

Prostatakarzinom

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Ferdinand Luger (OKL); Franz Stoiber (SK); Michael Girschikofsky (OKL); Ratislav Synak (SK); Claus Kölblinger (RI); Hans Geinitz (OKL); Clemens Wiesinger (KWG); Jacob Pfuner (KWG); Leonard Vladi (KWG); Daniel Marlin (RI), Stefanie Nocker (OKL); Lukas Kocik (OKL); Sebastian Luczynski (KUK)
Leitlinie geprüft von:	Michael Dunzinger (SK); Michael Kopp (SK); Christian Peither (PEK); Farid Moinfar (OKL); Thomas Höfner (OKL), Emir Mirtezani (KWG); Riad Ghanem (KUK); Sonja Heibl (KWG); Frens Steffen Krause (KUK)
Fachliche Freigabe:	Ferdinand Luger Revision v. 27.02.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüber hinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
2	Diagnostik und Scoring	3
2.1	Risikofaktoren	3
2.2	Früherkennung	3
2.3	Multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata	4
2.4	Ultraschallgestützte Diagnostik	4
2.5	Biopsie	5
2.6	Histopathologischer Befund	6
2.6.1	Histopathologischer Befund der Biopsie	6
2.6.2	Histopathologischer Befund des Radikalen Prostatektomie-Präparates	6
2.7	Risikoklassifikation nach EAU	7
2.8	Staginguntersuchungen bei Erstdiagnose	7
2.8	Onkologische (Familien-)Anamnese und genetische Testung	9
3	Behandlungsplan	10
3.1	Behandlungsflowcharts	10
3.1.1	Behandlungsflowchart Hormonnaives Prostatakarzinom	10
3.1.2	Behandlungsflowchart metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom	11
3.2	Lokalbegrenzttes Prostatakarzinom (T1/2 N0 M0)	12
3.2.1	Watchful Waiting	12
3.2.2	Active Surveillance (AS)	12
3.2.3	Primäre Radiotherapie	12
3.2.4	Primäre Radikale Prostatektomie	13
3.3	Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (T3/4 M0 oder cN+ M0)	14
3.3.1	Radikale Prostatektomