nicht auf das

Kollektiv der Patienten mit einer frühen Salvage-Therapie übertragen werden. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt dementsprechend auch nur den Einsatz einer Androgendeprivation bei PSA $> 0,7$ ng/ml vor Beginn der SRT beziehungsweise den Einsatz einer LHRHa-Therapie bei ungünstigen Risikofaktoren wie positiver Schnittrand, hoher PSA-Wert vor SRT und ISUP 4/5.

Eine PSA-Kontrolle gefolgt von einer SRT bei PSA $< 0,5$ ng/ml entspricht den Leitlinien, wobei auch hier das Motto gilt: Je früher, desto besser. Bei dokumentiertem PSA-Progress $> 0,2$ ng/ml sollte die Radiatio so früh wie möglich initiiert werden [184].

Trock et al. konnten zeigen, dass sich die SRT auch günstig auf das PCA-spezifische Überleben auswirkt (Verbesserung um bis zu 60%) [194]. Bei der SRT liegt die Standarddosis bei 66 Gy, die Grad-3-Nebenwirkungen an Blase und Rektum liegen mit 3–4% höher als bei der adjuvanten Bestrahlung. Eine Bestrahlung der Lymphabflusswege ist nicht erforderlich, wenn eine Lymphadenektomie im Rahmen der RPE erfolgte.

Kommentar 42

Nach einer RPE ist unter Umständen mit einem sehr indolenten Verlauf des PSA-Rezidivs zu rechnen. Dafür sprechen eine lange PSA-Verdopplungszeit ($>$ zehn Monate), ein spätes Auftreten des PSA-Rezidivs ($>$ zwei Jahre) und ein GS < 8 . In diesen Fällen kann in Abhängigkeit von der Lebenserwartung, von Begleiterkrankungen und Behandlungsrisiken ein abwartendes Vorgehen sinnvoll sein. Voraussetzung dafür ist das Fehlen von Lymphknotenfiliae oder einer Samenblaseninfiltration. Hingegen deuten eine kurze PSA-Verdopplungszeit ($<$ drei Monate), ein hoher GS im OP-Präparat und ein kurzes Intervall zwischen

einer RPE und einem PSA-Rezidiv stark auf eine metastasierte Erkrankung hin [259, 260].

Für den persistierenden PSA-Wert nach einer RPE gelten die gleichen Prinzipien wie für das biochemische Rezidiv. Auch hier ist für die Entscheidung zur SRT wichtig, dass es sich um eine vermutlich nichtmetastasierte Erkrankung handelt.

Kommentar 43

Die S3-Leitlinie empfiehlt, bei asymptomatischen Patienten mit einem PSA-Rezidiv < 10 ng/ml nach einer RPE oder einer Strahlentherapie auf ein Knochenszintigramm zu verzichten. Erst bei PSA-Werten > 20 ng/ml besteht ein relevantes Risiko für eine ossäre Metastasierung. Eine bildgebende Diagnostik mittels PSMA-PET/CT kann jedoch bei deutlich niedrigeren PSA-Werten initiiert werden, wenn sich eine therapeutische Konsequenz ergibt (siehe Kommentar 8).

Bei Patienten mit initialem pN0 ist gemäß der S3-Leitlinie aufgrund der negativen Ergebnisse klinischer Studien eine Radiotherapie der Lymphabflusswege entbehrlich.

Kommentar 44

Bei hohem GS oder kurzer PSA-Verdopplungszeit sollte dem Patienten die frühe ADT angeboten werden [261, 262]. Sie ist entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden retrospektiven klinischen Studien bei PSA-Werten von 4–5 ng/ml indiziert und verbessert das PFS und das MFS, nicht aber das Gesamtüberleben.

Kommentar 45

Gegenwärtig gibt es keine Standardtherapie für das PSA-Rezidiv nach einer primären Strahlentherapie, das nach den Phoenix-Kriterien definiert wird als ein PSA-Anstieg $> 2,0$ ng/ml über den nach Strahlentherapie erreichten Nadir. Patienten mit einem reinen Lokalrezidiv, ohne Nachweis von lokoregionären Lymphknoten- oder systemischen Fernmetastasen profitieren von einer lokalen Salvage-Therapie, während jegliche Form der lokoregionären Metastasierung mit einer kurzen medianen Progressionsfreiheit von weniger als zwei Jahren assoziiert ist. Vor einer lokalen Therapiemaßnahme wie der radikalen Salvage-Prostatektomie sollte zunächst ein PSMA-PET/CT erfolgen, das zur Umfelddiagnostik sowie zum Ausschluss einer lokoregionären beziehungsweise systemischen Metastasierung dient [244]. Ebenso muss das Lokalrezidiv vor jeglicher lokalen Therapiemaßnahme histologisch gesichert werden. Dafür sprechen günstige bioptische und klinische Tumorparameter ($< cT2b$, Gleason ≤ 6 , initiales PSA < 10 ng/ml, langes Intervall bis zum PSA-Rezidiv). Die funktionellen Ergebnisse der Salvage-Prostatektomie sind deutlich schlechter als bei einer primären OP (im Mittel Inkontinenzraten von 10–40%, Blasenhalssstrikturen bei 12–25% und Rektumläsionen bei 2–5% der Fälle) [263]. In dieser Hinsicht sollte die OP nur von einem erfahrenen Operateur durchgeführt werden. Hier zeigen unsere eigenen Erfahrungen an nunmehr über 250 Patienten deutlich günstigere Resultate [264]. Ein organbegrenzt PCA fand sich bei 60,4% der Patienten und die mittlere Rezidivfreiheit nach fünf Jahren betrug 71%. Komplikationen im Sinne von Clavien-Dindo mit Grad 3–4 traten nur bei insgesamt 15% der Patienten auf [265].

Nach einer ausreichenden Aufklärung über den experimentellen Charakter des Verfahrens kann dem Patienten bei einem histologisch gesicherten, isolierten Lokalrezidiv eine HIFU-Therapie gemäß den Leitlinien angeboten werden.

Für potenziell konkurrierende Verfahren wie Kryotherapie und Brachytherapie existiert keine Evidenz, sodass derzeit keines der Verfahren zur Salvage-Therapie empfohlen wird [1].

Kommentar 46

Anders als in der S3-Leitlinie beschrieben, sollte nicht von einem hormonsensitiven, sondern besser von einem hormonaiven PCA gesprochen werden, da zum Zeitpunkt der Initiierung der Therapie unklar ist, ob tatsächlich ein Ansprechen auf die ADT erfolgt [266]. Das metastasierte, hormonaive Prostatakarzinom (mHSPC) kann dabei im Rahmen der Erstdiagnose eines PCA (De-novo-Metastasierung) detektiert werden oder im Sinne einer Progression eines PCA nach einer Lokaltherapie auftreten. Prinzipiell zeigen alle modernen systemischen Kombinationstherapien beim de novo metastasierten PCA denselben therapeutischen Benefit gegenüber der alleinigen ADT wie beim sequenziell metastasierten PCA. Allerdings sind die medianen Überlebenszeiten circa 18 Monate kürzer als beim sequenziell metastasierten PCA, ohne dass die biologische Grundlage hierfür geklärt wäre. Diese Aspekte sollten im Rahmen der Beratung der Patienten und der zu entwickelnden Therapiesequenzen frühzeitig berücksichtigt werden [267].

Bezüglich der mit den Patienten zu besprechenden Therapieoptionen soll entsprechend der S3-Leitlinie die Stratifizierung in Patienten mit High Volume beziehungsweise High Risk vor-

genommen werden. Dies erscheint trotz der ubiquitären, von der Metastasenlast unabhängigen Zulassung von Apalutamid und Enzalutamid sinnvoll, da Abirateron plus Prednison oder Prednisolon (AA/P) nur in der High-Risk-Situation zugelassen ist und Docetaxel nur in der Situation des High-Volume-mHSPC einen signifikanten therapeutischen Benefit entwickelt.

Wenn die neuen Kombinationstherapien mit den Patienten diskutiert werden, sollte man sich zunächst die Überlebenszeiten unter einer ADT-Monotherapie vergegenwärtigen, die aus der ehemaligen SWOG-Studie hervorgehen [268]. Das mediane Überleben nach einer alleinigen ADT durch eine subkapsuläre Orchiektomie, LHRH-Agonisten oder LHRH-Antagonisten lag für das Gesamtkollektiv bei 45 Monaten und für die Gruppe der High-Risk- beziehungsweise High-Volume-Patienten bei 32–35 Monaten und es hat sich in den letzten 60 Jahren nicht verändert [268]. Durch eine ADT kann bei mehr als 90% der Patienten ein PSA-Abfall erreicht werden. In etwa 50% der Fälle sinkt der PSA-Wert unter die Nachweisgrenze. Dies ist bei 70–80% der Patienten mit einer Verbesserung eventuell bestehender Symptome verbunden. Die zusätzliche Gabe eines Antiandrogens der Erstgeneration (Flutamid, Bicalutamid) hat einen nur sehr geringen onkologischen Vorteil gegenüber der alleinigen ADT und hat sich daher nicht durchsetzen können.

Die Therapie des mHSPC hat sich durch die Daten der Studien CHAARTED, STAMPEDE-C (beide Docetaxel), LATITUDE (Abirateron) [269], STAMPEDE-G (Abirateron) [270], TITAN (Apalutamid) [271] sowie ARCHES und ENZAMET (Enzalutamid) in den vergangenen beiden Jahren erneut gewandelt.

Unter den aktuell modernen Gesichtspunkten einer zugelassenen Therapie müssen bereits nach der Diagnosestellung eines mHSPC die Kombinationen ADT plus Docetaxel, ADT plus Abirateron (plus Prednison oder Prednisolon), ADT plus Apalutamid und ADT plus Enzalutamid mit dem Patienten diskutiert werden [272–278]. Die aktuelle S3-Leitlinie gibt hier für die Kombinationen ADT plus Docetaxel, ADT plus Abirateron (plus Prednison oder Prednisolon), ADT plus Apalutamid und ADT plus Enzalutamid eine „Soll“-Empfehlung [1]. Zu beachten ist, dass Apalutamid und Enzalutamid eine Zulassung unabhängig von der Metastasierungsart und der Risikoklassifikation besitzen. Bei Abirateron gilt diese „Soll“-Empfehlung nur beim neu diagnostizierten metastasierten (de novo) High-Risk-mHSPC und bei Docetaxel nur für das High-Volume-mHSPC. Beim Low-Volume-mHSPC gilt für Docetaxel eine „Kann“-Empfehlung. Die Effektivität der Kombinationstherapien scheint sowohl bei einer niedrigen und einer hohen Metastasenlast als auch bei einem niedrigen und einem hohen Progressionsrisiko gegeben zu sein.

Bei Vorhandensein viszeraler Metastasen ist der Einsatz von Docetaxel oder dem CYP17-Inhibitor Abirateron durch die Studienlage gut gedeckt. Die Verwendung von Antiandrogenen der zweiten Generation (Apalutamid, Enzalutamid) zeigte hingegen keinen Vorteil bei viszeralen Metastasen.

Für die Entscheidung zu einer alleinigen ADT versus eine Kombinationstherapie stehen weniger die Symptome einer Metastasierung als vielmehr das Metastasierungsmuster, das Alter und die Komorbiditäten im Vordergrund. Erreichen lässt sich durch die Kombinationstherapie ein Überlebensvorteil von circa 1,5 Jahren.

Zu den Studiendaten:

CHAARTED und STAMPEDE

In der CHAARTED-Studie wurden 790 Patienten mit mHSPC in die beiden Therapiearme alleinige ADT (n = 393) oder kombinierte ADT plus Docetaxel (n = 397) randomisiert [276, 277]. Die Chemotherapie musste innerhalb der ersten vier Monate nach Beginn der ADT aufgenommen werden. Es wurden sechs Zyklen Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² in dreiwöchentlichen Intervallen ohne begleitende Kortikosteroidmedikation appliziert. Lediglich die Anaphylaxieprophylaxe mit Dexamethason wurde durchgeführt. Die Patienten wurden unter anderem nach den Parametern Alter, Metastasenlast (High versus Low Volume) und ECOG-Performance-Status stratifiziert. Eine High-Volume-Erkrankung wurde definiert durch das Vorliegen von viszeralen Metastasen und/oder mindestens vier Skelettmetastasen, von denen mindestens eine außerhalb des Stammskeletts gelegen sein musste.

Nach einem mittleren Follow-up von 53,7 Monaten zeigte sich ein signifikanter Überlebensbenefit von im Median 10,4 Monaten (57,6 versus 47,2 Monate) unter der Kombinationstherapie mit einer HR von 0,72 (95%-KI: 0,59–0,89; p < 0,0018), was eine 28%ige Risikoreduktion der Mortalität signalisiert. Der einzige mit dem Überleben korrelierende Risikofaktor war die Metastasenlast. Patienten in der High-Risk-Gruppe (n = 513) erreichten einen signifikanten Überlebensbenefit von im Median 16,8 Monaten (51,2 versus 34,4 Monate) mit einer 37%igen Risikoreduktion der Mortalität (HR = 0,63; 95%-KI: 0,50–0,79; p < 0,001). Die Patienten in der Low-Risk-Gruppe (n = 277)

hatten keinen Überlebensbenefit für die Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen ADT (HR = 1,04; 95%-KI: 0,70–1,55; p = 0,86).

Aktuell haben die Autoren in Anlehnung an die ehemalige SWOG-9346-Studie nach siebenmonatiger Therapie eine Überlebensanalyse in Abhängigkeit des PSA-Nadirs von $\leq 0,2$ ng/ml, $> 0,2$ – $4,0$ ng/ml und $> 4,0$ ng/ml durchgeführt [279]. Nach einem medianen Follow-up von 23,6 Monaten nach dem Erreichen des PSA-Nadirs zeigten die Patienten mit einem PSA-Nadir $\leq 0,2$ ng/ml ein signifikant besseres Überleben als diejenigen mit einem PSA-Nadir $> 4,0$ ng/ml (Tabelle 4). Patienten mit viszeralen Metastasen hatten unabhängig von der Höhe des PSA-Nadirs immer ein ungünstigeres Gesamtüberleben als Patienten mit anderen Metastasenlokalisationen.

Tabelle 4: Medianes Gesamtüberleben in Abhängigkeit des PSA-Nadirs

PSA-Nadir, ng/ml	ADT			ADT + Docetaxel		
	$\leq 0,2$	$> 0,2$ bis 4,0	$> 4,0$	$\leq 0,2$	$> 0,2$ bis 4,0	$> 4,0$
Medianes Gesamtüberleben (Monate)						
Gesamtkohorte	72,8	NR	21,6	60,4	45,5	25,2
Low-Risk-Gruppe	NR	NR*		NR	29,4*	
High-Risk-Gruppe	40,1	25,4*		60,4	45,4*	

* Medianes Überleben für die Patienten, die keinen PSA-Nadir $\leq 0,2$ ng/ml erreichten. NR = not reached.

In der STAMPEDE-Studie wurde die therapeutische Effektivität der Addition von Docetaxel, Zoledronsäure (ZA) oder beider Medikamente zur alleinigen ADT in Bezug auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens geprüft [275]. Es wurden 2.962

Patienten randomisiert, davon waren 1.817 Patienten metastasiert und 1.145 Patienten nicht metastasiert. 1.184 Männer mit einem mHSPC erhielten eine alleinige ADT, 593 eine ADT plus ZA, 592 eine ADT plus Docetaxel und 593 eine ADT plus Docetaxel und ZA.

Nach einer medianen Nachbeobachtung von 43 Monaten zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 45 Monaten und eine Fünfjahresüberlebensrate von 39% für die alleinige ADT. Die Addition von ZA erbrachte bei einem medianen Gesamtüberleben von 46 Monaten und einer Fünfjahresüberlebensrate von 43% keinen signifikanten Benefit (HR = 0,93; 95%-KI: 0,77–1,11; p = 0,416). Die Kombination von ADT und Docetaxel führte bei einem medianen Überleben von 60 Monaten und einer 50%igen Fünfjahresüberlebensrate zu einem signifikanten Benefit mit einer 24%igen Risikoreduktion der Mortalität (HR = 0,76; 95%-KI: 0,62–0,92; p = 0,005). Ein ähnlicher Benefit mit einem medianen Überleben von 55 Monaten und einer 21%igen Risikoreduktion der Mortalität wurde für die Kombination ADT, Docetaxel und ZA beschrieben (HR = 0,79; 95%-KI: 0,66–0,96; p = 0,015), wobei die Addition von ZA im Vergleich zu ADT plus Docetaxel keinen zusätzlichen Überlebensbenefit bewirken konnte (HR = 1,06; 95%-KI: 0,86–1,30; p = 0,592).

Neben der Evaluation des Gesamtüberlebens wurden der therapeutische Effekt der Addition von ZA auf die Häufigkeit und die Zeit bis zur Entwicklung von skelettal relevanten Ereignissen (SREs) geprüft. Während die Addition von Docetaxel zur ADT zu einer signifikanten Senkung der Häufigkeit von SREs und zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum ersten

SRE führte, hatte die Addition von ZA zur ADT beziehungsweise zur ADT plus Docetaxel keinen Benefit. Die STAMPEDE-Studie belegt mit hoher Evidenz, dass es keine Indikation zum Einsatz von ZA zusätzlich zur ADT oder zur ADT plus Docetaxel beim ossär metastasierten hormonnaiven PCA gibt.

LATITUDE und STAMPEDE

In die LATITUDE-Studie wurden 1.199 Patienten mit einem mHSPC rekrutiert, sofern mindestens zwei der folgenden drei Kriterien vorlagen: GS \geq 8, \geq drei ossäre Läsionen in der Skelettszintigrafie und viszerale Metastasen [273]. Die Patienten erhielten entweder die klassische ADT plus duale Placebos oder die Kombination ADT, Abirateron (1.000 mg/Tag) plus Prednison/Prednisolon (zweimal 5 mg/Tag). Die beiden primären Endpunkte der Studie waren die Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie des radiografisch progressionsfreien Überlebens (rPFS).

Nach einer medianen Nachbeobachtung von 30,4 Monaten zeigte sich bei einem medianen Gesamtüberleben von 34,7 Monaten für die ADT und einem noch nicht erreichten medianen Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie (HR = 0,62; 95%-KI: 0,51–0,76; $p < 0,0001$). Auch der zweite primäre Studienendpunkt zeigte bei einem medianen rPFS von 14,8 Monaten versus 33 Monate einen signifikanten Benefit für die Kombinationstherapie (HR = 0,47; 95%-KI: 0,39–0,55; $p < 0,0001$).

Für die STAMPEDE-Studie wurden 1.917 Patienten mit einem mHSPC unabhängig von dem Vorliegen unterschiedlicher Risi-

kofaktoren rekrutiert [274]. Ähnlich wie in der LATITUDE-Studie durften auch metastasenegative Patienten in die Studie eingeschlossen werden, weshalb nur 941 Patienten mit mHSPC hier berücksichtigt werden. 476 und 465 Patienten erhielten dabei entweder eine alleinige ADT oder die Kombination ADT und AA/P.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten wurde ein signifikanter Überlebensvorteil für die Addition von AA/P mit einer 39%igen relativen Risikoreduktion der Mortalität beobachtet (HR = 0,61; 95%-KI: 0,49–0,75). Das Rezidivrisiko zeigte sogar eine relative Risikoreduktion um 69% (HR = 0,31; 95%-KI: 0,26–0,37) für die Kombinationstherapie.

Zu berücksichtigen ist die erhöhte Rate an therapieassoziierten Grad-3- bis -5-Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie (47 % versus 33 %). Im Vordergrund standen dabei kardiovaskuläre (10 % versus 4 %), hepatische (7 % versus 1 %) und respiratorische (5 % versus 2 %) Toxizitäten.

ARCHES, ENZAMED und TITAN

In der ARCHES-Studie wurden 1.150 mHSPC-Patienten in die beiden Therapiearme ADT plus Enzalutamid (160 mg/Tag) versus ADT mit dem primären Studienziel der Verbesserung des rPFS randomisiert [276]. Nach einem medianen Follow-up von 14,4 Monaten zeigte sich ein erheblicher Behandlungsbenefit für das mediane rPFS mit einer HR von 0,61 ($p < 0,001$). Auch in Bezug auf die Lebensqualität konnte wie in der TITAN-Studie gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie keinen negativen Einfluss ausübt, sondern die Lebensqualität aufrechterhalten bleibt.

In der ENZAMET-Studie wurden 1.125 Männer mit mHSPC in die beiden Therapiearme ADT plus Enzalutamid versus ADT plus nichtsteroidale Androgenrezeptor(AR)-Inhibitoren (Bicalutamid, Flutamid) randomisiert. Das primäre Studienziel war die Verbesserung des Gesamtüberlebens [277]. Nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten wurde das primäre Studienziel mit einer Dreijahresüberlebensrate von 80% versus 72% (HR = 0,67; $p = 0,002$) deutlich erreicht. Auch die sekundären Studienendpunkte wie das PSA-PFS (174 versus 333 Ereignisse; HR = 0,39; $p < 0,001$) sowie das klinische PFS (167 versus 320 Ereignisse; HR = 0,40; $p < 0,001$) zeigten einen signifikanten Benefit für die Kombination ADT plus Enzalutamid. Offen bleibt lediglich die Frage, warum im Vergleichsarm Bicalutamid beziehungsweise Flutamid addiert wurden, nachdem sowohl in der TERRAIN- als auch in der STRIVE-Studie nachgewiesen werden konnte, dass beide Medikationen nicht über einen Placeboeffekt hinauskommen, aber unnötige therapieassoziierte Toxizität addieren [278–283].

In der TITAN-Studie wurden 1.052 Männer mit einem mHSPC unabhängig von der Metastasenlast in die beiden Therapiearme ADT plus Apalutamid (240 mg/Tag) versus ADT randomisiert [284]. Zu beachten ist die Tatsache, dass für die Metastasendetektion die klassische Bildgebung mittels CT und Skelettszintigrafie, nicht jedoch mittels PSMA-PET/CT zur Anwendung kam. Das primäre Co-Studienendziel waren das Gesamtüberleben sowie das rPFS. In der ersten Analyse zeigte sich nach einem medianen Follow-up von 22,7 Monaten ein therapeutischer Benefit sowohl für das rPFS mit 68,2% versus 47,5% (HR = 0,48; $p < 0,001$) als auch für das Gesamtüberleben nach 24 Monaten

mit 82,4% versus 73,5% (HR = 0,67; $p = 0,005$). Aktuell wurden dieses Jahr die onkologischen Ergebnisse nach einem verlängerten Follow-up von 44 Monaten präsentiert [285]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 52,2 Monate in der ADT-Gruppe, während dies für die Kombination ADT plus Apalutamid noch nicht erreicht war (HR = 0,65; $p < 0,0001$). Auch in Bezug auf das PFS2 (Zeit bis zur zweiten Progression; 44,0 Monate versus nicht erreicht; HR = 0,62; $p < 0,0001$) und bezüglich der Zeit bis zur Kastrationsresistenz (11,4 Monate versus nicht erreicht; HR = 0,34; $p < 0,0001$) wurde ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie evident. Neben den positiven onkologischen Therapieergebnissen wurde in einer zusätzlichen Auswertung gezeigt, dass trotz der intensiveren und länger andauernden Therapie mit höherer Medikamentenexposition kein negativer Effekt auf die Lebensqualität ausgeübt wurde [17]. Die Lebensqualität konnte in allen analysierten Bereichen (BPI-SF, BFI, FACT-P, EuroQoL 5D) im Analysezeitraum von vier, acht und zwölf Monaten aufrechterhalten werden. Eine Verschlechterung der Lebensqualität trat im Median nach 8,87 Monaten beziehungsweise 9,23 Monaten für Apalutamid beziehungsweise für die ADT-Monotherapie auf und zeigte keine statistisch signifikanten Differenzen.

Docetaxel, Abirateron, Apalutamid oder Enzalutamid?

Aufgrund der derzeitigen Datenlage können zusätzlich zur ADT sowohl Abirateron (plus Prednison/Prednisolon), Apalutamid, Enzalutamid als auch Docetaxel in der Erstlinientherapie des mHSPC eingesetzt werden, Apalutamid und Enzalutamid sogar unabhängig von der Metastasenlast und vom Risikoprofil.

Sequenztherapie

In der TITAN-Studie wurde auch die Effektivität der ersten Folgetherapie nach einer PSA-Progression unter einer Therapie mit Apalutamid untersucht. Diese blieb erhalten. Aktuell können keine evidenzbasierten Empfehlungen über eine mögliche Therapiesequenz ausgesprochen werden.

Werden die beiden Therapieansätze miteinander verglichen, muss berücksichtigt werden, dass bei der CHAARTED-Studie sowohl High-Risk- als auch Low-Risk-Patienten rekrutiert wurden, während in die LATITUDE-Studie nur High-Risk-Patienten aufgenommen wurden. Bei der STAMPEDE-Studie wurden für die beiden Therapieansätze beide Patientengruppen zugelassen.

Die onkologischen Ergebnisse sind für die beiden Studien nahezu identisch: Das mediane Überleben für die ADT-Monotherapie lag bei 34,7 Monaten in der LATITUDE- und bei 34,4 Monaten in der STAMPEDE-Studie. Das rPFS betrug 14,8 beziehungsweise 13,0 Monate in den beiden Studien. Bei der Kombinations-therapie lag das rPFS in der LATITUDE-Studie bei 33,0 Monaten und in der CHAARTED-Studie bei 27,3 Monaten, was zu einer relativen Risikoreduktion von 53% beziehungsweise 47% führte. Die relative Risikoreduktion für die PCA-spezifische Mortalität war mit 38% beziehungsweise 37% nahezu identisch.

Für die Therapieplanung zu berücksichtigen sind die unterschiedlichen Typen, Frequenzen und Schweregrade der therapieassoziierten Toxizitäten. Unter Abirateron sind die oben beschriebenen erhöhten Raten an kardiovaskulären, hepatischen und respiratorischen Grad-3- bis -5-Toxizitäten ebenso zu berücksichtigen wie die mediane Behandlungsdauer und damit die Medikamentenexposition von 33 Monaten, die mit

einer erhöhten Rate an Fatigue und kognitiver Dysfunktion vergesellschaftet ist. Unter der Therapie mit Docetaxel ist insbesondere das hämatotoxische Profil mit einem Neutropenie-risiko von 3–12% und mit einem Risiko für ein neutropenisches Fieber von circa 5% zu beachten. Die mediane Therapiedauer unter Docetaxel betrug 4,5 Monate und nahezu alle Patienten regenerierten sich komplett. Letztendlich müssen für die primäre Therapieauswahl insbesondere die präexistenten Komorbiditäten des Patienten berücksichtigt werden.

Beim Vergleich der beiden Studien sollten auch die unterschiedlichen Raten der Folgetherapien bei einer Krankheitsprogression berücksichtigt werden. Nach einer alleinigen ADT beziehungsweise der Kombination von ADT plus Docetaxel konnten 88% beziehungsweise 83% der Patienten eine Zweitlinientherapie mit einem lebensverlängernden Medikament erhalten. In der LATITUDE-Studie waren 78% der Patienten nach einer ADT, aber nur 53% der Patienten nach der Kombination von ADT und Abirateron fit genug für eine Zweitlinientherapie. Die Gründe für die geringe Rate einer lebensverlängernden Zweitlinientherapie sind unklar. Die Daten könnten aber darauf hindeuten, dass es im Zweifelsfalle ratsam ist, gleich mit einer zytotoxischen Therapie zu beginnen, um zu vermeiden, dass ein Patient im Falle der Progression nicht mehr fit genug für eben diese Therapie ist.

In der TITAN-Studie wurde auch die Effektivität der ersten Folgetherapie nach einer PSA-Progression unter einer Therapie mit Apalutamid untersucht. Es zeigte sich, dass diese erhalten blieb. Apalutamid und Enzalutamid können also unabhängig von der Metastasenlast und vom Risikoprofil eingesetzt werden.

Kommentar 47 – Oligometastasierung

Das Konzept der Oligometastasierung wurde 1995 von Weichselbaum und Hellmann vorgeschlagen [286]. Diese gingen der Theorie nach, dass eine limitierte Anzahl von Metastasen einen Transit einer lokoregionären zu einer systemischen Metastasierung darstellt und potenziell durch lokale Therapiemaßnahmen kontrolliert werden kann.

In der aktuellen S3-Leitlinie wird die Oligometastasierung definiert durch den Nachweis von maximal vier Knochenmetastasen in der herkömmlichen Bildgebung (Skelettszintigrafie, CT oder MRT) ohne Nachweis von extraossären viszeralen Metastasen. Der Nachweis von systemischen lymphonodulären Metastasen ist in dieser Definition gestattet.

In Bezug auf das PCA bleiben aktuell noch viele Fragen offen – etwa zu metachronen gegenüber synchronen Oligometastasen, zur Lokalisation der Metastasen, zum hormonnaiven versus kastrationsresistenten Stadium oder zur Diagnostik mittels konventioneller oder nuklearmedizinischer Bildgebung. In der APCC-Konferenz (APCC = Advanced Prostate Cancer Consensus) von 2017 votierten 66% der Experten für einen Cutoff von \leq drei Metastasen als ideale Definition für eine Oligometastasierung [266].

Bezüglich der Therapieoptionen muss differenziert werden zwischen de novo synchron oder metachron auftretenden Oligometastasen beim mHSPC beziehungsweise beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC). Synchroner De-novo-Oligometastasen beim mHSPC sollten zunächst mit einer ADT in Kombination mit sechs Zyklen Docetaxel oder AA/P oder Apa-

lutamid in Abhängigkeit des Risikoprofils therapiert werden. Hierbei sind die Zulassungsbedingungen der unterschiedlichen Medikamente zu beachten. So ist AA/P nur für die Situation des de novo metastasierten High-Risk-PCA zugelassen, während die drei anderen Optionen für jedwede klinische Situation zugelassen sind. Docetaxel zeigt dabei die beste therapeutische Wirkung bei Patienten mit mHSPC und hoher Metastasenlast. Eine lokale Therapie des Primärtumors sollte in dieser Situation bei einem guten therapeutischen Ansprechen auf die medikamentöse Therapie erwogen werden (siehe auch Kommentar 48) [266, 287].

mHSPC-Patienten mit metachronen Oligometastasen, die nach der lokalen Primärtherapie des PCA auftreten, können einer lokalen Therapie im Sinne einer Salvage-Lymphadenektomie oder einer RT zugeführt werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass bis dato keine prospektiven randomisierten klinischen Studien vorliegen, die einen Überlebensbenefit dieser Maßnahmen belegen. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass circa 20% der Patienten mit einer dauerhaften PSA-Remission rechnen können und dass bei circa 30% der Patienten die mediane Zeit bis zur Einleitung einer weitergehenden systemischen Therapie um drei Jahre verlängert werden kann. 50% der Patienten entwickeln jedoch rasch nach der lokalen Therapiemaßnahme ein erneutes biochemisches Rezidiv [266, 287].

Noch weniger fundiert als beim mHSPC ist die Datenlage zur Therapie einer Oligometastasierung beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Es existieren keine klinischen Studien, die einen therapeutischen Benefit

der lokalen Metastasenbehandlung im Vergleich zur Standardtherapie belegen, weshalb die Indikation derartiger Maßnahmen nur sehr individuell gestellt werden sollte.

Kommentar 48

Erstmals wurden Ende 2018 Daten einer prospektiven randomisierten Studie (STAMPEDE-Arm H) beim metastasierten PCA zum Vergleich zwischen der hormonablativen Standardtherapie allein und der Kombination aus Standardtherapie plus lokaler Strahlentherapie des Primärtumors berichtet [285]. Hier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit niedriger Metastasenlast (< vier Knochenmetastasen, keine viszerale Metastasen). In der STAMPEDE-Studie wurde die Radiatio des Primarius mit einer hypofraktionierten Bestrahlung entweder mit einem wöchentlichen Schema mit 36 Gy in sechs Fraktionen über sechs Wochen oder einem täglichen Schema mit 55 Gy in 20 Fraktionen über vier Wochen durchgeführt. Deshalb wurde in der S3-Leitlinie diese Variante der Strahlentherapie favorisiert. Letztendlich kann jedoch auch die klassische IMRT + IGRT durchgeführt werden, wenn eine adäquate Strahlendosis von 78–81 Gy eingestrahlt wird. Der theoretische Hintergrund der Lokaltherapie des Primarius beim metastasierten Patienten wurde aus tierexperimentellen Daten abgeleitet. Diese legen nahe, dass der Primärtumor Ursprung weiterer Metastasen sein kann. Patienten mit hoher Metastasenlast scheinen hingegen nicht von der Radiatio des Primärtumors zu profitieren. Retrospektive Daten zeigten ähnliche Ergebnisse, wenn als Lokaltherapie die RPE anstatt der Radiatio gewählt wurde. Prospektive Daten stehen allerdings aus.

Es kann zusammenfassend festgehalten werden, dass eine Lokaltherapie zusätzlich zur Systemtherapie (ADT) beim oligometastasierten Stadium mit geringer Tumorlast einen neuen Therapiestandard darstellt. Dabei sollten die ADT und Strahlentherapie mit den Kombinationstherapien Apalutamid, Enzalutamid oder Docetaxel kombiniert werden. Bitte bei der Erwägung dieser Empfehlung auf die Zulassungstexte der jeweiligen Präparate achten.

Die lokale chirurgische Therapie des Primärtumors im Sinne einer radikalen zytoreduktiven Prostatektomie wurde in der Vergangenheit auf dem Boden von retrospektiven klinischen Studien diskutiert. Auch die aktuelle S3-Leitlinie lässt die RPE als Therapieoption zu, wenn die Patienten zuvor in einem interdisziplinären Tumor-Board besprochen und auf die noch fehlende Level-I-Evidenz hingewiesen wurden. Bezüglich der zytoreduktiven RPE hatte unsere Arbeitsgruppe in einer ersten Fall-Kontroll-Studie ein medianes tumorspezifisches Überleben von 47 Monaten und ein klinisches PFS von 38,6 Monaten nach einer zytoreduktiven RPE im Vergleich zu 40,0 Monaten beziehungsweise 26,5 Monaten nach einer alleinigen ADT beschrieben [288]. Culp et al. haben in der retrospektiven Studie mit 8.185 Patienten mit einem mHSPC nach einer ADT, einer Brachytherapie oder einer RPE eine signifikant verbesserte Fünfjahresüberlebensrate sowie PFS-Rate nach RPE (75,8% beziehungsweise 67,4%) oder Brachytherapie (52,6% beziehungsweise 61,3%) im Vergleich zur alleinigen ADT (22,5% versus 48,7%) beschrieben [289]. Sooriakumaran et al. berichten von einer Zweijahresüberlebensrate von 89% in einer Kohorte von 106 Patienten aus sechs verschiedenen Institutionen [290].

Gratzke et al. haben die Ergebnisse von 1.538 Patienten aus dem Münchener Krebsregister analysiert, von denen 74 Patienten eine zytoreduktive RPE (zRPE) und 1.464 Patienten eine alleinige ADT erhalten hatten [291]. Nach einer zRPE zeigte sich eine Überlebensrate von 55 % im Vergleich zu nur 21 % nach alleiniger ADT. In einer weiteren retrospektiven Analyse über 8.197 Patienten aus der SEER-Datenbank wurde nach einer lokalen Therapie bei mHSPC ein signifikanter Überlebensvorteil für die lokale Therapie ($p < 0,0001$) im Vergleich zur alleinigen ADT evident [292]. Steuber et al. analysierten die Resultate einer Fall-Kontroll-Studie mit 43 und 40 Patienten, die eine zRPE beziehungsweise eine alleinige ADT erhalten hatten [293]. Auch wenn die Autoren bei einer kurzen Nachbeobachtungszeit von 32,7 Monaten keinen Überlebensbenefit für die zRPE nachweisen konnten, zeigten sie den präventiven Effekt einer zRPE dahingehend auf, dass nur 7 % im Vergleich zu 35 % der Patienten eine lokale, symptomatische Progression erlitten hatten ($p < 0,01$). In einer weiteren retrospektiven Studie an 13.692 Patienten, von denen 474 eine lokale Therapie erhalten hatten, zeigten die Autoren ein signifikant verbessertes tumorspezifisches Überleben, insbesondere für die Patienten mit einem M1a-Befund [294]. Heidenreich et al. haben kürzlich über die onkologischen Daten von 121 Patienten nach einer zRPE publiziert und berichten von einem mittleren Gesamtüberleben von 86,5 Monaten sowie von einem klinischen PFS von 72,3 Monaten [287]. Die Überlebensraten nach einem, nach drei und nach fünf Jahren lagen bei 98 %, 87,8 % und 79 % und waren somit höher als die mittleren Überlebensraten von 35 Monaten in den prospektiven Studien.

Patienten mit einem PSA-Nadir $< 1,0$ ng/ml nach einer neoadjuvanten ADT und einem PSA-Wert unterhalb des medianen PSA von 8,0 ng/ml und solche mit einem Low-Risk-PCA hatten den größten Therapieeffekt der zRPE.

Trotz dieser positiven Befunde muss betont werden, dass die zRPE weiterhin ein experimentelles und individuelles Therapiekonzept mit geringer Evidenz darstellt, dessen Indikation sehr kritisch gestellt werden muss.

Ob eine zusätzlich zur Lokal- und Systemtherapie durchgeführte metastasengerichtete Therapie (meist durch stereotaktische Bestrahlung) beim de novo oligometastasierten PCA einen Vorteil bieten kann, wird derzeit in prospektiven Studien untersucht. Ergebnisse sind in einigen Jahren zu erwarten. Prospektive randomisierte Phase-II- und retrospektive Studien mit allerdings metachron metastasierten Patienten konnten eine gute lokale Kontrolle der Metastasen und eine mögliche Verlängerung der systemtherapiefreien Zeit aufzeigen [252, 295]. Allerdings muss betont werden, dass sich die Daten nicht unmittelbar auf de novo oligometastasierte Patienten übertragen lassen, deren Tumorbiologie sich wahrscheinlich von den Patienten mit einer sequenziellen Metastasierung nach einer Lokaltherapie unterscheidet. Die aktuelle S3-Leitlinie gibt sich deshalb auch gerechtfertigter Weise kritisch gegenüber der lokalen Therapie der Oligometastasierung. Die Indikation besteht letztendlich in der Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Systemtherapie und in der Therapie beziehungsweise Prävention von metastasenassoziierten Symptomen.

ADT-Monotherapie

Die ADT-Monotherapie soll bei Patienten mit mHSPC angeboten werden, die für eine Kombinationstherapie aufgrund bestehender Komorbiditäten nicht infrage kommen oder die diese Therapie ablehnen. In Abhängigkeit des PSA-Nadirs nach siebenmonatiger Therapie kann entschieden werden, ob die ADT als kontinuierliche oder intermittierende Behandlung fortgesetzt wird. Die S3-Leitlinie gibt dabei zur Orientierung für die PSA-Serumkonzentration einen Schwellenwert von 4 ng/ml vor. Oberhalb dieses Wertes soll die ADT kontinuierlich fortgesetzt werden, was aus unserer Sicht unter Berücksichtigung der Daten der bereits oben zitierten SWOG-Studie nicht nachvollziehbar ist. Patienten mit einem PSA-Nadir $> 4,0$ ng/ml haben eine extrem kurze mediane Überlebenszeit von nur 17 Monaten, weshalb hier aus unserer Sicht die Addition einer sekundären Hormontherapie (Abirateron, Enzalutamid) oder einer Chemotherapie indiziert ist. Bei Patienten mit einem Nadir $< 4,0$ ng/ml sollte zwischen dem Nadir $> 0,2$ – $4,0$ ng/ml sowie $\leq 0,2$ ng/ml differenziert werden, da sich bei diesen beiden Gruppen erhebliche Differenzen im Gesamtüberleben ergeben.

Kommentar 49

Die LHRH-Agonisten stellen mit ihren Depotformen zur ein-, zwei-, drei- oder sechsmonatlichen Applikation die Basis der Hormontherapie des PCA dar. Die verschiedenen Produkte sind in der Wirksamkeit vergleichbar, besitzen aber praktische Unterschiede, die es in der täglichen Praxis zu berücksichtigen gilt. Dies sind beispielsweise Unterschiede bei der Lagertemperatur, das Vorliegen einer Fertigspritze oder der Notwendigkeit

einer Zubereitung. Weiterhin gibt es Unterschiede hinsichtlich des Durchmessers der Injektionsnadel und der Möglichkeit einer subkutanen Gabe versus eine intramuskuläre Gabe.

Ein LHRH-Antagonist (Degarelix) vermeidet den transienten Testosteronanstieg nach dem Therapiebeginn. Der potenzielle klinische Vorteil der Vermeidung des Testosteron-Flare-ups ist nur für eine Minderheit der Patienten relevant. Auch ist bislang ungeklärt, ob die LHRH-Antagonisten in der Langzeittherapie den LHRHa vergleichbar effektiv oder gar überlegen sind [7].

Wie bereits unter Kommentar 46 dargestellt, rückt die alleinige ADT bei mHSPC-Patienten aufgrund der Daten der CHARTED-, STAMPEDE-, LATITUDE-, ARCHES- und TITAN-Studie immer mehr in den Hintergrund (z. B. bei Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Docetaxel, Abirateron, Enzalutamid und Apalutamid).

Die intermittierende Androgendeprivation (IAD) ist ein Kompromissversuch zwischen Lebensqualität und Therapiewunsch beziehungsweise Therapienotwendigkeit. Die aktuellen Ergebnisse einer prospektiven randomisierten klinischen Phase-III-Studie zur intermittierenden gegenüber der kontinuierlichen ADT erbrachte wichtige Ergebnisse für den klinischen Alltag. Es wurden 3.040 Patienten mit metastasiertem PCA rekrutiert und über sieben Monate mit einer kompletten ADT therapiert. Bei einem PSA-Abfall < 4 ng/ml wurden die Patienten in die beiden Therapiearme randomisiert. Jedoch erreichten nur knapp 50% der Patienten den geforderten PSA-Abfall und kamen von vornherein nicht infrage für eine IAD. Zudem zeigte sich für dieses Patientenkollektiv eine sehr schlechte Prognose mit

einer medianen Überlebenszeit von nur 17 Monaten. Die randomisierten Patienten zeigten unter der kontinuierlichen ADT eine Verbesserung des medianen Überlebens (5,8 versus 5,1 Jahre), sodass zumindest bei Patienten mit einer hohen Metastasenlast eine IAD nicht in Betracht zu ziehen ist. Bei Patienten mit einem PSA-Rezidiv nach einer RPE oder Radiatio und entsprechend geringer Metastasenlast kann die IAD unbedenklich angewendet werden [296].

Der Patient kann bei einer IAD von einer potenziellen Verbesserung seiner Lebensqualität in Hinblick auf Aktivitätsradius, physische Kraft und Sexualität profitieren. Die Nebenwirkungen des Hormonentzugs (kardiovaskuläre Ereignisse, Hitze wallungen, erektile Dysfunktion, depressive Stimmungslage und ossäre Ereignisse) werden durch die intermittierende Gabe nicht reduziert [297]. Unklar ist bislang, ob die langfristigen Nebenwirkungen der ADT vermieden werden können. Die EAU betrachtet die intermittierende Therapie nicht mehr als experimentell. Sie kann ausgewählten Patienten angeboten werden. Wichtig ist dabei, dass während der Induktionstherapie (Dauer sechs bis neun Monate) keine Progression auftreten darf und eine adäquate PSA-Reduktion erreicht wird (< 4 ng/ml bei metastasierter Erkrankung und $< 0,5$ ng/ml bei biochemischem Rezidiv) [7]. Patienten sollten gut informiert sein und engmaschig nachkontrolliert werden (PSA, Klinik). Vorsicht geboten hinsichtlich der intermittierenden Therapie ist bei hohem Ausgangs-PSA, fortgeschrittenem Tumorstadium und hoher Metastasenlast, da häufig keine adäquate PSA-Reduktion unter der Induktionstherapie erreicht wird [298].

Kommentar 50

Hinsichtlich der routinemäßigen Applikation von Bisphosphonaten unter einer laufenden ADT beim mHSPC gibt es derzeit keine Hinweise auf einen positiven Effekt. Das Risiko einer Fraktur unter ADT ist mit lediglich 2–3% pro Jahr anzusetzen. Die derzeitige Studienlage erlaubt es weiterhin nicht, Bisphosphonate zur Prävention ossärer Metastasen in onkologischer Dosierung einzusetzen [299]. Auch sei auf den Kommentar 46 und die Studiendaten der STAMPEDE-Studie verwiesen, die für den Einsatz von ZA in Kombination mit einer ADT und Docetaxel keinen Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe in Bezug auf das Überleben, das PFS sowie die Häufigkeit skelettal relevanter Ereignisse dokumentieren.

Beim mHSPC sollte gemäß der S3-Leitlinie keine Applikation von Bisphosphonaten oder dem RANKL-Inhibitor (RANKL = Receptor Activator of NF- κ B Ligand) Denosumab erfolgen, da keine wissenschaftlichen Daten für den Einsatz von Denosumab unter onkologischer Indikation und Dosierung existieren.

Beide Substanzen können jedoch in entsprechender Dosierung (ZA 4 mg einmal jährlich oder Denosumab 60 mg zweimal jährlich) zur Osteoprophylaxe oder -therapie bei Patienten mit einer in der Knochendichte nachgewiesenen Osteopenie oder Osteoporose eingesetzt werden.

Von den verschiedenen verfügbaren Bisphosphonaten existieren umfangreiche Daten insbesondere für Zoledronat in der Prävention skelettbezogener Ereignisse beim ossär metastasierten CRPC [300, 301]. Neben Schmerzen senken Bisphosphonate signifikant das Risiko ossärer Komplikationen (pathologische

Frakturen, Hyperkalzämie) [302]. Denosumab ist nach der derzeitigen Studienlage der ZA überlegen oder ihr zumindest gleichwertig hinsichtlich der Verlängerung der Dauer bis zum Auftreten ossärer Komplikationen [303]. Bei einer Gabe von Denosumab muss im Vergleich zur ZA mit einer signifikanten Zunahme des Auftretens von Hypokalzämien gerechnet werden. In der Vergleichsstudie lag das Risiko für eine Kieferosteonekrose bei etwa 1 % unter der Therapie mit Bisphosphonaten und bei 2 % bei der Gabe von Denosumab. Eine zahnärztliche Untersuchung muss daher vor dem Therapiebeginn erfolgen. Vorteilhaft ist für Denosumab, dass es auch bei eingeschränkter Nierenfunktion zum Einsatz kommen kann.

Kommentar 51

Der traditionelle Testosteronzielwert unter einer ADT (< 50 ng/dl) kann als veraltet betrachtet werden. Ein Zielwert < 20 ng/dl ist mit der bilateralen Orchiektomie vergleichbar und sollte auf der Basis von Daten, die den Vorteil eines tieferen Testosteronspiegels gezeigt haben, angestrebt werden [304, 305]. Abhängig von dem verwendeten LHRHa erreichen 13–38 % der Patienten jedoch keine Werte unter 20 ng/dl, 2–17 % der Patienten erreichen keine Werte unter 50 ng/dl [306].

Kastrationswerte werden unter LHRH-Agonisten in aller Regel nach 21–28 Tagen erreicht; unter LHRH-Antagonisten sind die Serumkonzentrationen des Testosterons innerhalb von 24 Stunden auf Kastrationsniveau. Bislang wird die adäquate Testosteronsuppression in der Praxis zu selten oder gar nicht überprüft. Der Testosteronspiegel sollte jedoch initial alle drei Monate, bei stabilen Werten in größeren Intervallen überprüft werden [307].

Prophylaxe und Therapie der häufigsten Nebenwirkungen sollten ein fester Bestandteil der Nachsorge unter ADT sein.

Prophylaktische Maßnahmen umfassen insbesondere

- die Radiatio der Mammæ zur Vermeidung einer Gynäkomastie, insbesondere bei nichtsteroidalen Antiandrogenen,
- sportliche Aktivitäten zum Schutz vor Muskelabbau und Osteoporose (ggf. zusätzliche Gabe von Kalzium + Vitamin D3) und
- die Überwachung von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und das metabolische Syndrom.

Aktuelle klinische Studien und Metaanalysen produzieren valide Daten, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko unter ADT im klinischen Alltag nachgewiesen haben [308]. Ebenso ist die Rate an kardiovaskulären Komplikationen, metabolischen Syndromen und diabetischen Stoffwechsellagen signifikant erhöht [309]. Das Auftreten eines metabolischen Syndroms ist mit einem dreifach erhöhten Risiko kardiovaskulärer Komplikationen assoziiert.

Eine kardiologische Konsultation empfiehlt sich vor der Einleitung einer ADT-Monotherapie oder einer Kombination aus einer ADT mit den neuen ARTAs (Androgen Receptor-targeted Agents) bei allen über 65-jährigen Patienten mit kardiologischer Anamnese. Abirateron und insbesondere Enzalutamid können zu einem verlängerten QT-Intervall mit der Entwicklung eines QT-Syndroms führen, das wiederum zu einer erhöhten Rate an Arrhythmien führen kann. Weitere Vergleiche der beiden Substanzen zeigen, dass Enzalutamid zu einer erhöhten

Rate der arteriellen Hypertonie führt, während Abirateron mit einer erhöhten Rate an kardialen Ereignissen sowie einer arteriellen Hypertonie assoziiert ist.

Zudem sollten alle Männer bezüglich eines Diabetes mellitus durch die Bestimmung der Nüchtern glukose und des HbA1c-Werts untersucht werden. Eine kurzzeitige ADT über drei bis sechs Monate ist nur bei entsprechender Prädisposition mit der Entwicklung einer Insulinresistenz assoziiert. Insbesondere unter der Kombination von LHRHa mit den AR-gerichteten Therapien ergibt sich eine signifikante Erhöhung kardiovaskulärer Komplikationen, weshalb diese Patienten nicht nur uroonkologisch, sondern regelmäßig auch internistisch kontrolliert werden müssen.

Die regelmäßige Kontrolle der Nüchtern glukose, der Blutfette sowie des arteriellen Blutdrucks empfiehlt sich bei allen Männern unter ADT ebenso wie eine Anpassung des Lebensstils (Ernährung, Bewegung, Nikotin etc.). Die ADT bedingt eine erhöhte Insulinresistenz, die unter kontinuierlicher Therapie zur Ausbildung eines Diabetes mellitus führen kann.

Unter einer ADT nimmt die Knochendichte um etwa 2–5%/Jahr ab, das Frakturrisiko ist statistisch signifikant erhöht [310]. Unter einer langfristigen ADT sollte die Knochendichte vor der Einleitung der Therapie sowie unter der Therapie in Abhängigkeit vom initialen T-Score regelmäßig kontrolliert werden:

- Bei einem T-Wert von größer -1,0 empfiehlt sich eine Kontrolle in zweijährlichen Intervallen.
- Bei Werten zwischen -1,0 und -2,5 sind jährliche Kontrollen ratsam.

- Bei Werten unter -2,5 handelt es sich um eine Osteoporose, die behandlungsbedürftig ist.

Gemessen wird üblicherweise mit der DEXA-Methode (DEXA = Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie). Die Differenz des Wertes eines individuellen Patienten zum Mittelwert gesunder, junger Erwachsener wird in Standardabweichungen als sogenannter T-Wert angegeben.

Die Gabe von Bisphosphonaten (z. B. ZA 4 mg einmal jährlich) oder Denosumab (60 mg alle sechs Monate) ist bei einer reduzierten Knochendichte zur Prävention ossärer Ereignisse angezeigt [7].

Therapeutisch kann Abhilfe geschaffen werden bei Hitzewallungen (Cyproteronacetat, Antidepressiva, Clonidin), erektiler Dysfunktion (PDE5-Hemmer, SKAT, MUSE, Vakuumpumpe) und Anämie (Transfusion bei symptomatischer Anämie, Erythropoetin u. a.).

Es ist belegt, dass körperliche Aktivität in jedweder Form einen positiven Einfluss auf die physische und auch psychische Verfassung hat und damit auch auf die bekannten Folgen der Hormonentzugstherapie und auf die Lebensqualität. Randomisierte Studien zeigen bei eingeschränkter methodischer Qualität konsistent signifikante Verbesserungen der Endpunkte Fatigue und Lebensqualität [311, 312].

Kommentar 52

Die Hochdosismonotherapie (150 mg/Tag) mit dem nichtsteroidalen Antiandrogen Bicalutamid ist beim lokal fortgeschrittenen PCA als alleinige Therapie oder adjuvant zur RPE oder

Radiatio bei Tumoren mit hohem Progressionsrisiko zugelassen. Allerdings sollte diese Medikation als Monotherapie aufgrund der schlechteren onkologischen Langzeitergebnisse im Vergleich zur klassischen ADT nicht mehr eingesetzt werden [69]. Bei nicht sehr ausgedehnter Metastasierung scheint eine antiandrogene Therapie mit Bicalutamid 150 mg/Tag im Hinblick auf das PFS und das Gesamtüberleben im Vergleich zu LHRHa gleich effektiv zu sein [313]. Vorteilhaft ist der weitgehende Erhalt der allgemeinen Leistungsfähigkeit und sexuellen Funktion. Vor der Gabe von Bicalutamid ist eine prophylaktische Bestrahlung der Brustdrüsen empfehlenswert und einfach durchführbar.

Kommentar 53

Die Monotherapie mit dem steroidalen Antiandrogen Cyproteronacetat ist als palliative Therapieoption zugelassen, wenn LHRH-Agonisten oder eine chirurgische Kastration kontraindiziert sind oder nicht toleriert werden oder wenn die orale Therapie bevorzugt wird [314].

Kommentar 54

Ein bildgebendes Follow-up ist bei asymptomatischen hormonaiven Patienten unter ADT nicht indiziert, da der Krankheitsprogress anhand des PSA-Anstiegs deutlich sensitiver angezeigt wird.

Die Prognose der Patienten mit einer metastasierten Erkrankung unter ADT kann am besten über den PSA-Verlauf als Surrogatmarker nach sechs- bis siebenmonatiger Therapie entsprechend den Daten der SWOG-0162-Studie abgeschätzt werden:

Patienten mit nahezu nicht mehr nachweisbaren PSA-Werten haben die günstigste Prognose mit einem mittleren Überleben von über sechs Jahren [315]. Ähnliche Ergebnisse wurden für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen PCA oder einem Rezidiv nach einer lokalen Primärtherapie unter kurativer Intention beschrieben.

Bei den Patienten mit einer guten Prognose kann unter Umständen eine zRPE diskutiert werden, nachdem in verschiedenen retrospektiven Studien ein Benefit einer derartigen Vorgehensweise in Bezug auf die signifikante Verbesserung der Progressionsfreiheit und der palliativen Therapiemaßnahmen gezeigt werden konnte [288, 289]. Eine prospektive Studie ist derzeit aktiviert.

Kommentar 55

Die Voraussetzung für die weitergehende Diagnostik und Therapie ist der Nachweis der Testosteronserumkonzentration im Kastrationsniveau < 50 ng/dl oder $< 1,7$ nmol/l. Liegen die Testosteronwerte oberhalb dieser Schwellenwerte, kann durch eine Optimierung der ADT ein Therapieansprechen erreicht werden, ohne dass typische für das mCRPC geltende Therapieprinzipien eingesetzt werden müssen (siehe Kommentar 51).

Als Progression in der Bildgebung ist das Auftreten von mindestens zwei neuen Knochenläsionen in der Szintigrafie oder eine Weichteilmetastasierung gemäß den RECIST-Kriterien (RECIST = Response Evaluation Criteria in solid Tumors) definiert [316].

Früher wurden die Termini „kastrationsresistentes Prostatakarzinom“ (CRPC), „androgenunabhängiges Prostatakarzinom“

und „hormonrefraktäres Prostatakarzinom“ (HRPCA) synonym verwendet. Der Terminus „kastriationsresistentes Prostatakarzinom“ sollte der Standard sein, da heute klar ist, dass Männer mit CRPC immer noch auf zusätzliche Maßnahmen, welche die Androgenwirkung auf das Zellwachstum beeinflussen, reagieren [317].

Kommentar 56

Beim asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten mit Progression ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen soll gemäß der Leitlinie ein rein abwartendes Vorgehen unter Fortführung der ADT angeboten werden.

In der Regel besteht weiterhin eine gewisse Hormonsensitivität, sodass in der Vergangenheit die Addition eines Antiandrogens, der Wechsel oder der Entzug des Antiandrogens zu einem PSA-Abfall bei einer Ansprechrate von circa 25 % führen konnte. Bei einer erstmaligen zusätzlichen Gabe eines Antiandrogens ist dies in circa 25 % der Fälle zu erwarten.

Der therapeutische Stellenwert von Bicalutamid gegenüber Enzalutamid wurde in den prospektiven randomisierten Studien TERRAIN und STRIVE analysiert. Bei der TERRAIN-Studie konnte ein signifikanter Vorteil der Enzalutamidtherapie in Bezug auf das PFS (15,7 versus 5,8 Monate; HR = 0,44; $p = 0,0001$) nachgewiesen werden [282]. Auch alle sekundären Studienendpunkte zeigten einen signifikanten Vorteil für Enzalutamid, sodass der sekundären ADT mit Bicalutamid keine klinische Bedeutung mehr zukommt. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die STRIVE-Studie, die eine Risikoreduktion von 76 % für Enza-

lutamid gegenüber Bicalutamid nachwies. Das mediane PFS war mit 19,4 Monaten versus 5,7 Monate für Enzalutamid deutlich günstiger. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Benefit für das rPFS mit einer Risikoreduktion von 68 %. Auch war das PSA-Ansprechen mit 81 % gegenüber 31 % deutlich überlegen.

Kommentar 57

Die therapeutischen Entscheidungen beim nichtmetastasierten sowie metastasierten CRPC bedürfen einer kritischen Abwägung der Metastasenlokalisierung und -last, der Symptomatik, der potenziellen therapieassoziierten Toxizitäten inklusive der medikamentösen Interaktionen, der Komorbiditäten sowie der Präferenzen des Patienten. Die Komplexität der Entscheidungsfindung erfordert eine fundierte interdisziplinäre Diskussion in einem entsprechenden Tumor-Board. Aus unserer Sicht sollten in diesem Tumor-Board nicht nur die beratenden Fachdisziplinen eingebunden sein, sondern insbesondere die den Patienten im Alltag betreuenden Urologen oder Hausärzte. Diese kennen den Patienten in aller Regel besser und können besser beurteilen, welche Therapie im Sinne des Patienten gerade unter Berücksichtigung der Lebensqualität zur Anwendung kommen sollte.

Die Integration eines geriatrischen Assessments bei allen älteren Männern beziehungsweise bei allen Patienten mit signifikanten Komorbiditäten erscheint sinnvoll, um die Lebensqualität des Patienten nicht unnötig einzuschränken beziehungsweise durch die Therapie kein erhöhtes Sterberisiko zu induzieren. Im klinischen Alltag können die Belastbarkeit der Patienten und die sich unter medikamentöser Tumortherapie potenziell

ergebenden Toxizitäten durch einfach anzuwendende Fragebogen mit hoher Sicherheit vorhergesagt werden. So kann die Anwendung des "Chemotherapy Risk Assessment for High Aged Patients"(CRASH)-Scores vier Risikogruppen definieren, die mit einer niedrigen bis hohen Rate an hämatologischen Grad-4-Toxizitäten einhergehen [318]. In einer weiteren klinischen Studie wurden drei Risikogruppen für das Auftreten von Grad-3- bis -5-Toxizitäten durch Anwendung des geriatrischen Assessments und der IADL-Skala (IADL = instrumentelle Aktivitäten nach Lawton/Brody) definiert [319]. Neben der Definition von Risikogruppen bezüglich der Entwicklung therapieassoziiierter Toxizitäten ermöglicht das geriatrische Assessment unter Berücksichtigung der IADL-Skala und des Minimal Nutritional Assessments (MNA) eine Einschätzung der Sterbewahrscheinlichkeit innerhalb der nachfolgenden sechs Monate und erlaubt dadurch eine sinnvolle, patientenorientierte Therapieplanung vorzunehmen [320].

Kommentar 58

Bei einer PSA-Progression nach einer ADT und bei Erfüllen der Kriterien der Kastrationsresistenz sollte vor dem Einleiten einer therapeutischen Maßnahme zunächst die PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) entsprechend der logarithmischen Rechenformel bestimmt werden. Anhand der jeweiligen PSA-DT sollten die Patienten dann in die Gruppe mit einer langsamen PSA-DT ($>$ zehn Monate) und in die Gruppe mit einer raschen PSA-DT (\leq zehn Monate) stratifiziert werden. Im Falle einer raschen PSA-DT ist zunächst eine bildgebende Diagnostik des Thorax, des Abdomens und des kleinen Beckens mittels eines CT oder MRT sowie einer Skelettszintigrafie zum möglichen Metasta-

sennachweis durchzuführen [321]. Werden hierbei Metastasen dokumentiert, ist der Patient abhängig von der Symptomatik einer der in den Kommentaren 59–64 genannten und dort erläuterten Systemtherapien zuzuführen. Zeigen sich keine Metastasen, sind die Voraussetzungen für das kastrationsresistente, nichtmetastasierte Prostatakarzinom (nmCRPC) erfüllt. Bei den nmCRPC-Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko (PSA-DT \leq zehn Monate) soll zusätzlich zur ADT eine der zugelassenen Substanzen Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid angeboten werden. Alle drei Wirkstoffe wurden in prospektiven randomisierten klinischen Phase-III-Studien evaluiert, deren primäres Studienendziel es war, das MFS zu verbessern. Mittlerweile liegen auch die Follow-up-Daten bezüglich des Gesamtüberlebens vor.

In der PROSPER-Studie wurden 1.401 Patienten mit nmCRPC in einem 2:1-Setting in die beiden Arme ADT plus Enzalutamid versus ADT plus Placebo randomisiert. Das mediane MFS war im Enzalutamidarm mit 36,6 versus 14,7 Monate im Placeboarm (HR = 0,29; $p < 0,0001$) signifikant verbessert. Auch die sekundären Endpunkte wurden alle zugunsten von Enzalutamid erreicht. Das mediane Gesamtüberleben zeigte mit 67,0 Monaten versus 56,3 Monate (HR = 0,73; $p = 0,001$) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Enzalutamidtherapie [322]. Zu berücksichtigen sind die im Enzalutamidarm im Vergleich zum Placeboarm deutlich erhöhten therapieassoziierten Nebenwirkungen Grad ≥ 3 : 48 % versus 27 %. Im Vordergrund stehen Stürze, Frakturen und kardiovaskuläre Toxizitäten.

In der SPARTAN-Studie wurden 1.207 Patienten mit nmCRPC in einem 2:1-Setting in die Arme ADT plus Apalutamid versus ADT plus Placebo randomisiert. Es zeigte sich im Apalutamidarm ein medianes MFS von 40,5 Monaten versus 16,2 Monate im Placeboarm (HR = 0,28; $p < 0,0001$). Ebenso wurden die sekundären Studienendpunkte erreicht. Weiterhin zeigen die publizierten Überlebensdaten einen signifikanten Vorteil für Apalutamid mit 73,9 Monaten versus 59,9 Monate (HR = 0,685; $p = 0,0002$) [323, 324]. Auch für Apalutamid ist die gegenüber dem Placeboarm erhöhte Toxizitätsrate (Grad ≥ 3) von 15,2% im Vergleich zu 8,4% zu berücksichtigen.

In der Studie ARAMIS wurden 1.509 Patienten mit einem nmCRPC in einem 2:1-Setting in die Arme ADT plus Darolutamid und ADT plus Placebo randomisiert [325]. Das primäre Studienendziel, das MFS, wurde im Darolutamidarm mit 40,4 Monaten im Vergleich zu 18,4 Monaten im Placeboarm (HR = 0,41; $p < 0,001$) deutlich erreicht. Die mittlerweile publizierten Überlebensdaten zeigten auch für Darolutamid eine signifikante Verlängerung (HR = 0,69; $p = 0,003$) [326, 327]. Eine erwähnenswerte Besonderheit bei Darolutamid ist die Tatsache, dass sich die Toxizitäten von Grad ≥ 3 zwischen dem Verumarm und dem Placeboarm nicht unterschieden.

Alle drei Studien haben mit ihren Überlebensdaten eindrucksvoll zeigen können, dass der primäre Endpunkt MFS einen validen Surrogatmarker für das Überleben darstellt.

Mit den Medikamenten Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid stehen nunmehr drei zugelassene und klinisch höchstaktive Medikationen (unter Beibehaltung der ADT) zur Verfügung.

Sie ermöglichen eine individuelle Therapie unter Berücksichtigung der Komorbiditäten für Patienten mit nmCRPC und rascher PSA-Verdopplungszeit. Als bildgebende Diagnostik sind die herkömmlichen Verfahren wie CT und Skelettszintigrafie ausreichend, ein PSMA-PET/CT ist nicht erforderlich. Die SPARTAN-Studie konnte aufzeigen, dass sich im PSMA-PET/CT aufgrund der Hochrisikokonstellation erwartungsgemäß Metastasen detektieren lassen [328]. Auf die therapeutische Effektivität von Apalutamid hat dies jedoch keine negativen Auswirkungen, wenn man Patienten mit positivem und negativem PSMA-PET/CT vergleicht.

Kommentar 59

Bei asymptomatischer oder gering symptomatischer Progression unter ADT kann dem mCRPC-Patienten, der sich gegen ein abwartendes Vorgehen entscheidet, nach dessen Aufklärung über den Nutzen und die Nebenwirkungen eine Therapieänderung angeboten werden. Hierbei sollen die Nebenwirkungen der Therapieoptionen, die Komorbidität, die Lebenserwartung und die Lebensqualität berücksichtigt und entsprechend der Patientenpräferenz das weitere Vorgehen abgestimmt werden.

Wenn sich der Patient gegen ein abwartendes Verhalten und für eine Umstellung entschieden hat, soll ihm AA/P, Docetaxel oder Enzalutamid angeboten werden. Für eine solche Differentialtherapie besitzen laut der S3-Leitlinie AA/P und Enzalutamid eine „Sollte“-Empfehlung, Docetaxel besitzt eine „Kann“-Empfehlung [1]. Der Hintergrund dieser Priorisierung der Therapie ist in der äquieffektiven therapeutischen Ansprechrate der drei Optionen bei deutlich höheren akuten Toxizitäten der systemischen Chemotherapie zu sehen.

Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie, angeboten werden.

Gemäß der S3-Leitlinie besitzen für diese Differentialtherapie AA/P, Docetaxel und Enzalutamid eine „Kann“-Empfehlung [1].

mCRPC-Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden. Zusätzlich kann eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:

- Abirateron plus Prednison/Prednisolon
- Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte PCA zurückzuführen ist
- Enzalutamid
- Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)

Kommentar 60

Da sich die primäre systemische Therapie des mHSPC in den vergangenen Jahren deutlich gewandelt hat und die Kombination der ADT mit einer AR-gerichteten Therapie beziehungsweise mit der Chemotherapie mit Docetaxel heutzutage die Standardtherapie darstellt, ist die Therapie des mCRPC natürlich von der primären medikamentösen Therapie des mHSPC abhängig zu machen. Die klinisch sinnvollen Sequenzen der Therapie des mCRPC in Abhängigkeit der Systemtherapie sind in der Abbildung auf Seite 106 dargestellt und werden im Folgenden erläutert.

Generell ist die Sequenz von zwei ARTAs wie Abirateron und Enzalutamid aufgrund der geringen Ansprechraten nicht zu empfehlen. Die Studie PLATO schloss 509 Männer mit einer Progression nach einer Enzalutamidtherapie ein und randomisierte sie in die beiden Arme Enzalutamid plus Abirateron versus Abirateron plus Placebo. Dabei zeigte sich ein PSA-Ansprechen von 2,5%, das PFS betrug in beiden Gruppen im Median 5,7 Monate [329]. Eine weitere multizentrische Kohortenstudie konnte aufzeigen, dass die Applikation von Enzalutamid im Progress nach Abirateron bei einer PSA-Ansprechrate von 27% und einem medianen rPFS von 8,1 Monaten deutlich effektiver ist. Bezüglich der Sequenz sollte somit primär mit AA/P begonnen werden [330]. In einer weiteren multizentrischen prospektiven randomisierten Cross-over-Studie untersuchten Khalaf et al. 136 Patienten mit mCRPC und einer Progression nach Enzalutamid oder Abirateron, die in der Zweitlinie der jeweils anderen ARTA-Therapie zugeführt wurden [331]. Dabei war das PSA-Ansprechen in der Zweitlinie bei Abirateron nach Enzalutamid signifikant geringer als bei Enzalutamid nach Abirateron (6% versus 43%; $p < 0,001$). Zudem waren sowohl das mediane PFS als auch das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe mit Abirateron in der Erstlinie länger als in der Vergleichsgruppe.

Abirateron-Acetat (AA)

Abirateron ist ein selektiver Inhibitor des Enzyms CYP17. Es bewirkt eine extragonadale Hormonsuppression und wird in der Kombination mit Prednison oder Prednisolon oral eingenommen.

Erfolgte eine alleinige ADT in der Situation des mHSPC, profitierten besonders die mCRPC-Patienten mit einem relativ niedrigen Ausgangs-PSA (Cutoff 114 ng/ml) und wenigen bis keinen tumorbedingten Schmerzen („günstige Prognosegruppe“) von AA/P. Die Patienten profitieren in Hinblick auf das PFS, die Tumorremission, die Symptomatik und die Lebensqualität. Eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde bisher für die „günstige Prognosegruppe“ gezeigt (nach 36 Monaten lebten noch mehr als 70% der Patienten) [332, 333]. Für die Gesamtgruppe aller behandelten Patienten konnte durch Abirateron eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 30 Monaten (Placebo) auf 35 Monate (Abirateron) gezeigt werden. Wird der Patient unter Abirateron progredient, sollte eine Docetaxeltherapie angeboten werden. Als häufige Nebenwirkungen (> 10%) der Abiraterontherapie sind Harnwegsinfektionen, Hypokaliämie, Hypertonie und periphere Ödeme zu erwarten. Abirateron wird in Kombination mit Prednison/Prednisolon verabreicht.

Docetaxel

Alternativ kann Docetaxel gemäß der S3-Leitlinie dem asymptomatisch beziehungsweise gering symptomatisch metastasierten CRPC-Patienten im Progress als Therapie unter Beibehaltung der ADT angeboten werden [334]. Die Datenlage ist bei dieser Patientenpopulation unklar. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie bei asymptomatischen Patienten versus eine spätere Therapie bei symptomatischen Patienten gibt es bisher nicht.

Die systemische Chemotherapie mit Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen (beziehungsweise 50 mg/m² alle zwei Wochen) in Kombination mit Prednisolon zweimal 5 mg/Tag über sechs bis zehn Zyklen stellt die Standardtherapie beim mCRPC dar. Während lange Zeit nur palliative Effekte mit dem Einsatz von Chemotherapeutika (Mitoxantron/Prednison) beim CRPC zu erzielen waren (Ansprechraten von 20–35% über drei bis vier Monate ohne Lebenszeitverlängerung), konnte durch den Einsatz von Docetaxel in prospektiv randomisierten Studien erstmals eine Lebenszeitverlängerung von circa 1,5 bis drei Monaten nachgewiesen werden [335, 336]. Mit Docetaxel kann bei etwa 50% der Patienten ein PSA-Abfall erreicht werden, eine Schmerzreduktion bei 33% [337]. Dabei zeichnet sich ab, dass der Einsatz der Chemotherapie insbesondere bei stark progredienter Erkrankung (ausgedehnte und/oder schmerzhafte Knochenmetastasierung, kurze PSA-Verdopplungszeit < 45 Tage) sinnvoll ist [338, 339].

Umgekehrt scheint bei einer nur geringen Progressionstendenz mit langer PSA-Verdopplungszeit und geringer Tumorlast auch beim CRPC ein relativ indolenter Krankheitsverlauf erwartbar zu sein [340]. Die ADT mit LHRHa sollte fortgesetzt werden, die Therapie mit Antiandrogenen muss vier bis sechs Wochen vor der Chemotherapie abgesetzt werden. Das durchschnittliche Überleben liegt bei 19,3 Monaten und ist durchschnittlich drei Monate länger als unter einer Chemotherapie mit Mitoxantron. Eine gute PSA-Response auf die Chemotherapie konnte als prognostisch relevanter Parameter identifiziert werden: Ein längerfristiger PSA-Abfall > 50% über acht Wochen nach der Chemotherapie war mit einer etwa vierfach verlängerten Überlebenszeit (129 Wochen) assoziiert [341].

In der TAX-327-Studie (Docetaxel 30 mg/m² einmal wöchentlich versus Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen versus Mitoxantron/Prednison 12 mg/m² alle drei Wochen) war der prozentuale PSA-Abfall in den ersten drei Therapiemonaten streng mit der posttherapeutischen Überlebenszeit assoziiert [335]. Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen ist der wöchentlichen Gabe von 30 mg/m² hinsichtlich der Überlebenszeitverlängerung überlegen, das wöchentliche Regime ist aber aufgrund der reduzierten Hämatotoxizität eine Option bei einer eingeschränkten Knochenmarkreserve. Die TAX-327-Studie zeigte gerade bei älteren symptomatischen Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit bei einwöchiger versus dreiwöchiger Applikation.

Enzalutamid

Enzalutamid ist ein oral applizierbares Medikament, welches die AR-vermittelte Signaltransduktionskaskade effektiv blockiert und eine deutlich höhere Affinität zum AR besitzt als Bicalutamid [342]. Enzalutamid übt die blockierende Wirkung durch die folgenden Effekte aus:

1. Blockade des AR
2. Hemmung der nukleären Translokation des AR-Komplexes
3. Hemmung der DNA-Bindung an die androgenresponsiven Elemente
4. Inhibierung der Aktivierung von Koaktivatoren des AR

Die therapeutische Effektivität von Enzalutamid bei chemotherapienaiven mCRPC-Patienten wurde in der prospektiven randomisierten klinischen Phase-III-Studie PREVAIL geprüft [343]. Es wurden insgesamt 1.717 Patienten in die Studie eingeschlossen, die das rPFS sowie das Gesamtüberleben als gemeinsame primäre Endpunkte analysierte. Das primäre Studienendziel wurde bei einem medianen Follow-up von 22 Monaten erreicht und das mediane Gesamtüberleben wurde um 29% von 30,2 Monaten auf 32,4 Monate verbessert ($p < 0,0001$). Das progressionsfreie radiologische Überleben wurde signifikant von 3,8 Monaten auf 13,4 Monate verbessert ($p < 0,0001$). Ein PSA-Abfall von $> 50\%$ beziehungsweise $> 90\%$ wurde bei 78% beziehungsweise 47% der Patienten beobachtet; die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 11,2 Monate gegenüber 2,8 Monaten ($p < 0,0001$). Auch wurden alle sekundären Studienziele bei minimalem Nebenwirkungsprofil erreicht. Im Vordergrund der therapieassoziierten Nebenwirkungen standen Fatigue und Rückenschmerzen [344].

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Benefit der Enzalutamidtherapie in Bezug auf das rPFS nach zwölf Monaten mit einer Rate von 65% versus 14% ($HR = 0,19$; $p < 0,001$). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Benefit in Bezug auf das Gesamtüberleben mit einer HR von 0,71 ($p < 0,001$) für die Enzalutamidgruppe. Diese positiven Aspekte konnten auch bei einer verlängerten Nachbeobachtungszeit mit einer $HR = 0,68$ ($p < 0,0001$) beziehungsweise $HR = 0,77$ ($p = 0,0002$) für das rPFS und das Gesamtüberleben bestätigt werden [345]. Das mediane rPFS betrug 20,0 versus 5,4 Monate und das mediane Gesamtüberleben betrug 35,3 versus 31,3 Monate für die Patienten in der Enzalutamid- beziehungsweise der Placebogruppe.

Radium-223

Radium-223 (ein Radiopharmazeutikum mit kalziumimitierender Integration in den Knochenstoffwechsel) ist eine weitere Option als Therapie für die Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und ausschließlich ossärer Metastasierung ohne Hinweis auf viszerale Metastasen. Pelvine Lymphknotenmetastasen von ≤ 3 cm sind erlaubt. In der ALSYMPCA-Studie konnte durch Radium-223 eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo gezeigt werden [346].

Aufgrund seiner Eigenschaft als α -Emitter und der damit verbundenen Reichweite von weniger als 100 μm können Tumorzellen abgetötet werden, ohne dass es zu ausgeprägten hämatotoxischen Nebenwirkungen wie bei den alten β -Strahlern kommt. In der prospektiven randomisierten klinischen Phase-III-Studie ALSYMPCA wurden 921 Patienten mit einem ossär metastasierten und symptomatischen CRPC in die beiden Therapiearme Radium-223 (50 kBq/kg Körpergewicht [KG]) plus Best Supportive Care versus Placebo plus Best Supportive Care randomisiert. Die Patienten konnten eine docetaxelbasierte Chemotherapie im Vorfeld erhalten haben, konnten aber auch chemotherapienaiv sein, wenn sie nicht für eine zytotoxische Therapie geeignet waren. Es wurden sechs Injektionen im Abstand von vier Wochen appliziert. Das primäre Studienziel war die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Nach einem Follow-up von drei Jahren wurde unter Radium-223 ein signifikanter Überlebensbenefit von 14,9 Monaten gegenüber 11,3 Monaten beobachtet (HR = 0,695; 95%-KI: 0,581–0,8732; $p < 0,0001$) [347]. Dabei war der Überlebensbenefit unabhängig von einer Vortherapie mit Docetaxel oder einer begleitenden Therapie

mit ZA. Die Zeit bis zum Auftreten von SREs wurde signifikant von 9,8 Monaten auf 15,6 Monate verlängert ($p < 0,001$). Die Rate signifikanter hämatotoxischer Komplikationen war mit 3–13% in der Therapiegruppe identisch mit der Placebogruppe.

Eine weitere Registerstudie zeigte, dass der frühzeitige Einsatz von Radium-223 bei deutlicher Schmerzsymptomatik zu einem signifikant besseren PFS und Gesamtüberleben führt als der späte Einsatz [348]. Anders als die früheren Radionuklide, wie Rhenium oder Strontium, kommt Radium-223 nicht unter palliativ-analgetischer Indikation zum Einsatz, sondern aus lebensverlängernden Überlegungen.

Der Einsatz von Radium-223 in Kombination mit Abirateronacetat ist kontraindiziert.

Kommentar 61

mCRPC-Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach einer Chemotherapie mit Docetaxel soll gemäß der aktualisierten S3-Leitlinie (unter Beibehaltung der ADT) – bei Bedarf mit symptombezogener und supportiver Therapie – Abirateron (mit Prednison/Prednisolon), Cabazitaxel oder Enzalutamid angeboten werden. Für diese Differentialtherapie besitzen alle drei Substanzen eine „Kann“-Empfehlung.

Abirateron/Prednison

AA/P wurde in der prospektiven randomisierten klinischen Phase-III-Studie COUGAR-301 im Vergleich zu Placebo an 1.195 Patienten evaluiert [349]. Das Gesamtüberleben stellte den primären Studienendpunkt dar, während das radiologische

progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur Progression sowie die PSA-Ansprechrates sekundäre Zielparmeter waren. Nach einem medianen Follow-up von 12,8 Monaten war das Gesamtüberleben nach AA/P signifikant länger als nach Placebo (14,8 versus 10,9 Monate; $p > 0,001$). Alle sekundären Studienendpunkte zeigten einen signifikanten Benefit für die Therapie mit AA/P.

Bezüglich des Toxizitätsprofils wurden keine wesentlichen Differenzen zur COUGAR-302-Studie evident. Die Art sowie die Häufigkeit der Nebenwirkungen zwischen AA/P und Placebo zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für den klinischen Alltag zu beachten sind die durch die CYP17 induzierten typischen Nebenwirkungen, wie Flüssigkeitsretention, Ödembildung, Hypokaliämie, Transaminasenerhöhung sowie kardiale Rhythmusstörungen, die signifikant häufiger auftraten als im Placeboarm (55 % versus 43 %; $p < 0,001$).

Die Therapie mit AA/P ist auch bei Lungen- oder Lebermetastasen wirksam, jedoch liegen die mittleren Überlebenszeiten mit 12,9 beziehungsweise 8,3 Monaten deutlich niedriger als in der Zulassungsstudie [350]. Nach Absetzen von AA/P im Falle einer Progression kann bei 32 % der Patienten mit einem AA-Entzugssyndrom gerechnet werden, das im Mittel 5,7 Monate anhält [351]. Zudem konnte in einer populationsbasierten Studie gezeigt werden, dass das mittlere Überleben von 187 Patienten mit einem medianen PSA-Wert von 139 ng/ml nur 9,3 Monate betrug und damit deutlich niedriger ist als in der Zulassungsstudie [352].

Enzalutamid

In der prospektiven randomisierten klinischen Phase-III-Studie AFFIRM wurden 1.199 Männer mit mCRPC in den Enzalutamidarm oder den Placeboarm randomisiert [344]. Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben, sekundäre Studienziele waren die PSA-Ansprechrates, das rPFS, das PFS sowie die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis. Nach einem medianen Follow-up von 14,4 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben 18,4 Monate im Enzalutamidarm beziehungsweise 13,6 Monate im Placeboarm ($p < 0,0001$). Ebenso wurden alle sekundären Zielkriterien erreicht.

Im Toxizitätsprofil zeigten sich in der Enzalutamidgruppe weniger Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen als in der Placebogruppe (45 % versus 53 %). Im Vordergrund standen Fatigue, Diarrhö, Hitzewallungen, muskuloskelettale Beschwerden und Kopfschmerzen. Die Frequenz kardialer Nebenwirkungen (6 % versus 8 %), einer arteriellen Hypertonie (6,6 % versus 3,3 %) und von Leberfunktionsstörungen war zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant verschieden.

Für den klinischen Alltag zu beachten ist die Tatsache, dass begleitende Kortikosteroide den therapeutischen Effekt von Enzalutamid eventuell negativ beeinflussen können: Die Rate an Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen erhöhte sich von 34,4 % auf 63,3 % und das mediane Überleben reduzierte sich auf 11,5 Monate [353]. Die Verbesserung des Überlebens gilt auch für Männer > 75 Jahre mit 18,2 Monaten versus 13,3 Monate ($p = 0,0044$) [354]. Ein langes Ansprechen auf die Erstlinientherapien (7,9 versus 5,9 Jahre), ein besseres PSA-Ansprechen (87 % versus 52 %) sowie eine geringe Metastasenlast

waren mit einem langfristigen Ansprechen auf die Enzalutamidtherapie assoziiert [355]. 35% beziehungsweise 22% der Patienten führten die Therapie auch nach zwölf beziehungsweise 18 Monaten weiterhin fort.

Cabazitaxel

Cabazitaxel (CBZ) als Taxan der zweiten Generation wurde in der prospektiven randomisierten klinischen Phase-III-Studie TROPIC gegen Mitoxantron mit dem primären Studienziel der Überlebensverbesserung an 755 Patienten mit metastasiertem und unter oder nach einer Docetaxeltherapie progredientem CRPC evaluiert [356]. Die Patienten erhielten im Median zehn Zyklen der Therapie. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensbenefit von 15,1 Monaten versus 12,7 Monate (HR = 0,70; 95%-KI: 0,59–0,83; $p < 0,0001$). Auch alle sekundären Endpunkte der Studie wurden mit einem statistisch signifikanten Benefit für die CBZ-Therapie erreicht.

In der TROPIC-Studie wurden Grad-3- und Grad-4-Toxizitäten signifikant häufiger unter CBZ beobachtet (45% versus 53%). Dabei standen hämatotoxische Nebenwirkungen im Sinne von Neutropenie (82% versus 58%), Leukopenie (68% versus 42%) und Anämie (11% versus 5%) im Vordergrund. Bei den nichthämatotoxischen Nebenwirkungen war vor allem die Diarrhö von Relevanz (6% versus $< 1\%$). Diese hohen Raten an signifikanten Toxizitäten konnten in dem Compassionate Use Programm (CUP) der deutschen Arbeitsgruppe nicht nachvollzogen werden [357]. Es wurden 111 Patienten rekrutiert und die Raten an Neutropenien, Leukopenien sowie Anämien lagen bei 7,2%, 9,0% und 4,5%. Gastrointestinale Grad-3/4-Nebenwirkungen wurden nur bei 0,9% der Patienten beobachtet. Mit

großer Wahrscheinlichkeit waren die deutlichen Differenzen im Nebenwirkungsspektrum auf die Erfahrung der Therapeuten, die leitlinienbasierte Applikation von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor) ab Zyklus 1 und auf die präventiven Maßnahmen hinsichtlich der gastrointestinalen Toxizität zurückzuführen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen die Daten des europäischen CUP, welches 746 Patienten unter CBZ-Therapie evaluierte [358]. 325 Patienten (43,5%) waren ≥ 70 Jahre alt und 145 (19,4%) waren ≥ 75 Jahre alt. Die Art und die Häufigkeit der Grad-3- und Grad-4-Toxizitäten unterschieden sich bis auf eine häufiger auftretende Neutropenie bei den älteren Männern (19,7% versus 15%) nicht signifikant zwischen den Altersgruppen. G-CSF wurde bei den Senioren häufiger in Zyklus 1 (58,5% versus 47%) und während der Therapie angewendet (66,8% versus 58%). Es wurde ein Risikomodell entwickelt, das mit dem Auftreten schwerwiegender Grad-3- und Grad-4-Toxizitäten assoziiert war: Alter > 75 Jahre, Zyklus 1 und Neutrophile $< 4.000/\text{mm}^3$ vor der CBZ-Gabe waren mit neutropenen Komplikationen assoziiert. Selbst bei Vorliegen aller Risikofaktoren konnte eine signifikante neutropene Komplikation durch die Applikation von G-CSF um 30% reduziert werden (Odds Ratio [OR] = 0,70; 95%-KI: 0,50–0,99; $p = 0,04$).

Eine weitere prospektive randomisierte klinische Phase-III-Studie evaluierte CBZ (25 mg/m² alle drei Wochen, maximal zehn Zyklen) im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid. In die Studie wurden 255 Patienten eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression innerhalb der ersten zwölf Monate einer ARTA-Therapie aufwiesen. Zusätzlich hatten die untersuchten

Patienten vor oder nach der Applikation der ARTAs eine Docetaxeltherapie erhalten. Das primäre Studienziel war die Verbesserung des rPFS [359]. Erfolgte die Randomisierung in den Arm der ARTA-Therapie, so erhielten die mit AA/P vorbehandelten Patienten Enzalutamid oder umgekehrt. Das mediane Follow-up betrug 9,2 Monate. Das primäre Studienziel wurde bei einem medianen rPFS von 8,0 Monaten versus 3,7 Monate (HR = 0,54; $p < 0,001$) erreicht. Das mediane Gesamtüberleben war im CBZ-Arm mit 13,6 Monaten versus 11,0 Monate im Kontrollarm (HR = 0,64; $p = 0,008$) ebenfalls überlegen. Die Frequenz therapieassoziierter Nebenwirkungen unterschied sich zwischen den beiden Therapiearmen nicht signifikant (56,5% versus 52,4%). Die Studie zeigt auf, dass CBZ bei Patienten mit einem entsprechend guten Allgemeinzustand eine bessere onkologische Effektivität aufweist als eine weitere nichtzytotoxische Behandlung.

Radioligandentherapie mit Lutetium-177-PSMA

Die therapeutische Effektivität der Radioligandentherapie mit Lutetium-177-PSMA wurde in zwei prospektiven randomisierten klinischen Studien geprüft: der TheraP-Studie sowie der VISION-Studie. Die TheraP-Studie ist eine prospektive randomisierte klinische Phase-II-Studie, die 200 Patienten mit einem mCRPC nach einer antihormonellen Kombinationstherapie und nach einer Docetaxeltherapie in die beiden Therapiearme Cabazitaxel versus Lutetium-177-PSMA randomisierte. Die Radioligandentherapie wurde dabei in Sechswochenintervallen in einer Dosis von 8,5 GBq mit maximal sechs Zyklen verabreicht. Cabazitaxel wurde in einer Dosierung von 20 mg/m² in Dreiwochenintervallen mit maximal zehn Zyklen appliziert.

Unter Lutetium-177-PSMA zeigte sich ein signifikant besseres PSA-Ansprechen (PSA-Reduktion $> 50\%$: 66% versus 37%; $p < 0,001$), ein längeres PFS (HR = 0,63; $p = 0,0028$) sowie eine signifikant reduzierte Rate an Grad-3- und -4-Toxizitäten (33% versus 53%). Die harten Endpunkte des Gesamtüberlebens beziehungsweise des tumorspezifischen Überlebens stehen jedoch noch aus.

In der VISION-Studie wurden 831 Patienten mit einem progredienten mCRPC nach einer Therapie mit ≥ 1 ARTA und mindestens einer taxanhaltigen Chemotherapie 2 : 1 in die beiden Arme Lutetium-177-PSMA und Standard of Care (SOC) randomisiert, wobei SOC die Gabe von Cabazitaxel ausschloss [360]. Alle Patienten mussten mindestens eine PSMA-PET/CT-positive Läsion aufweisen, deren Galliumaufnahme höher als in der Leber gewesen sein musste. Das rPFS sowie das Gesamtüberleben stellten die beiden primären Studienendpunkte dar. Für die Gesamtkohorte der randomisierten Patienten ergab sich ein Vorteil im rPFS mit einer HR = 0,43 ($p < 0,001$), der in einer Verlängerung des rPFS von 8,8 gegenüber 3,6 Monaten resultierte. Das Gesamtüberleben in der Kohorte der randomisierten Patienten zeigte einen Vorteil von 15,3 Monaten versus 11,3 Monate (HR = 0,62; $p < 0,001$). Bezüglich des Toxizitätsspektrums führte die Kombination Lutetium-177-PSMA plus SOC gegenüber SOC zu einer deutlichen Zunahme der Grad-3-bis -5-Nebenwirkungen (8,1% versus 2,4%), vornehmlich bedingt durch hämatotoxische Nebenwirkungen.

Beide Studien zeigen positive Signale der PSMA-basierten Radioligandentherapie. Jedoch müssen beide Studien noch mit Vorsicht interpretiert werden. Für die TheraP-Studie fehlen

noch die harten Enddaten, für die VISION-Studie liegt ein sub-optimaler Komparator vor. Für die Anwendung der Radioligandentherapie in den genannten klinischen Szenarien fehlt noch die Zulassung.

Bis zur Zulassung sollte die Indikation zur Lutetium-177-PSMA-Therapie in einem interdisziplinären Tumor-Board auf Grundlage der publizierten Konsensempfehlungen gestellt werden, die in der untenstehenden Tabelle 5 gelistet sind.

Tabelle 5: Konsensempfehlungen zur Radionuklidtherapie mit Lutetium-177-PSMA

Interdisziplinärer Konsens [361]	
<p>Konstellation 1 progrediente oder klinisch symptomatische oder frakturgefährdete Knochenmetastasen ohne therapiebedürftige lymphonoduläre oder viszerale Metastasen</p>	<p>Konstellation 2 therapiebedürftige lymphonoduläre oder viszerale Metastasen mit oder ohne zusätzliche Knochenmetastasen</p>
Ausgeschöpft oder kontraindiziert sind	
<ul style="list-style-type: none"> – Bisphosphonate oder Denosumab – Analgetika, wenn Schmerzen die Indikation für Lutetium-177-PSMA-RI sind – Abirateron oder Enzalutamid – Chemotherapie: Docetaxel, ggf. Docetaxel-Reinduktion, Cabazitaxel – nuklearmedizinische Therapie: Radium-223 oder Samarium-153 – lokale operative oder strahlentherapeutische Interventionen – (im Einzelfall Prednison, ggf. in Kombination mit Mitoxantron) 	<ul style="list-style-type: none"> – Abirateron oder Enzalutamid – Chemotherapie: Docetaxel, ggf. Reinduktion, Cabazitaxel – (stereotaktische) Radioio einzelner symptomatischer Metastasen – Radiofrequenzablation bei Lebermetastasen – lokale operative Intervention – (im Einzelfall Prednison, ggf. in Kombination mit Mitoxantron)

Kommentar 62

Im Falle einer Progression nach der Kombination von ADT plus Apalutamid steht als therapeutische Option durchaus die Gabe von **Abirateron** zur Verfügung. In der TITAN-Studie erhielten 24,1% beziehungsweise 40% der Patienten in der Progression eine Therapie mit AA/P beziehungsweise eine taxanbasierte systemische Chemotherapie. Betrachtet man die Zeit bis zur zweiten Progression nach einer antihormonellen versus eine zytotoxische Therapie, sprechen zwar statistisch signifikante Vorteile für die Chemotherapie als Zweitlinientherapie, diese sind jedoch nicht klinisch relevant. In Abhängigkeit der Komorbiditäten, der tumorbiologischen Parameter sowie der Präferenz des Patienten kann somit eine der beiden Therapieoptionen ausgewählt werden.

Wurde die ADT mit Abirateron oder Enzalutamid zur Therapie des mHSPC kombiniert, ist zu beachten, dass generell die Sequenz von zwei ARTAs wie Abirateron und Enzalutamid aufgrund der geringen Ansprechraten nicht zu empfehlen ist. Die Studie PLATO schloss 509 Männer mit einer Progression nach einer Enzalutamidtherapie ein und randomisierte sie in die beiden Arme Enzalutamid plus Abirateron versus Abirateron plus Placebo. Dabei zeigte sich ein PSA-Ansprechen von 2,5%, das PFS betrug in beiden Gruppen im Median 5,7 Monate [329]. Eine weitere multizentrische Kohortenstudie konnte aufzeigen, dass die Applikation von Enzalutamid im Progress nach Abirateron bei einer PSA-Ansprechraten von 27% und einem medianen rPFS von 8,1 Monaten deutlich effektiver ist. Bezüglich der Sequenz sollte somit primär mit AA/P begonnen werden [330]. In einer weiteren multizentrischen, prospektiven

randomisierten Cross-over-Studie untersuchten Khalaf et al. 136 Patienten mit mCRPC und einer Progression nach Enzalutamid oder Abirateron, die in der Zweitlinie der jeweils anderen ARTA-Therapie zugeführt wurden [331]. Dabei war das PSA-Ansprechen in der Zweitlinie bei Abirateron nach Enzalutamid signifikant geringer als bei Enzalutamid nach Abirateron (6% versus 43%; $p < 0,001$). Zudem waren sowohl das mediane PFS als auch das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe mit Abirateron in der Erstlinie länger als in der Vergleichsgruppe.

Die Gabe von **Docetaxel** ist eine Therapieoption des mCRPC mit hoher therapeutischer Effektivität bei einer Progression nach Abirateron oder Enzalutamid. Es liegen zwar keine prospektiven randomisierten Studien vor, jedoch gibt es eine Vielzahl von retrospektiven aussagekräftigen Untersuchungen. So konnten sowohl de Bono et al. als auch Mezynski et al. ein PSA-Ansprechen von 39–59% unter Docetaxel nach Abirateron nachweisen [362]. Die Autoren konnten zeigen, dass insbesondere Patienten mit ungünstigen Ausgangsbefunden wie einem hohen PSA-Wert, einer ausgedehnten Tumorlast sowie einem entdifferenzierten PCA von der sekundären Chemotherapie im Vergleich zu einer Therapie mit ARTAs bezüglich des Gesamtüberlebens profitieren ($HR = 0,52$; $p = 0,004$) [363].

Auch die Therapie mit **Cabazitaxel** ist eine mögliche Option, die in Abhängigkeit der patientenspezifischen und tumorspezifischen Parameter in der Progression nach ARTAs entsprechend den Daten der prospektiven randomisierten CARD-Studie eingesetzt werden kann [359]. In die CARD-Studie wurden 255 Patienten eingeschlossen, die einen Progress nach einer

ARTA-Therapie (vor oder nach Docetaxel) erlitten. Sie wurden entweder in den Therapiearm mit Cabazitaxel in einer Dosierung von $25 \text{ mg/m}^2 + \text{G-CSF}$ alle drei Wochen oder in den Therapiearm mit einer erneuten Gabe eines alternierenden ARTA randomisiert. Das primäre Studienziel war das rPFS. Das mediane rPFS nach einem Follow-up von 9,2 Monaten lag bei 8,0 Monaten versus 3,7 Monate mit einem Vorteil für die Cabazitaxeltherapie. Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,6 versus 11,0 Monate ($HR = 0,64$; $p = 0,008$) und das mediane PFS lag bei 4,4 Monaten versus 2,7 Monate ($HR = 0,52$; $p < 0,001$). Auch wenn sich in dieser Studie ein signifikanter Vorteil für die frühe Cabazitaxeltherapie abzeichnet, muss der suboptimale Komparator berücksichtigt werden. Zudem muss berücksichtigt werden, dass in der Gruppe der Patienten mit einer ARTA-Therapie deutlich mehr Patienten mit einer initialen De-novo-Metastasierung, einer Lebermetastasierung sowie einer vorausgegangenen Enzalutamidtherapie waren.

Zusätzlich zu den klassischen antihormonellen sowie zytotoxischen Therapieoptionen steht mit dem PARP-Inhibitor (PARP = Poly-[ADP-Ribose-]Polymerase) Olaparib eine molekulare zielgerichtete Therapie für die Patienten zur Verfügung, die nach einer Progression unter einer ADT plus ARTA eine Mutation des BRCA1/2 aufweisen. Die Grundlage für die Zulassung dieser Substanz liegt in der PROFOUND-Studie begründet, die 256 Patienten mit mCRPC und Tumorprogression unter Abirateron oder Enzalutamid 2 : 1 in die beiden Therapiearme Olaparib versus Abirateron oder Enzalutamid mit dem primären Studienziel des rPFS randomisierte [364]. Die Patienten wurden in zwei

Kohorten unterteilt: Patienten der Kohorte A (n = 245) wiesen eine Mutation in den Genen BRCA1 oder 2 beziehungsweise ATM auf, während in die Kohorte B Patienten mit Mutationen von zwölf anderen DNA-Damage-Repair(DDR)-Genen integriert wurden. In der Kohorte A wurde das primäre Studienziel, das rPFS, von 7,4 Monaten versus 3,6 Monate (HR = 0,34; p < 0,001) erreicht, während sich das Gesamtüberleben mit 18,5 Monaten versus 15,1 Monate nicht statistisch signifikant voneinander unterschied. In der Olaparibgruppe wurde eine deutlich erhöhte Nebenwirkungsrate an Grad ≥ 3 (51% versus 38%) dokumentiert. Im Vordergrund standen hierbei Anämie (21% versus 5%) sowie Übelkeit. Eine Analyse der Überlebensdaten nach längerem Follow-up bestätigt den Benefit für Olaparib in Kohorte A (19,1 versus 14,7 Monate; HR = 0,69; p = 0,02) [365]. Zusammenfassend kann man sagen, dass eine molekularpathologische Analyse auf das Vorliegen von BRCA1/2 bei allen Patienten bereits veranlasst werden sollte, wenn eine Therapie mit einem der ARTA initiiert wird. Dabei kann das initiale Prostatagewebe oder auch eine Biopsie aus progredienten Metastasen zur Analyse verwendet werden.

Kommentar 63

Die Gabe von Prednison/Prednisolon in der kastrationsresistenten Situation führt zu einem Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise auch der klinischen Progression. Nachgewiesen wurden ebenso positive Effekte im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte wie Schmerz, Inappetenz, Fatigue und allgemeine Lebensqualität. Diese sind in der palliativen Therapiesituation sicher von besonderer Bedeutung [366].

Die aktualisierte Leitlinie weist Prednisolon daher – in Übereinstimmung mit der niederländischen Leitlinie – bei symptomatischen Patienten eine besondere Stellung zu. Beschrieben wurde ein Abfall des PSA-Wertes auch bei niedrig dosierter Gabe von Dexamethason (0,5 mg/Tag) bei knapp 50% der behandelten Patienten (49/102) [367]. Eine entsprechende Empfehlung hat Einzug in die NICE-Leitlinie gefunden [284]. Vergleichende Studien der verschiedenen Steroide liegen bislang nicht vor.

Kommentar 64

Bei einem guten Allgemeinzustand kann gegebenenfalls unter Beibehaltung der ADT auch eine Docetaxel-Rechallenge bei initial gutem Ansprechen mit einer PSA-Regression $> 50\%$ im Sinne einer Drittlinientherapie erfolgen.

Dabei ist bei 60–70% der Patienten mit einem erneuten Ansprechen zu rechnen [368]. Die intermittierende versus die kontinuierliche Docetaxelgabe wird daher in einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie geprüft. Mitoxantron ist nach Progress unter Docetaxel hingegen nicht effektiv. Eine Alternative zur taxanbasierten Chemotherapie scheint die Kombinationstherapie aus Doxorubicin (40 mg/m²), dosiseskaliertem Cyclophosphamid (800–2.000 mg/m²) und Estramustinphosphat (EMP) darzustellen. Eine PSA-Response über 23 Monate war bei 46% der Patienten feststellbar [369].

Die S3-Leitlinie spricht für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung nach einer Docetaxeltherapie und mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index $<$ 70 %) zusätzlich zur symptombezogenen Therapie eine „Kann“-Empfehlung für folgende Therapieoptionen aus:

- Abirateron plus Prednison/Prednisolon
- Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte PCA zurückzuführen ist
- Enzalutamid
- Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)

Die Sequenztherapie nach einer AR-gerichteten Behandlung ist häufige Praxis. Es liegen jedoch keine Daten aus prospektiven randomisierten Studien vor. Die Daten zum Einfluss von Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Radium-223 in der Sequenz beschränken sich auf Fallserien, sodass das Wissen über zusätzliche Nebenwirkungen oder den Einfluss auf das PFS oder die Gesamtüberlebenszeit sehr limitiert ist. Es lässt sich derzeit nicht beurteilen, ob eine zweite AR-gerichtete Behandlung nach einem Progress unter dem jeweils anderen Wirkstoff möglicherweise weniger effektiv ist als eine Chemotherapie (Docetaxel). Geklärt ist aber, dass die Ansprechrate auf Enzalutamid nach einer vorherigen Therapie mit Abirateron geringer ist als in der Erstlinientherapie und umgekehrt (18–34 % versus 78 % sowie 9 % versus 62 %) [370, 371].

Kommentar 65

Mehr als 90 % der Patienten mit einem CRPC weisen Knochenmetastasen auf, die mit erheblichen Komplikationen vergesellschaftet sein können [372]. Ossäre Metastasen sind die

wesentliche Ursache für eine reduzierte Lebensqualität, eine erhöhte tumorspezifische Sterberate sowie eine Behinderung im Alltagsleben [373].

Für die supportive Therapie mit ZA oder Denosumab ist eine zahnärztliche oder kieferchirurgische Untersuchung vor der Einleitung der Therapie eine unabdingbare Voraussetzung, um den Zahnstatus gegebenenfalls zu sanieren und das Risiko einer späteren aseptischen Kiefernekrose zu reduzieren. Alle Patienten bedürfen einer begleitenden Gabe von Kalzium und Vitamin D. Insbesondere unter Denosumab sind die Serumkalziumwerte regelmäßig zu kontrollieren.

ZA in einer Dosierung von 4 mg intravenös alle vier Wochen führte zu einer signifikanten Reduktion der SRE gegenüber Placebo bei CRPC [300, 301]. Vor Beginn der Therapie ist eine Kontrolle der Nierenfunktion unerlässlich. Bei einer reduzierten Nierenfunktion darf ZA nicht angewendet werden.

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den RANKL und zugelassen zur Therapie von Patienten mit erhöhtem Osteoporoserisiko oder einer Fraktur unter einer Hormontherapie (Alter $>$ 70 Jahre und Osteopenie oder Anamnese einer osteoporotischen Fraktur) [374]. Für diese Indikation ist eine Dosierung von 60 mg vorgesehen. In einer weiteren klinischen Phase-III-Studie konnte die Zeit bis zum ersten SRE unter Denosumab gegenüber ZA signifikant von 17,1 Monaten auf 20,7 Monate verlängert werden (HR = 0,82; 95%-KI: 0,71–0,95; $p = 0,0002$ für Nichtunterlegenheit; $p = 0,008$ für Überlegenheit) [303]. Smith et al. führten eine prospektive randomisierte klinische Phase-II-Studie mit Denosumab 120 mg alle vier Wochen versus

Placebo bei 1.423 Patienten mit einem CRPC ohne Metastasen-nachweis bei aggressiver PSA-Kinetik (PSA > 8,0 ng/ml und/ oder PSA-Verdopplungszeit < zehn Monate) durch [299]. Der primäre Studienendpunkt war die Zeit bis zum Auftreten der ersten symptomatischen oder asymptomatischen Knochenmetastase. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Knochenmetastase wurde signifikant um 4,2 Monate verlängert (29,5 versus 25,2 Monate, $p = 0,028$). Das knochenmetastasenfreie Überleben wurde signifikant um 16%, 23% beziehungsweise 29% bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von < zehn Monaten, < sechs Monaten beziehungsweise < vier Monaten verlängert. In der Verumgruppe wurde jedoch eine signifikante Erhöhung aseptischer Kiefernekrosen (5%) sowie therapiebedürftiger Hypokalzämien beobachtet.

Kommentar 66

Die molekulare Testung archivierten Gewebes oder einer Biopsie aus progredienten Metastasen auf das Vorliegen von Mutationen der DNA-Reparaturgene sollte bei allen Patienten in der Sequenztherapie eines mCRPC erfolgen, um die Möglichkeit einer Behandlung mit Inhibitoren der PARP zu evaluieren. Die PARP-Inhibitoren zeigen bei Vorhandensein spezifischer Mutationen oder Deletionen eine Ansprechrate von bis zu 80%, wie mehrere klinische Studien zeigten [364].

In der prospektiven Studie PROFOUND wurden Patienten mit mCRPC und einer Progression nach ein bis zwei Chemotherapien und ein bis zwei ARTAs in einen Olaparib- oder einen ARTA-Arm randomisiert [364]. Zwei Kohorten von Patienten wurden separat analysiert: Kohorte A wies Mutationen von BRCA1/2

oder ATM auf und Kohorte B hatte Mutationen in anderen DDR-Genen. Die Patienten wurden entweder mit Olaparib in einer Dosierung von zweimal 300 mg/Tag oder mit einem ARTA therapiert. Der primäre Endpunkt der Studie war das rPFS, welcher mit 7,4 Monaten versus 3,6 Monate ($HR = 0,34$; $p < 0,001$) erreicht wurde. Ebenso zeigte sich ein klinisch relevanter Benefit der Olaparibtherapie bezüglich des medianen Gesamtüberlebens (18,5 versus 15,1 Monate; $HR = 0,64$; $p = 0,02$). Der Vorteil des rPFS zeigte sich auch in der Gesamtkohorte mit 5,8 Monaten versus 3,5 Monate ($HR = 0,49$; $p < 0,001$). Die Häufigkeit therapieassoziierter Toxizitäten war in der Olaparibgruppe mit 51% versus 38% höher, es standen die bekannten Toxizitäten wie Anämie im Vordergrund.

Aufgrund der oben genannten Daten wurde Olaparib in der Therapie des mCRPC bereits im ersten Progress nach einer Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen, sofern sich eine BRCA1/2-Mutation als Keimbahn- oder somatische Mutation darstellt.

Die TALAPRO-Studie schloss 100 Männer mit einem progredienten mCRPC und messbaren Weichteilmetastasen ein, die 1,0 mg/Tag Talazoparib erhielten. Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation zeigten eine objektive Ansprechrate von 43,9% bei einem medianen rPFS von 9,3 Monaten, während Patienten mit Mutationen anderer DDR-Gene ein sehr geringes bis kein Ansprechen erkennen ließen [375].

In die mittlerweile abgeschlossene TRITON-2-Studie wurden mCRPC-Patienten mit einer dokumentierten Progression nach

einem ARTA und mindestens einer systemischen Chemotherapie eingeschlossen, wenn eine somatische oder eine Keimbahnmutation der DDR-Gene nachgewiesen werden konnte. Diese Patienten erhielten den in den USA mittlerweile zugelassenen PARP-Inhibitor Rucaparib in einer Dosierung von zweimal 600 mg/Tag bis zur radiologischen Progression oder einem Therapieabbruch aus anderen Gründen. Ähnlich wie in den bereits zitierten Studien zeigte sich eine objektive Remission beziehungsweise eine stabile Erkrankung bei 43,9% beziehungsweise 45,6% der Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation, während die Ansprechraten bei Patienten mit Mutationen anderer DDR-Gene minimal oder nicht vorhanden waren.

Kommentar 67

Bei 15–20% der mit Docetaxel therapierten Patienten kann es durch eine verstärkte Apoptose der Tumorzellen mit PSA-Freisetzung zu einem initialen PSA-Anstieg während der ersten ein bis drei Zyklen der Therapie kommen [376]. Dieses Flare-up ist prognostisch nicht relevant und sollte nicht zum vorzeitigen Therapieabbruch führen. Es muss aber nach vier Wochen in regrediente PSA-Werte münden, sonst ist die Erkrankung definitiv progredient.

In aller Regel kommt es nach drei Zyklen der Therapie zu einer PSA-Regression. Die Docetaxeltherapie sollte somit nicht zu frühzeitig unter dem Verdacht einer Docetaxelresistenz beendet werden.

Kommentar 68

Das mittlere Überleben nach einer primären Docetaxeltherapie korreliert streng mit dem PSA-Abfall zum Ende der Systemtherapie [377, 378]. Patienten, deren PSA-Werte auch nach dem dritten oder vierten Therapiezyklus nicht abfallen, profitieren nicht von der Docetaxeltherapie, sodass diese insbesondere bei fehlender Symptomatik vorzeitig beendet werden sollte.

Neben dem PSA-Abfall korrelieren das Vorliegen einer Anämie, viszerale Metastasen, der Schmerzstatus und eine Progression ossärer Läsionen im Skelettszintigramm mit der Prognose.

Kommentar 69

Bei der Anwendung von Docetaxel ist eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden zur Vermeidung einer allergischen Reaktion besonders wichtig (Reduktion einer allergischen Reaktion von > 20% auf 2%) [337, 379]. Kältehandschuhe und Nagelpflege reduzieren das Risiko der Onycholyse von 51% auf 11%. Laborkontrollen konzentrieren sich wegen der hepatischen Elimination von Docetaxel auf Leberwertkontrollen sowie aufgrund der Hämatotoxizität auf Blutbildkontrollen. Bei relevanten Laborveränderungen (alkalische Phosphatase \geq 2,5-facher oberer Normalwert, Transaminasenanstieg \geq 1,5-facher oberer Normalwert, Neutropenie von \leq 1.500/ μ l oder Thrombopenie \leq 90.000/ μ l) sollte eine Dosisreduktion auf 75% erfolgen. Langfristig ist nach einer Docetaxelgabe eine Neuropathie nicht selten. Hierauf sollte engmaschig geachtet werden.

Bei Cabazitaxel ist besonders auf die gefürchtete febrile Neutropenie zu achten, von Todesfällen wurde berichtet. In der Behandlungsrealität werden allerdings weniger therapiebedingte

Todesfälle gesehen als in der Zulassungsstudie berichtet [357]. Trotzdem sollte Cabazitaxel unter sorgfältigem Monitoring von erfahrenen Ärzten verabreicht werden. Bei Berücksichtigung der in der folgenden Abbildung dargestellten Parameter kann das Risiko für signifikante Neutropenien reduziert werden:

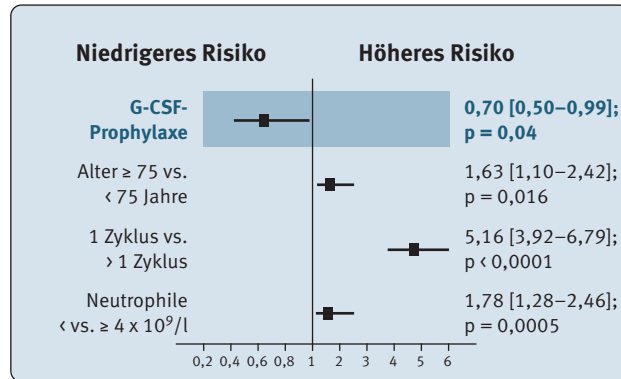


Abbildung 1: Prädiktoren für eine Neutropenie \geq Grad 3 und/oder neutropenische Komplikationen (multivariate Analyse) (modifiziert nach [357])

Kommentar 70

Der Androgenbiosynthesehemmer (CYP17-Hemmer) Abirateron bewirkt eine extragonadale Hormonsuppression [380]. Als sehr häufige Nebenwirkungen ($> 10\%$) wurden beobachtet: Harnwegsinfektionen, Hypokaliämie, Hypertonie und Ödeme. Weitere relevante Nebenwirkungen sind Herzerkrankungen, Lebertoxizität und Frakturen [352].

Kommentar 71

Zu den häufigsten Nebenwirkungen bei Apalutamid gehören Hautausschläge, Hypothyreose und Knochenbrüche [381].

Kommentar 72

Zu den häufigsten Nebenwirkungen unter Darolutamid gehören arterielle Hypertonie bei 3,1%, akute Harnverhaltung bei 1,6% sowie eine Anämie bei 0,8% der Patienten.

Kommentar 73

Bei Gabe des AR-Blockers Enzalutamid wurden Kopfschmerzen und Hitzewallungen sehr häufig ($> 10\%$) berichtet. In seltenen Fällen (0,8%) traten Krampfanfälle auf. Bei Enzalutamid sind Hypertonie und Müdigkeit die häufigsten Nebenwirkungen [344].

Kommentar 74

Bei einer Therapie mit Radium-223 wurden Diarrhöen, Übelkeit, Erbrechen und Thrombozytopenien am häufigsten beobachtet. Des Weiteren kann eine Neutropenie auftreten [310].

Kommentar 75

Die Therapie ossärer Metastasen sollte fester Bestandteil des Gesamttherapiekonzeptes sein.

Kommentar 76

Bei Knochenmetastasen soll gemäß der aktualisierten Leitlinie eine lokale perkutane Bestrahlung in folgenden Situationen erfolgen [1]:

- bei persistierenden lokalen Schmerzen
- bei einer drohenden spinalen Kompression
- nach operativer Stabilisierung
- bei erhöhtem Frakturrisiko

Die Bestrahlung sollte fraktioniert erfolgen, eine Schmerzlinderung ist nach drei bis acht Tagen zu erwarten. Bei drohender Kompression ist die frühzeitige strahlentherapeutische Intervention entscheidend.

Die operative Therapie gehört ebenso wie die Schmerztherapie insbesondere bei Instabilitäten zum Gesamtkonzept der Therapie.

Kommentar 77

Eine randomisierte Studie zeigte für die operative Dekompression und perkutane Radiatio signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Wiedererlangung der Gehfähigkeit als für die alleinige Bestrahlung [382].

Kommentar 78

Beim CRPC mit Knochenmetastasen gibt die S3-Leitlinie eine „Soll“-Empfehlung für den Einsatz des monoklonalen Antikörpers Denosumab oder von ZA. ZA zeigte als einziges untersuchtes Bisphosphonat eine signifikante Senkung des Auftretens skelettaler Ereignisse (insbesondere pathologischer Frakturen) im Vergleich zu Placebo. Beachtet werden müssen beim Einsatz der Substanzen Nierenfunktionsstörungen bei ZA [383] sowie bei beiden Substanzen Kieferosteonekrosen und Hypokalzämien [384, 385]. Generell sollen beide Wirkstoffe nur in Kombination mit täglich oral mindestens 500 mg Kalzium und 400 I. E. Vitamin D gegeben werden.

Nach der derzeitigen Studienlage sind ZA und Denosumab als gleichwertig im Hinblick auf die Vermeidung skelettaler Komplikationen zu betrachten. Kieferosteonekrosen treten bei beiden Substanzen etwa gleich häufig auf (Denosumab 2 %, ZA 1 %). Das Risiko steigt bei längerer Behandlungsdauer. Vor der Therapie sollten entzündliche Prozesse im Zahnhalteapparat ausgeschlossen werden.

Kommentar 79

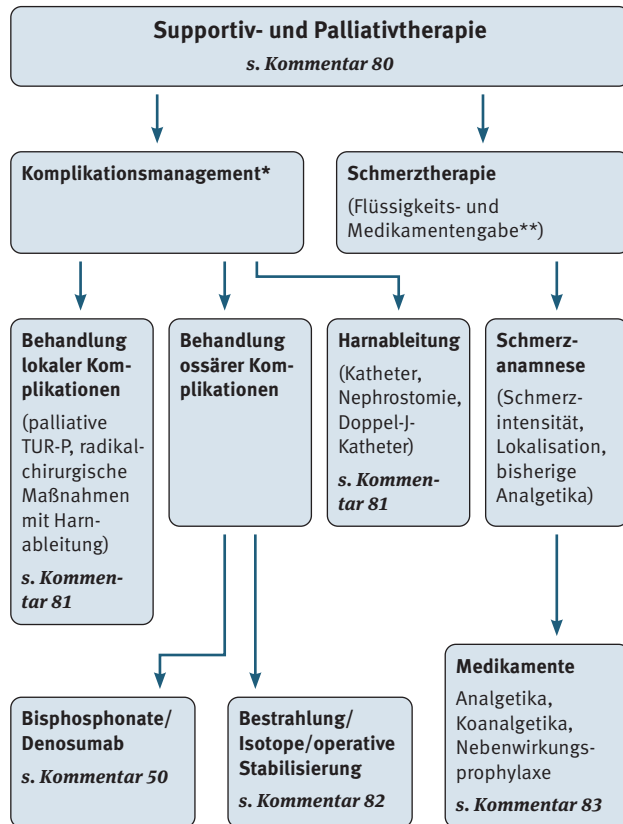
In randomisierten Studien haben sich Radionuklide als wirksam zur Schmerzreduktion bei diffusen Knochenschmerzen im hormonrefraktären Stadium erwiesen. Zugelassen sind Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186 und Radium-223.

Eine Verlängerung der Überlebenszeit wurde für die Therapie mit Radium-223 bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG \leq 2) ohne Nachweis viszeraler Metastasen aufgezeigt (siehe auch Kommentar 57) [346].

Palliative Therapieoptionen

5

Palliative Therapieoptionen



* Die Notwendigkeit zur Anlage von Magen- oder PEG-Sonden besteht bei Prostatakarzinompatienten in der Palliativphase nur sehr selten. Gleiches gilt für die Punktion von Peritoneal- oder Perikardergüssen oder für die Notwendigkeit zur Anlage eines Tracheo- oder Enterostomas.

** Venenverweilkatheter sind in der Regel nur erforderlich, um eine kurzfristige i. v. Gabe von Medikamenten oder einer Flüssigkeit zu ermöglichen. Eine längerfristige Flüssigkeitsgabe kann besser über eine subkutane Gabe erfolgen. Ein implantierter Katheter (Port) stellt bei fehlenden Alternativen eine weitere Option dar.

Kommentar 80

Per definitionem soll die Palliativmedizin die Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen im Rahmen der Therapie einer lebensbedrohenden Erkrankung verbessern. Die Palliativmedizin soll frühzeitig zum Einsatz kommen, auch in Verbindung mit lebensverlängernden Therapien (siehe auch Kommentar 81). Ziel ist die Linderung von Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Zur Vertiefung sei auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen [386].

Zu **Sport und Ernährung** gibt es in den S3-Leitlinien keine eindeutigen Empfehlungen. Eine Vielzahl von klinischen Studien weist gerade bei Patienten unter ADT auf die Bedeutung einer ausgewogenen Ernährung sowie von dosierter körperlicher Aktivität, beispielsweise durch Kraft- und Ausdauersport, hin [387–389]. Bisher ist jedoch nicht eindeutig belegt, ob damit nur die Nebenwirkungen der ADT reduziert werden können oder auch ein positiver Einfluss auf die Krebsprävention und das onkologische Therapieergebnis ausgeübt wird.

Bezüglich der diätetischen Maßnahmen sollte eine Umstellung der Ernährung von der typisch westlichen hin zu einer mediterranen Kost erfolgen. Die klassische Nahrungsmittelzusammensetzung in westlichen Industrienationen ist geprägt von einem hohen Anteil tierischer Fette, verarbeitetem Fleisch, raffiniertem Getreide, kalorienreichen Getränken, Fertiggerichten und Soßen. Die mediterrane Kost hingegen ist geprägt durch einen geringen Fleisch-, aber hohen Fischanteil, durch gekochte Kartoffeln, Hülsenfrüchte, Gemüse und Obst sowie Pflanzenöle.

In einer prospektiven randomisierten Studie an Patienten mit einem PCA unter ADT konnte nachgewiesen werden, dass ein sechsmonatiges Interventionsprogramm, bestehend aus dosierter körperlicher Aktivität unter Anleitung sowie aus einer Diätberatung nach nationalen Empfehlungen, zu einer signifikanten Reduktion von Körpergewicht, Body-Mass-Index und prozentualem Körperfettanteil führte. Auch die funktionelle Kapazität wurde signifikant verbessert [390].

Die Umstellung der Ernährungsgewohnheiten hin zu einer mediterranen Diät ist vergesellschaftet mit einer geringeren Rate an aggressiven, lokal begrenzten oder fortgeschrittenen PCAs.

Die Addition von Probiotika und Präbiotika kann ebenso wenig empfohlen werden wie die zusätzliche Gabe von Selen oder Vitamin D. Die hochdosierte Gabe von Selen und Vitamin D kann sogar zu einer Verschlechterung der Prognose führen [391].

Bezüglich der körperlichen Aktivitäten konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus Krafttraining und aerober Anstrengung einen positiven Effekt auf die therapieassoziierten Nebenwirkungen ausüben kann. Krafttraining im Sinne isometrischer Übungen unter einer ADT kann die Muskelmasse und Muskelkraft bei abnehmendem Fettgehalt des Körpers aufrechterhalten, während die aerobe Aktivität möglichen kardiovaskulären Nebenwirkungen vorbeugen und eine Fatiguesymptomatik verbessern kann [392]. Der Erhalt der Muskelmasse scheint zudem von besonderer Bedeutung: Ohne Prävention reduziert sie sich beim Tumorpatienten durch Therapiemaßnahmen und Inaktivität schnell, was mit einer Verschlechterung der Prognose verbunden ist [393].

Die sportlichen Maßnahmen sollten jedoch bei untrainierten Personen unter professioneller Anleitung begonnen und kontrolliert werden.

Die Implementierung von phytotherapeutischen Ansätzen wie der Addition von Sulforaphanen, grünem Tee, Brokkoliextrakten, Lycopinen und Soja kann aufgrund fehlender Evidenz nicht empfohlen werden [394].

Im Hinblick auf supportive Therapiemaßnahmen durch naturheilkundliche Ansätze kann Ingwer gegen Übelkeit/Erbrechen angewendet werden. Pfefferminztee scheint das Mittel der Wahl bei Mundtrockenheit, die Fatigue kann eventuell durch Ginseng günstig beeinflusst werden. Der beliebte Granatapfelextrakt ist leider nie placebokontrolliert untersucht worden. Da keine negativen Auswirkungen bekannt sind, kann er bei gezielter Nachfrage des Patienten eingesetzt werden.

Ausdrücklich abzuraten ist von alternativer Medizin (Vitamin B17, Amygdalin) sowie jeglichen Formen von Krebsdiäten (Fasten, ketogene Diät durch Verzicht auf Kohlenhydrate), die breit angepriesen werden. Diese sind mit einer verminderten Lebensqualität und einer Gewichtsabnahme mit Verschlechterung der Prognose assoziiert [395].

Psychoonkologische Betreuung: Neben der Verbesserung der körperlichen Aktivität und der Ernährungsgewohnheiten sollte den Patienten und deren Partnerinnen oder Partnern ebenfalls eine psychoonkologische Unterstützung in Abhängigkeit des anhand eines Distress-Thermometers (DT) objektiv gemessenen Belastungsprofils angeboten werden [396]. Das DT wurde in verschiedenen Studien als valides Instrument zur Erfassung

der Belastung identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass eine PCA-bedingte Depression zu den häufigen Belastungen der Patienten unter einer Therapie gehört und dass diese zu einer Vielzahl von akuten Interventionen führt, die bei einer adäquaten psychoonkologischen Betreuung vermieden werden können [397]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine entsprechend frühzeitige Intervention sowohl bei den Patienten als auch bei deren Partnerinnen oder Partnern zu einer deutlichen Reduktion der emotionalen Belastung und zu einem günstigeren Krankheitsverlauf führen kann [398, 399].

Dies steht in einem gewissen Gegensatz zum allgemeinen Verständnis, wonach die palliativmedizinische Versorgung in der Regel dann zum Einsatz kommt, wenn diagnostische und therapeutische Verfahren nicht mehr angezeigt sind. In der Regel ist dies bei einer Lebenserwartung von unter sechs bis zwölf Monaten der Fall. Dazu gehört unter anderem die Symptomkontrolle, eine Betreuung zu Hause oder im Tageshospiz beziehungsweise im stationären Bereich sowie die Unterstützung der Familie. Gemäß der WHO-Definition von 2002 soll nach Möglichkeit auch bereits vorbeugend gehandelt werden [400]. Erforderlich ist ein multidisziplinäres Team aus Pflegekräften, geschulten Ärzten, Sozialarbeitern, Physio- und Psychotherapeuten und gegebenenfalls ehrenamtlichen Helfern. Die S3-Leitlinie präzisiert, dass der Patient und seine Angehörigen Informationen über verfügbare Betreuungsangebote (Selbsthilfegruppen, ambulante Pflege, stationäre Pflege, ambulante Hospizdienste, stationäre Hospize, spezialisierte ambulante Palliativversorgung [SAPV], Palliativdienste im Krankenhaus, Palliativstationen) erhalten sollen. Dadurch soll die Erstellung

eines persönlichen Behandlungsplans unter Einbeziehung der individuellen Interessen des Patienten sichergestellt werden.

Kommentar 81

Die Kenntnis palliativer chirurgischer Therapiemaßnahmen in früheren Phasen der Erkrankung wird in Zukunft an Bedeutung zunehmen, nachdem die neuen medikamentösen Therapieoptionen das Überleben der Patienten signifikant verlängert haben. Zudem hat sich gezeigt, dass die neuen systemischen Therapeutika zwar einen positiven Effekt auf die systemischen Metastasen, jedoch kaum einen wachstumshemmenden oder gar regredienten Effekt auf das lokale CRPC haben. Palliative chirurgische Maßnahmen schließen die palliative TUR-P, die RPE und/oder die Zystektomie mit Harnableitung sowie die posteriore Exenteration mit Anlage einer Kolostomie bei Patienten mit günstigen Ausgangsbedingungen ein. Bei adäquater Auswahl der Patienten und entsprechender Expertise des Operateurs kann die Lebensqualität signifikant verbessert werden, wodurch über 80 % der Patienten mehr als 80 % der verbleibenden Überlebenszeit symptomarm bis symptomfrei verbringen können [401]. Die symptomatische Beteiligung des oberen Harntrakts kann die Platzierung einer endoluminalen Ureterschiene oder einer perkutanen Nephrostomie bei schlechtem Allgemeinzustand und/oder kurzer Lebenserwartung erfordern. Bei gutem Allgemeinzustand und entsprechend langer Lebenserwartung sollten rekonstruktive Maßnahmen wie Ureterreimplantation, Ureter-Ileum-Interponat oder Implantation eines Detour-Systems berücksichtigt werden. Die Indikation zu den genannten Maßnahmen sollte in einem

interdisziplinären Tumor-Board diskutiert werden, welches voraussetzt, dass sowohl Urologen als auch Onkologen über die chirurgischen Therapieoptionen informiert sind [402, 403].

Kommentar 82

Die Erfolgsrate der palliativen Strahlentherapie ist bei singulären osteolytischen oder osteoplastischen Metastasen am größten [404]. Persistierende lokale Knochenschmerzen und eine drohende spinale Kompression sind die wesentlichen Indikationen. Bei frakturgefährdeten Osteolysen ist die chirurgische Stabilisierung die vorrangige Option.

Aufgrund der geringen Eindringtiefe/Reichweite der Strahlung wird die Radionuklidtherapie überwiegend bei einer diffusen, kleinherdigen Knochenmetastasierung angewandt. Die Radionuklidtherapie sollte relativ frühzeitig zum Einsatz kommen. Ziel ist die Schmerzreduktion. Mit der maximalen Wirkung kann nach drei bis vier Wochen gerechnet werden.

Kommentar 83

Die orale Medikamentengabe sollte prinzipiell bevorzugt werden. Auch die rektale Applikation kann eine sinnvolle Alternative sein. Die transdermale Applikation ist besonders in der Schmerztherapie durch Verfügbarkeit entsprechender Hautpflaster eine Option. Die meisten Medikamente, die intravenös verabreicht werden können, sind auch subkutan anwendbar [405].

Die Grundregeln der Schmerztherapie lauten: Einnahme nach einem festen Zeitschema, individuelle Dosierung und Dosis-

anpassung, Begleitmedikation zur Nebenwirkungsprophylaxe. Bis zur ausreichenden Schmerzkontrolle sollte eine schrittweise Auftitration erfolgen.

WHO-Stufenschema

Nach wie vor anerkannt und in der S3-Leitlinie mit einer „Soll“-Empfehlung versehen ist das Stufenschema der WHO [406]. Bei konsequenter Anwendung lässt sich bei über 90% der Patienten eine ausreichende und anhaltende Schmerzkontrolle erreichen:

- **Stufe 1:** Nichtopioidanalgetika (Paracetamol, Metamizol) und/oder Antiphlogistika (Diclofenac, Ibuprofen)
- **Stufe 2:** Ergänzung durch mittelstarkes Opioid (Codein, Dihydrocodein, Tramadol, Tilidin)
- **Stufe 3:** Bei unzureichender Wirkung (wenn z. B. 600–900 mg Tramadol oder 400–700 mg Dihydrocodein nicht ausreichen) Einsatz stark wirksamer Opioiden (Morphin, Buprenorphin, Fentanyl, Oxycodon, Hydromorphon). Die direkte Gabe eines retardierten Präparates in 1/10 der bisherigen Tagesdosis ist anzuraten (von z. B. Tramadol retard zweimal 300 mg/Tag wird auf Morphin retard zweimal 30 mg/Tag oder Hydromorphon zweimal 4 mg/Tag umgestellt). Bei Bedarf Ergänzung um ein schnell wirkendes Opioid (z. B. Morphin 5–10 mg oder Hydromorphon 1,3 mg).

Im Vergleich zu Morphin ist Hydromorphon 7,5-fach stärker analgetisch wirksam, Buprenorphin oder Fentanyl sogar 70- bis 100-fach!

Hydromorphon ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz aufgrund niedriger Plasmabindung gut geeignet. Fentanyl kann nicht nur intravenös und subkutan, sondern auch transdermal appliziert werden. Da ein relativ großes Hautareal benötigt wird (welches sieben Tage nach Entfernen des Pflasters frei bleiben sollte), eignet sich das Fentanylpflaster nur für niedrigen und mittleren Opioidbedarf. Geeignet ist es insbesondere dann, wenn orale Opioide aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht toleriert werden. Obligaten Opioidnebenwirkungen muss begegnet werden: dauerhafte Gabe eines Laxans (Macrogol 3350 1–2 Btl. pro Tag, eventuell ergänzt um Natriumpicosulfat 10–15 Tr. pro Tag und ggf. auch dickflüssiges Paraffin 1–2 EL pro Tag). Macrogol 3350 wirkt nach ein bis drei Tagen und benötigt eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr. In den ersten zehn Tagen der Opioidtherapie muss ein Antiemetikum als Begleitmedikation verordnet werden. Mittel der ersten Wahl sind Haloperidol (0,3–0,5 mg alle zwölf Stunden) und Metoclopramid (10 mg alle vier Stunden). Der Einsatz von Fentanyl-nasenspray kann eine wertvolle Ergänzung bei der Schmerztherapie im palliativen Setting sein [407].

Gegebenenfalls sollen physikalische (Lymphdrainage, Lagerung) und psychosoziale Maßnahmen zur Behandlung von Angst, Unruhe, Depression und Fatigue die Schmerztherapie unterstützen.

Koanalgetika

Bei neuropathischen Schmerzen (Nervenkompression oder Polyneuropathie nach Chemotherapie oder RT) kann die zusätzliche Gabe von Antidepressiva sinnvoll sein (Amitriptylin 10–25 mg abends). Bei einschließenden neuropathischen Schmerzen kommen gegebenenfalls Antikonvulsiva zum Einsatz (z. B. Pregabalin 25–50 mg ein- bis zweimal tgl.).

Kortikosteroide haben aufgrund antiödematöser, antiinflammatorischer und antiphlogistischer Wirkung einen hohen Stellenwert zur Optimierung der Symptomkontrolle und zur Steigerung des Wohlbefindens. Sie sind appetitanregend und antiemetisch wirksam. Besonders geeignet ist Dexamethason aufgrund fehlender mineralokortikoider Nebenwirkungen (Anfangsdosis 4–8 mg, nach zehn bis 14 Tagen Dosisreduktion).

Beispielmedikation für einen Patienten mit schmerzhaften os- sären Metastasen:

- initial nicht retardiertes Morphin sechsmal 5 mg bis sechsmal 10 mg
- ab Tag 4 Wechsel auf retardiertes Morphin zweimal 30 mg
- begleitend Ibuprofen zwei- bis dreimal 800 mg und Dexamethason 4 mg
- Magenprophylaxe mit zum Beispiel Pantoprazol
- als Antiemetikum: Haloperidol 15 Tr.
- als Laxans: Macrogol 3350 1–2 Btl.

Literaturverzeichnis

- 1 Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 6.2 – Oktober 2021, AWMF-Register-Nummer 043/0220L. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0220L_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf; abgerufen am 26.01.2022
- 2 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356–387
- 3 Krebs in Deutschland 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021
- 4 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–386
- 5 U. S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2018; 319: 1901–1913
- 6 Kristiansen G. Diagnostische Histopathologie des Prostatakarzinoms. *Urologe* 2013; 52: 993–1092
- 7 Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E et al. EU-Guidelines on Prostate Cancer 2018. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>; abgerufen am 04.03.2022
- 8 Stewart RW, Lizama S, Peairs K et al. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol* 2017; 44: 47–56
- 9 Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003; 91: 789–794
- 10 Barber L, Gerke T, Markt SC et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 5910–5917
- 11 Ren ZJ, Cao DH, Zhang Q et al. First-degree family history of breast cancer is associated with prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19: 871
- 12 Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J et al. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol* 2010; 58: 275–280
- 13 Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W. Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie. Springer Berlin Heidelberg; 2011
- 14 Herkommer K, Schmidt C, Gschwend JE. Zehn Jahre nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“. *Urologe* 2011; 50: 813–820
- 15 Das S, Salami SS, Spratt DE et al. Bringing Prostate Cancer Germline Genetics into Clinical Practice. *J Urol* 2019; 202: 223–230
- 16 Zhen JT, Syed J, Nguyen KA et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer* 2018; 124: 3105–3117
- 17 Bancroft EK, Page EC, Castro E et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol* 2014; 66: 489–499
- 18 Castro E, Goh C, Leongamornlert D et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 68: 186–193
- 19 Castro E, Goh C, Olmos D et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1748–1757
- 20 Nyberg T, Frost D, Barrowdale D et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol* 2020; 77: 24–35
- 21 Frank S, Nelson P, Vasioukhin V. Recent advances in prostate cancer research: large-scale genomic analyses reveal novel driver mutations and DNA repair defects. *F1000Res* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1173

- 22** Nguyen DP, Li J, Tewari AK. Inflammation and prostate cancer: the role of interleukin 6 (IL-6). *BJU International* 2014; 113: 986–992
- 23** Nguyen DP, Li J, Yadav SS et al. Recent insights into NF-κB signalling pathways and the link between inflammation and prostate cancer. *BJU International* 2014; 114: 168–176
- 24** Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG et al. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol* 2018; 15: 11–24
- 25** Shrestha E, White JR, Yu S-H et al. Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer. *J Urol* 2018; 199: 161–171
- 26** Moghoofei M, Keshavarz M, Ghorbani S et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2019; 15: e59–e67
- 27** Glenn WK, Ngan CC, Amos TG et al. High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. *Infect Agent Cancer* 2017; 12: 46
- 28** Medel-Flores O, Valenzuela-Rodriguez VA, Ocadiz-Delgado R et al. Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population. *Genet Mol Biol* 2018; 41: 781–789
- 29** Klein EA, Silverman R. Inflammation, infection, and prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 315–319
- 30** Schlager R, Choe DJ, Brown KR et al. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 16351–16356
- 31** Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C et al. Prevalence of human gammaretrovirus XMRV in sporadic prostate cancer. *J Clin Virol* 2008; 43: 277–283
- 32** Akgül B, Pfister D, Knüchel R et al. No evidence for a role of xenotropic murine leukaemia virus-related virus and BK virus in prostate cancer of German patients. *Med Microbiol Immunol* 2012; 201: 245–248
- 33** Shimizu H, Ross RK, Bernstein L et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63: 963–966
- 34** Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 440–446
- 35** Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301: 39–51
- 36** Key TJ, Allen N, Appleby P et al. Fruits and vegetables and prostate cancer: no association among 1104 cases in a prospective study of 130544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 109: 119–124
- 37** Lawson KA, Wright ME, Subar A et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 754–764
- 38** Perez-Cornago A, Travis RC, Appleby PN et al. Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2017; 141: 287–297
- 39** Parsons JK, Zahrieh D, Mohler JL et al. Effect of a Behavioral Intervention to Increase Vegetable Consumption on Cancer Progression Among Men With Early-Stage Prostate Cancer: The MEAL Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020; 323: 140–148
- 40** Marshall JR. Diet and prostate cancer prevention. *World J Urol* 2012; 30: 157–165

- 41** Patel VH. Nutrition and prostate cancer: an overview. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 1295–1304
- 42** Rowles JL, Smith JW, Applegate CC et al. Dietary Tomato or Lycopene Do Not Reduce Castration-Resistant Prostate Cancer Progression in a Murine Model. *J Nutr* 2020; 150: 1808–1817
- 43** Lopez-Guarnido O, Alvarez-Cubero MJ, Saiz M et al. Mediterranean diet adherence and prostate cancer risk. *Nutr Hosp* 2014; 31: 1012–1019
- 44** Vartolomei MD, Kimura S, Ferro M et al. The impact of moderate wine consumption on the risk of developing prostate cancer. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 431–444
- 45** World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. World Cancer Research Fund's Cancer Prevention Recommendations. Verfügbar unter: <https://www.wcrf.org/diet-and-cancer/cancer-prevention-recommendations/>; abgerufen am 04.03.2022
- 46** Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192–1202
- 47** Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215–224
- 48** Grubb RL, Andriole GL, Somerville MC et al. The REDUCE Follow-Up Study: low rate of new prostate cancer diagnoses observed during a 2-year, observational, followup study of men who participated in the REDUCE trial. *J Urol* 2013; 189: 871–877
- 49** Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH et al. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the combination of avodart and tamsulosin trial. *Eur Urol* 2011; 59: 244–249
- 50** Corona G, Tirabassi G, Santi D et al. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5 α -reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. *Andrology* 2017; 5: 671–678
- 51** Traish AM, Mulgaonkar A, Giordano N. The Dark Side of 5 α -Reductase Inhibitors' Therapy: Sexual Dysfunction, High Gleason Grade Prostate Cancer and Depression. *Korean J Urol* 2014; 55: 367–379
- 52** Braun KP, May M, Helke C et al. Endoscopic therapy of a massive rectal bleeding after prostate biopsy. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1125–1129
- 53** Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1484–1489
- 54** Braun KP, Brookman-Amisshah S, May M et al. Stellenwert der Rebiopsie in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2009; 48: 163–169
- 55** Wittekind C, Mezer HJ, Bootz F (Hrsg.). UICC-TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl. Heidelberg Berlin: Springer, 2002
- 56** Roach M, Lu J, Pilepich MV et al. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 609–615
- 57** D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–974
- 58** Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 725–732
- 59** Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013; 64: 347–354
- 60** Vickers AJ, Ulmert D, Sjöberg DD et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *Bmj* 2013; 346: f2023

- 61** Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG et al. A Multi-Center Study of [-2]Pro-Prostate-Specific Antigen (PSA) in Combination with PSA and Free PSA for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range. *J Urol* 2011; 185: 1650–1655
- 62** Randazzo M, Beatrice J, Huber A et al. A "PSA pyramid" for men with initial prostate-specific antigen ≤ 3 ng/ml: a plea for individualized prostate cancer screening. *Eur Urol* 2015; 68: 591–597
- 63** Arsov C, Becker N, Hadaschik BA et al. Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBAST trial. *Eur Urol* 2013; 64: 873–875
- 64** Cui T, Kovell RC, Terlecki RP. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1663–1669
- 65** Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004; 171: 1393–1401
- 66** Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320–1328
- 67** Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW et al. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 2007; 177: 107–112
- 68** Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027–2035
- 69** EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3
- 70** Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama* 1998; 279: 1542–1547
- 71** Boesen L, Nørgaard N, Løgager V et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol Oncol* 2019; 2: 311–319
- 72** Eggner SE, Large MC, Gerber GS et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int* 2013; 112: 925–929
- 73** Pecoraro V, Roli L, Plebani M et al. Clinical utility of the (-2)proPSA and evaluation of the evidence: a systematic review. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2016; 54: 1123–1132
- 74** Parekh DJ, Punnen S, Sjöberg DD et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68: 464–470
- 75** Nordström T, Vickers A, Assel M et al. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 68: 139–146
- 76** Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 8–15
- 77** Marks LS, Fradet Y, Deras IL et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; 69: 532–535
- 78** Haese A, de la Taille A, Van Poppel H et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008; 54: 1081–1088

- 79** Roobol MJ, Schröder FH, van Leeuwen P et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. *Eur Urol* 2010; 58: 475–481
- 80** Wei JT, Feng Z, Partin AW et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014; 32: 4066–4072
- 81** Seisen T, Roupret M, Brault D et al. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. *Prostate* 2015; 75: 103–111
- 82** Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol* 2016; 70: 740–748
- 83** Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310: 644–648
- 84** Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015; 18: 370–375
- 85** McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol* 2016; 2: 882–889
- 86** Roobol MJ, Verbeek JFM, van der Kwast T et al. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *Eur Urol* 2017; 72: 45–51
- 87** Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26: 848–864
- 88** Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 917–928
- 89** Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016; 122: 884–892
- 90** Delongchamps NB, Portalez D, Bruguère E et al. Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer? *J Urol* 2016; 196: 1069–1075
- 91** Baco E, Rud E, Eri LM et al. A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy. *Eur Urol* 2016; 69: 149–156
- 92** Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; 389: 815–822
- 93** Bonekamp D, Salomon G. [Imaging for initial diagnosis of localized prostate cancer]. *Urologe A* 2019; 58: 494–503
- 94** Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: E6265–6273
- 95** Kuhl CK, Bruhn R, Krämer N et al. Abbreviated Biparametric Prostate MR Imaging in Men with Elevated Prostate-specific Antigen. *Radiology* 2017; 285: 493–505
- 96** Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol* 2019; 76: 340–351
- 97** Borofsky S, George AK, Gaur S et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology* 2018; 286: 186–195

- 98** Thompson JE, Moses D, Shnier R et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol* 2014; 192: 67–74
- 99** Le JD, Tan N, Shkolyar E et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol* 2015; 67: 569–576
- 100** Turkbey B, Shah VP, Pang Y et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 2011; 258: 488–495
- 101** Yerram NK, Volkin D, Turkbey B et al. Low suspicion lesions on multiparametric magnetic resonance imaging predict for the absence of high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012; 110: E783–788
- 102** Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 1767–1777
- 103** Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 100–109
- 104** van der Leest M, Cornel E, Israël B et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multi-center Clinical Study. *Eur Urol* 2019; 75: 570–578
- 105** Colleselli D, Bektic J, Schaefer G et al. The influence of prostate volume on prostate cancer detection using a combined approach of contrast-enhanced ultrasonography-targeted and systematic grey-scale biopsy. *BJU Int* 2007; 100: 1264–1267
- 106** Eggert D, Khaled W, Wenske S et al. Stellenwert der Elastographie in der klinischen Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms. *Urologe* 2008; 47: 1212–1217
- 107** Elshal AM, Atwa AM, El-Nahas AR et al. Chemoprophylaxis during transrectal prostate needle biopsy: critical analysis through randomized clinical trial. *World J Urol* 2018; 36: 1845–1852
- 108** Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013; 64: 876–892
- 109** Aly M, Dyrdak R, Nordström T et al. Rapid increase in multidrug-resistant enteric bacilli blood stream infection after prostate biopsy - A 10-year population-based cohort study. *Prostate* 2015; 75: 947–956
- 110** Dai J, Leone A, Mermel L et al. Rectal swab culture-directed antimicrobial prophylaxis for prostate biopsy and risk of postprocedure infection: a cohort study. *Urology* 2015; 85: 8–14
- 111** Kandemir Ö, Bozlu M, Efesoy O et al. The incidence and risk factors of resistant *E. coli* infections after prostate biopsy under fluoroquinolone prophylaxis: a single-centre experience with 2215 patients. *J Chemother* 2015; 28: 284–288
- 112** Luong B, Danforth T, Visnjevac O et al. Reduction in Hospital Admissions With the Addition of Prophylactic Intramuscular Ceftriaxone Before Transrectal Ultrasonography-guided Prostate Biopsies. *Urology* 2015; 85: 511–516
- 113** Adibi M, Hornberger B, Bhat D et al. Reduction in hospital admission rates due to post-prostate biopsy infections after augmenting standard antibiotic prophylaxis. *J Urol* 2013; 189: 535–540
- 114** Pilatz A, Lüdecke G, Wagenlehner F. Infektionsprophylaxe bei der Prostatastanziopsie. *Der Urologe* 2017; 56: 759–763
- 115** Singh P, Kumar A, Yadav S et al. "Targeted" prophylaxis: Impact of rectal swab culture-directed prophylaxis on infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Investig Clin Urol* 2017; 58: 365–370

- 116** Wagenlehner FM, Weidner W, Pilatz A et al. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 97–101
- 117** Pilatz A, Bonkat G, Wagenlehner F. Infektionskomplikationen bei Prostatabiopsie 2020 – Was hat sich geändert? *Der Urologe* 2020; 59: 1486–1491
- 118** Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol* 2017; 35: 1199–1203
- 119** Atwell TD, Smith RL, Hesley GK et al. Incidence of bleeding after 15,181 percutaneous biopsies and the role of aspirin. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 784–789
- 120** Wang J, Zhang C, Tan G et al. Risk of bleeding complications after preoperative antiplatelet withdrawal versus continuing antiplatelet drugs during transurethral resection of the prostate and prostate puncture biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2012; 89: 433–438
- 121** Tiong HY, Liew LC, Samuel M et al. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 127–136
- 122** Xiang J, Yan H, Li J et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 1–11
- 123** Franz T, von Hardenberg J, Blana A et al. MRT/TRUS-fusionierte Biopsiesysteme. *Der Urologe* 2017; 56: 208–216
- 124** Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol* 2019; 75: 582–590
- 125** Püllen L, Hadaschik B, Eberli D et al. [Fusion biopsies for primary diagnosis of prostate cancer: Implementation, benefits, and clinical aspects]. *Urologe A* 2019; 58: 504–510
- 126** Eichler K, Hempel S, Wilby J et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605–1612
- 127** Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 232–237
- 128** Scattoni V, Zlotta A, Montironi R et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2007; 52: 1309–1322
- 129** Jiang X, Zhu S, Feng G et al. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013; 63: 1031–1039
- 130** Pelzer AE, Bektic J, Berger AP et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol* 2005; 48: 916–921
- 131** Köllermann J, Sauter G. [Trends in prostate biopsy interpretation]. *Urologe A* 2009; 48: 305–312
- 132** Helpap B, Egevad L. Modified Gleason grading. An updated review. *Histol Histopathol* 2009; 24: 661–666
- 133** Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228–1242
- 134** Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006; 175: 820–834
- 135** Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005; 65: 538–542

- 136** Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1184–1188
- 137** Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Jama* 2015; 313: 390–397
- 138** Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 167: 2435–2439
- 139** Rosenkrantz AB, Verma S, Turkbey B. Prostate cancer: top places where tumors hide on multiparametric MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: W449–W456
- 140** Hambrock T, Somford DM, Hoeks C et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 2010; 183: 520–527
- 141** Schilling D, Kurosch M, Mager R et al. Fusionsbildgebung in der Urologie. *Urologe* 2013; 52: 481–489
- 142** Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Wiley; 2017
- 143** Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171: 2122–2127
- 144** Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; 395: 1208–1216
- 145** Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 859–873
- 146** Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12: 2294–2302
- 147** Budiharto T, Joniau S, Lerut E et al. Prospective evaluation of ¹¹C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011; 60: 125–130
- 148** Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW et al. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 487–497
- 149** Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int* 2017; 120: E87–E95
- 150** Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I et al. A validation of two preoperative nomograms predicting recurrence following radical prostatectomy in a cohort of European men. *Urol Oncol* 2002; 7: 141–146
- 151** Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445–1451
- 152** Ross PL, Gerigk C, Gonen M et al. Comparisons of nomograms and urologists' predictions in prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2002; 20: 82–88
- 153** Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001; 165: 1562–1568
- 154** Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1499–1507

- 155** Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7005–7012
- 156** Briganti A, Gallina A, Suardi N et al. A nomogram is more accurate than a regression tree in predicting lymph node invasion in prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 556–560
- 157** Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003; 170: 1798–1803
- 158** Chun FK, Briganti A, Graefen M et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007; 52: 436–444
- 159** Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; 160: 2407–2411
- 160** Lam TBL, MacLennan S, Willemsse PM et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 2019; 76: 790–813
- 161** Weißbach L, Schaefer C, Heidenreich A. Ein Paradigmenwechsel. Defensive Strategien zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in der neuen S3-Leitlinie. *Urologe A* 2010; 49: 199–205
- 162** Jeldres C, Suardi N, Walz J et al. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol*. 2008; 54: 1306–1313
- 163** Köllermann J, Sauter G. Histologische Diagnostik an der Prostatastanzbiopsie. *Der Urologe A* 2009; 48: 305–314
- 164** Klotz L. Active surveillance for favorable risk prostate cancer. *Pro J Urol* 2009; 182: 2565–2566
- 165** van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009; 55: 1–8
- 166** van den Bergh RC, Albertsen PC, Bangma CH et al. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2013; 64: 204–215
- 167** National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and treatment. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>; abgerufen am 04.03.2022
- 168** Thompson I, Thrasher JB, Aus G et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177: 2106–2131
- 169** Martin RM, Gunnell D, Hamdy F et al. Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006; 176: 439–449
- 170** Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415–1424
- 171** Voss J, Pal R, Ahmed S et al. Utility of early transperineal template-guided prostate biopsy for risk stratification in men undergoing active surveillance for prostate cancer. *BJU Int* 2018; 121: 863–870
- 172** Bul M, Zhu X, Valdagni R et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013; 63: 597–603
- 173** Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1708–1717
- 174** Vickers A, Bennette C, Steineck G et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012; 62: 204–209

- 175** Groeben C, Koch R, Baunacke M et al. High volume is the key for improving in-hospital outcomes after radical prostatectomy: a total population analysis in Germany from 2006 to 2013. *World J Urol* 2017; 35: 1045–1053
- 176** Ilic D, Evans SM, Allan CA et al. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 2018; 121: 845–853
- 177** Seo HJ, Lee NR, Son SK et al. Comparison of Robot-Assisted Radical Prostatectomy and Open Radical Prostatectomy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Yonsei Med J* 2016; 57: 1165–1177
- 178** Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1051–1060
- 179** Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016; 388: 1057–1066
- 180** Ilic D, Evans SM, Allan CA et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9: CD009625
- 181** Toohar R, Swindle P, Woo H et al. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol* 2006; 175: 2011–2017
- 182** Asimakopoulou AD, Pereira Fraga CT, Annino F et al. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2011; 8: 1503–1512
- 183** Karl A, Buchner A, Tympner C et al. The natural course of pT2 prostate cancer with positive surgical margin: predicting biochemical recurrence. *World J Urol* 2015; 33: 973–979
- 184** Lohm G, Lutcke J, Jamil B et al. Salvage radiotherapy in patients with prostate cancer and biochemical relapse after radical prostatectomy: Long-term follow-up of a single-center survey. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 727–731
- 185** Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. *Eur Urol* 2017; 71: 886–893
- 186** Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1047–1060
- 187** Wilkins A, Mossop H, Syndikus I et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1605–1616
- 188** Lee WR, Dignam JJ, Amin MB et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2325–2332
- 189** Aluwini S, Pos F, Schimmel E et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 274–283
- 190** Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1061–1069
- 191** Jones CU, Hunt D, McGowan DG et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 107–118

- 192** Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43: 316–381
- 193** Sharkey J, Cantor A, Solc Z et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy*. 2005; 4: 34–44
- 194** Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008; 299: 2760–2769
- 195** Eccles BK, Cross W, Rosario DJ et al. SABRE 1 (Surgery Against Brachytherapy - a Randomised Evaluation): feasibility randomised controlled trial (RCT) of brachytherapy vs radical prostatectomy in low-intermediate risk clinically localised prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112: 330–337
- 196** Giberti C, Chiono L, Gallo F et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009; 27: 607–612
- 197** Giberti C, Gallo F, Schenone M et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017; 24: 8728–8733
- 198** Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 362–368
- 199** Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293: 2095–2101
- 200** Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S et al. Prospective Multicenter Phase II Study on Focal Therapy (Hemiablation) of the Prostate with High Intensity Focused Ultrasound. *J Urol* 2018; 199: 983–989
- 201** Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 181–191
- 202** Blazevski A, Schelltema MJ, Amin A et al. Irreversible electroporation (IRE): a narrative review of the development of IRE from the laboratory to a prostate cancer treatment. *BJU Int* 2020; 125: 369–378
- 203** Loeb S, Smith ND, Roehl KA et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 1170–1175
- 204** Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006; 42: 1062–1067
- 205** Ward JF, Slezak JM, Blute ML et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005; 95: 751–756
- 206** Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2329–2335
- 207** Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98: 275–285
- 208** Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98: 286–295

- 209** Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007; 84: 114–120
- 210** Sathya JR, Davis IR, Julian JA et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1192–1199
- 211** Jackson WC, Hartman HE, Dess RT et al. Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3024–3031
- 212** Kirk D. Timing and choice of androgen ablation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 217–222
- 213** de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70: 233–245
- 214** Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX et al. Outcomes of Primary Lymph Node Staging of Intermediate and High Risk Prostate Cancer with (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Compared to Histological Correlation of Pelvic Lymph Node Pathology. *J Urol* 2019; 201: 815–820
- 215** Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB et al. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. *BJU Int* 2020; 125: 206–214
- 216** Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol* 2021; 79: 595–604
- 217** Heidenreich A. Still Unanswered: The Role of Extended Pelvic Lymphadenectomy in Improving Oncological Outcomes in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021; 79: 605–606
- 218** D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821–827
- 219** Granfors T, Modig H, Damber JE et al. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006; 176: 544–547
- 220** Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8165–8169
- 221** Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516–2527
- 222** Kumar S, Shelley M, Harrison C et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 18: CD006019
- 223** Nabid A, Carrier N, Martin AG et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol*. 2018; 74: 432–441
- 224** Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301–308
- 225** Heidenreich A, Pfister D. PSA persistence after radical prostatectomy needs more than standard therapeutic options to improve outcomes. *BJU Int* 2019; 124: 716–718
- 226** Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M et al. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer—a new standard? *Eur Urol* 2008; 54: 528–542

- 227** Bolla M, Van Poppel H, Collette L et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572–578
- 228** Collette L, Van Poppel H, Bolla M et al. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). *Eur J Cancer* 2005; 41: 2662–2672
- 229** Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956–962
- 230** Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1341–1352
- 231** Parker CC, Clarke NW, Cook AD et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1413–1421
- 232** Schmidt-Hegemann NS, Fendler WP, Ilhan H et al. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. *Radiat Oncol* 2018; 13: 37
- 233** Preisser F, Chun FKH, Pompe RS et al. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. *Eur Urol* 2019; 76: 106–114
- 234** Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2035–2041
- 235** Bottke D, de Reijke TM, Bartkowiak D et al. Salvage radiotherapy in patients with persisting/rising PSA after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45 Suppl 1: 148–157
- 236** Wiegel T, Lohm G, Bottke D et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome—results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1009–1016
- 237** Messing EM, Manola J, Yao J et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472–479
- 238** Messing EM, Manola J, Sarosdy M et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781–1788
- 239** Wong YN, Freedland S, Egleston B et al. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 100–105
- 240** Seiler R, Studer UE, Tschan K et al. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol* 2014; 191: 1280–1285
- 241** Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3939–3947
- 242** Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 972–979
- 243** Pfister D, Porres D, Heidenreich A et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1410–1417
- 244** Pfister D, Haidl F, Nestler T et al. (68) Ga-PSMA-PET/CT helps to select patients for salvage radical prostatectomy with local recurrence after primary radiotherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2020; 126: 679–683

- 245** Porres D, Pfister D, Thissen A et al. The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20: 85–92
- 246** Peetrts C, Ponette D, van Poppel H. Salvage Pelvic Lymph Node Dissection after Radical Prostatectomy for Biochemical and Lymph Node Recurrence. *Urol Int* 2017; 98: 367–369
- 247** Rigatti P, Suardi N, Briganti A et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol* 2011; 60: 935–943
- 248** Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *Eur Urol* 2020; 78: 661–669
- 249** Fossati N, Suardi N, Gandaglia G et al. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* 2019; 75: 176–183
- 250** Fossati N, Scarcella S, Gandaglia G et al. Underestimation of Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Assessing Tumor Burden of Men with Nodal Recurrence from Prostate Cancer: Head-to-Head Comparison of (68)Ga-PSMA and (11)C-Choline in a Large, Multi-Institutional Series of Extended Salvage Lymph Node Dissections. *J Urol* 2020; 204: 296–302
- 251** Pfister D, Nestler T, Hartmann F et al. Feasibility and Oncologic Outcome of Salvage Surgery in Isolated Seminal Vesicle Remnants after Radical Prostatectomy. *Urol Int* 2021: 1–7
- 252** Ost P, Reynders D, Decaestecker K et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 446–453
- 253** Steuber T, Jilg C, Tennstedt P et al. Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study. *Eur Urol Focus* 2019; 5: 1007–1013
- 254** De Bruycker A, Spiessens A, Dirix P et al. PEACE V - Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): a study protocol for a randomized controlled phase II trial. *BMC Cancer* 2020; 20: 406
- 255** Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP et al. Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54: 88–94
- 256** Carrie C, Hasbini A, de Laroche G et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 747–756
- 257** Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 417–428
- 258** Carrie C, Magné N, Burban-Provost P et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1740–1749
- 259** Bader P, Burkhard FC, Markwalder R et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003; 169: 849–854
- 260** Gomez P, Manoharan M, Kim SS et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004; 94: 299–302
- 261** Moul JW, Wu H, Sun L et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141–1147

- 262** Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008; 179: 1830–1837
- 263** Pfister D, Kokx R, Hartmann F et al. Salvage radical prostatectomy after local radiotherapy in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2021; 31: 194–198
- 264** Heidenreich A, Soligo M, Morlacco A et al. Oncological outcome of radical salvage prostatectomy in a large contemporary series. *European Urology Supplements* 2018; 17: e569
- 265** Heidenreich A, Alessandro M, Soligo M et al. Salvage radical prostatectomy (SRP) for radioresistant prostate cancer (PCA): Outcome analysis of 2 tertiary referral centres. *European Urology Supplements* 2018; 17: e1837
- 266** Gillissen S, Attard G, Beer TM et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018; 73: 178–211
- 267** Francini E, Gray KP, Xie W et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018; 78: 889–895
- 268** James ND, Spears MR, Clarke NW et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015; 67: 1028–1038
- 269** Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 686–700
- 270** Hoyle AP, Ali A, James ND et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; 76: 719–728
- 271** Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A et al. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). *J Clin Oncol* 38: 82–82
- 272** Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121–131
- 273** Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352–360
- 274** James ND, de Bono JS, Spears MR et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338–351
- 275** James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016; 387: 1163–1177
- 276** Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1080–1087
- 277** Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–746
- 278** Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2974–2986
- 279** Harshman LC, Chen YH, Liu G et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *J Clin Oncol* 2018; 36: 376–382

- 280** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13–24
- 281** Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2098–2106
- 282** Shore ND, Chowdhury S, Villers A et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 153–163
- 283** Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L et al. Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. *Eur Urol* 2017; 71: 534–542
- 284** National Collaborating Centre for Cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In *Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment*. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2008.
- 285** Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 2353–2366
- 286** Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10
- 287** Heidenreich A, Fossati N, Pfister D et al. Cyto-reductive Radical Prostatectomy in Men with Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *European Urology Oncology* 2018; 1: 46–53
- 288** Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cyto-reductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015; 193: 832–838
- 289** Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65: 1058–1066
- 290** Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C et al. A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. *Eur Urol* 2016; 69: 788–794
- 291** Gratzke C, Engel J, Stief CG. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66: 602–603
- 292** Fossati N, Trinh QD, Sammon J et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: a SEER-based study. *Eur Urol* 2015; 67: 3–6
- 293** Steuber T, Berg KD, Roder MA et al. Does Cyto-reductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low-volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 646–649
- 294** Leyh-Bannurah SR, Gazdovich S, Budaus L et al. Local Therapy Improves Survival in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 72: 118–124
- 295** De Bleser E, Jereczek-Fossa BA, Pasquier D et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol* 2019; 76: 732–739
- 296** Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1314–1325
- 297** Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M et al. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013; 63: 111–120

- 298** Salonen AJ, Viitanen J, Lundstedt S et al. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol* 2008; 180: 915–919
- 299** Smith MR, Saad F, Coleman R et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 39–46
- 300** Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–1468
- 301** Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–882
- 302** Smith MR. Osteoclast targeted therapy for prostate cancer: bisphosphonates and beyond. *Urol Oncol* 2008; 26: 420–425
- 303** Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–822
- 304** Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003; 62: 207–213
- 305** Zlotta A, Debruyne FMJ. Expert Opinion on Optimal Testosterone Control in Prostate Cancer. *Eur Urol Suppl* 2005; 4: 37–41
- 306** Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49: 54–58
- 307** Morote J, Orsola A, Planas J et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007; 178: 1290–1295
- 308** Hu JR, Duncan MS, Morgans AK et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer: Contemporary Meta-Analyses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: e55–e64
- 309** Schulman CC, Irani J, Morote J et al. Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer: A European Expert Panel Review. *Eur Urol Suppl* 2010; 9: 675–691
- 310** Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948–955
- 311** Hasenoehrl T, Keilani M, Sedghi Komanadj T et al. The effects of resistance exercise on physical performance and health-related quality of life in prostate cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2479–2497
- 312** Yang B, Wang J. Effects of Exercise on Cancer-related Fatigue and Quality of Life in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Chin Med Sci J* 2017; 32: 13–21
- 313** Iversen P, Johansson JE, Lodding P et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand. J Urol Nephrol* 2006; 40: 441–452
- 314** Electronic Medicines Compendium Web site. Cyprostat Summary of product characteristics. Verfügbar unter: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/20815/SPC/Cyprostat+100mg>; abgerufen am 04.03.2022
- 315** Hussain M, Tangen CM, Higano C et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006; 24: 3984–3990
- 316** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247

- 317** Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009; 56: 594–605
- 318** Extermann M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118: 3377–3386
- 319** Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457–3465
- 320** Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1829–1834
- 321** Mateo J, Fizazi K, Gillessen S et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; 75: 285–293
- 322** Sternberg CN, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2197–2206
- 323** Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2020; 38: 5516–5516
- 324** Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021; 79: 150–158
- 325** Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1235–1246
- 326** Fizazi K, Shore ND, Tammela T et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol Oncology* 2020; 38: 5514–5514
- 327** Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med* 2020; 383: 1040–1049
- 328** Heidegger I, Brandt MP, Heck MM. Treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer in 2020: What is the best? *Urol Oncol* 2020; 38: 129–136
- 329** Attard G, Borre M, Gurney H et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2639–2646
- 330** de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S et al. Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol* 2018; 74: 37–45
- 331** Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1730–1739
- 332** Dossier zur Nutzenbewertung: Janssen-Cilag GmbH, Abirateronacetat (Zytiga), Modul 4A, Stand 14.01.2013. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/60/>; abgerufen am 04.03.2022
- 333** Pal SK, Sartor O. Phase III data for abiraterone in an evolving landscape for castration-resistant prostate cancer. *Maturitas* 2011; 68: 103–105
- 334** Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–148
- 335** Eisenberger MA, De Wit R, Berry W et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel (D) + prednisone (P) and mitoxantrone (MTZ) + P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004; 22: 4

- 336** Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520
- 337** Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512
- 338** Arlen PM, Bianco F, Dahut WL et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008; 179: 2181–2185
- 339** Oudard S, Banu E, Medioni J et al. What is the real impact of bone pain on survival of hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients treated with docetaxel? *J Clin Oncol* 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007; 25: Abstr. 5149
- 340** Smith MR, Kabbinavar F, Saad F et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918–2925
- 341** Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS et al. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1835–1843
- 342** Tran C, Ouk S, Clegg NJ et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324: 787–790
- 343** Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–433
- 344** Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197
- 345** Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017; 71: 151–154
- 346** Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–223
- 347** Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol* 2012; 30: LBA4512
- 348** Heidenreich A, Gillessen S, Heinrich D et al. Radium-223 in asymptomatic patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases treated in an international early access program. *BMC Cancer* 2019; 19: 12
- 349** Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983–992
- 350** Goodman OB, Flaig TW, Molina A et al. Exploratory analysis of the visceral disease (VD) patient subset in COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2013; 31: 14
- 351** Albiges L, Auclin E, Rousseau B et al. Is there a withdrawal syndrome with abiraterone acetate (AA)? *J Clin Oncol* 2013; 31: 89
- 352** de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005
- 353** Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor. *J Clin Oncol* 2013; 31: 6
- 354** Sternberg CN, De Bono JS, Chi KN et al. Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 16

- 355** Fleming MT, Scher HI, Fizazi K et al. Long-term responders to enzalutamide (ENZA) during the phase III AFFIRM trial: Baseline characteristics and efficacy outcomes. *J Clin Oncol* 2013; 31: 20
- 356** de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154
- 357** Heidenreich A, Scholz HJ, Roggenhofer S et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. *Eur Urol* 2013; 63: 977–982
- 358** Heidenreich A, Bracarda S, Mason M et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1090–1099
- 359** de Wit R, de Bono J, Sternberg CN et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2506–2518
- 360** Sartor O, de Bono J, Chi KN et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091–1103
- 361** Ahmadzadehfar H, Albers P, Bockisch A et al. Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie. *Der Urologe* 2018; 57: 709–713
- 362** de Bono JS, Smith MR, Saad F et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol* 2017; 71: 656–664
- 363** Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012; 23: 2943–2947
- 364** de Bono J, Mateo J, Fizazi K et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2091–2102
- 365** Hussain M, Mateo J, Fizazi K et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2345–2357
- 366** Fossa SD, Slee PH, Brausi M et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 62–71
- 367** Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA et al. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 440–443
- 368** Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1770–1772
- 369** Small EJ, Srinivas S, Egan B et al. Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1617–1625
- 370** Azad AA, Eigel BJ, Murray RN et al. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol* 2015; 67: 23–29
- 371** Terada N, Maughan BL, Akamatsu S et al. Exploring optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *J Clin Oncol* 2017; 35: 219–219
- 372** Berruti A, Tucci M, Mosca A et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2005; 93: 633–638
- 373** Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *Semin Oncol* 2010; 37 Suppl 2: S15–29

- 374** Aapro M, Saad F. Bone-modifying agents in the treatment of bone metastases in patients with advanced genitourinary malignancies: a focus on zoledronic acid. *Ther Adv Urol* 2012; 4: 85–101
- 375** Bono JSD, Mehra N, Higano CS et al. TALAPRO-1: Phase II study of talazoparib (TALA) in patients (pts) with DNA damage repair alterations (DDRM) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) – updated interim analysis (IA). *J Clin Oncol* 2020; 38: 5566–5566
- 376** Nelius T, Klätte T, de Riese W et al. Impact of PSA flare-up in patients with hormone-refractory prostate cancer undergoing chemotherapy. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 97–104
- 377** Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, De Wit R et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 203–211
- 378** Armstrong AJ, Tannock IF, De Wit R et al. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer* 2010; 46: 517–525
- 379** Dorff TB, Crawford ED. Management and challenges of corticosteroid therapy in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 31–38
- 380** Ang JE, Olmos D, de Bono JS. CYP17 blockade by abiraterone: further evidence for frequent continued hormone-dependence in castration-resistant prostate cancer. *British Journal of Cancer* 2009; 100: 671–675
- 381** Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408–1418
- 382** Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 643–648
- 383** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu Aclasta® (Wirkstoff: Zoledronsäure): Berichte über Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2010/rhb-aclasta.html?nn=591002>; abgerufen am 04.03.2022
- 384** Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Rote-Hand-Brief: Prolia® (Denosumab). Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/2014/ablage2014/2014-09-04-rhb-prolia-denosumab.html;jsessionid=B8062253A646F0A0A71F8A3E6EC94D24.intranet212>; abgerufen am 04.03.2022
- 385** Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Rote-Hand-Brief: Xgeva® (Denosumab). Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/2015/ablage2015/2015-07-30-rhb-xgeva-denosumab.html;jsessionid=B8062253A646F0A0A71F8A3E6EC94D24.intranet212>; abgerufen am 04.03.2022
- 386** Leitlinie Palliativmedizin. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>; abgerufen am 04.03.2022
- 387** Castello A, Boldo E, Amiano P et al. Mediterranean Dietary Pattern is Associated with Low Risk of Aggressive Prostate Cancer: MCC-Spain Study. *J Urol* 2018; 199: 430–437
- 388** Kohler LN, Garcia DO, Harris RB et al. Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 1018–1028
- 389** Romaguera D, Gracia-Lavedan E, Molinuevo A et al. Adherence to nutrition-based cancer prevention guidelines and breast, prostate and colorectal cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer* 2017; 141: 83–93

- 390** O'Neill RF, Haseen F, Murray LJ et al. A randomised controlled trial to evaluate the efficacy of a 6-month dietary and physical activity intervention for patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Cancer Surviv* 2015; 9: 431–440
- 391** Mandair D, Rossi RE, Pericleous M et al. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)* 2014; 11: 30
- 392** Galvao DA, Nosaka K, Taaffe DR et al. Resistance training and reduction of treatment side effects in prostate cancer patients. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 2045–2052
- 393** Andreyev HJ, Norman AR, Oates J et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34: 503–509
- 394** van Die MD, Bone KM, Emery J et al. Phytotherapeutic interventions in the management of biochemically recurrent prostate cancer: a systematic review of randomised trials. *BJU Int* 2016; 117 Suppl 4: 17–34
- 395** Hübner J. Complementary medicine in uro-oncology. *Urologe A* 2020; 59: 695–699
- 396** Chambers SK, Zajdlewicz L, Youlden DR et al. The validity of the distress thermometer in prostate cancer populations. *Psychooncology* 2014; 23: 195–203
- 397** Jayadevappa R, Malkowicz SB, Chhatre S et al. The burden of depression in prostate cancer. *Psychooncology* 2012; 21: 1338–1345
- 398** Bobridge A, Bond MJ, Marshall V et al. An investigation of the support needs of men and partners throughout the prostate cancer journey. *Psychooncology* 2015; 24: 341–347
- 399** Paterson C, Jones M, Rattray J et al. Exploring the relationship between coping, social support and health-related quality of life for prostate cancer survivors: a review of the literature. *Eur J Oncol Nurs* 2013; 17: 750–759
- 400** World Health Organisation. WHO Definition of Palliative Care 2002. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/WHO_Definition_2002_Palliative_Care_englisch-deutsch.pdf; abgerufen am 04.03.2022.
- 401** Heidenreich A, Bludau M, Bruns C et al. Pelvic exenteration surgery in patients with locally advanced castration-naïve and castration-resistant, symptomatic prostate cancer. *BJU Int* 2020; 126: 342–349
- 402** Heidenreich A. Palliative Radical (Cysto-)prostatectomy for Locally Advanced, Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Focus* 2016; 2: 478–479
- 403** Piper C, Porres D, Pfister D et al. The role of palliative surgery in castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8: 250–257
- 404** Second-line treatment of metastatic prostate cancer. Prednisone and radiotherapy for symptom relief. *Prescrire Int* 2013; 22: 74–78
- 405** Prommer EE. Pharmacological Management of Cancer-Related Pain. *Cancer Control* 2015; 22: 412–425
- 406** Deutsche Krebsgesellschaft. Behandlung nach dem WHO-Stufenschema. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/palliativtherapie/schmerzen-wirksam-bekaempfen/stufentherapie-gegen-den-schmerz.html>; abgerufen am 04.03.2022
- 407** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Instanyl® Nasenspray (Fentanyl). Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2009007-Instanyl.pdf>; abgerufen am 04.03.2022

Takeda Pharma Vertrieb
GmbH & Co. KG
Potsdamer Str. 125
10783 Berlin
www.takeda.de
Tel.: 030 206277-0
E-Mail: info@takeda.de

Projektkoordination

Frank Denker

Entwicklung

medizinwelten-services GmbH
Deckerstraße 39
70372 Stuttgart
Redaktion:
Dr. Sonja Breuninger

Gestaltung und Satz:
Gesine Oberst

Autoren

Prof. Dr. med. Peter Effert
Facharzt für Urologie
Trierer Str. 176–178
52078 Aachen

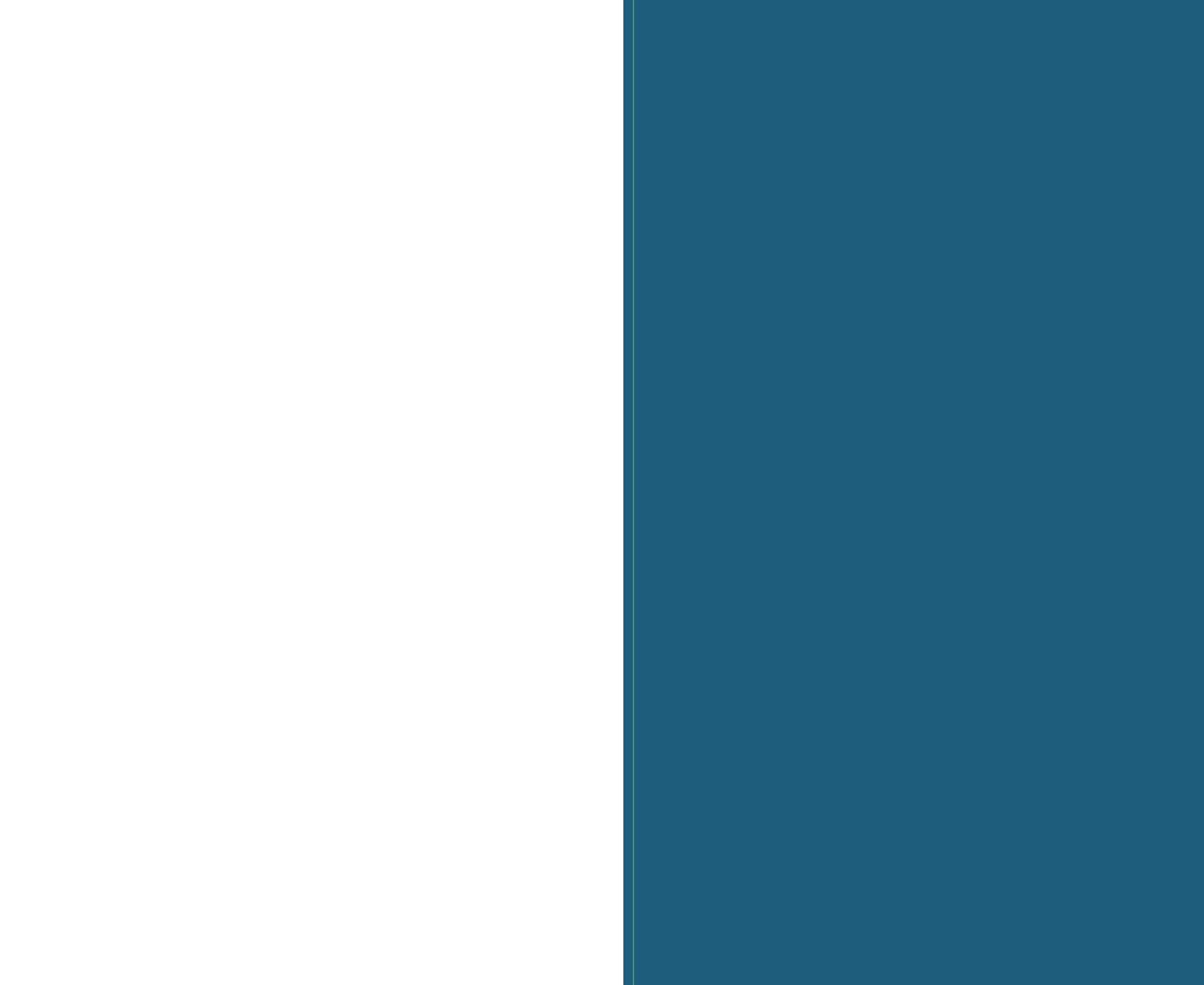
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Axel Heidenreich
Direktor der Klinik für
Urologie, Uro-Onkologie,
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln

5. überarbeitete Auflage,
Stand: März 2022

Hinweis

Die Autoren des vorliegenden Werks haben die Inhalte mit größter Sorgfalt erstellt und auf Richtigkeit und Aktualität der getroffenen Aussagen geachtet. Trotz einer sorgfältigen Qualitätskontrolle kann keine Gewähr für Applikations- und Dosierungsempfehlungen übernommen werden. Jede Anwendung erfolgt auf eigene Verantwortung des Therapeuten. Für den Fall, dass Ungenauigkeiten im vorliegenden Werk auffallen, bittet die Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG um eine rasche Mitteilung unter den im Impressum genannten Kontaktmöglichkeiten.

© Bildmotive Titel und Seite 6–7:
Zaun: estherpoon/stock.adobe.com; Hase: doublebubble_rus/
stock.adobe.com; Schildkröte: Andrii_Oliinyk/stock.adobe.com;
Rabe: aksol/stock.adobe.com



Dieser Leitfaden zur Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms richtet sich an Ärztinnen und Ärzte der Urologie und ist ein wertvoller Begleiter bei der praktischen Arbeit in Klinik und Praxis.

Übersichtliche Gliederung: leichtes Auffinden von Inhalten in fünf logisch gegliederten Schwerpunktbereichen

Algorithmische Handlungsempfehlungen: klare und nachvollziehbare Entscheidungswege

Vertiefende Kommentare: Zusatzinformationen und Hintergründe direkt im Anschluss an jeden Schwerpunktbereich

- * Der Leitfaden basiert auf den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ (Version 6, letzte Aktualisierung bei Redaktionsschluss: Oktober 2021) der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. unter Berücksichtigung aktueller Entwicklungen.

Die Prostatafibel als App zum Download:

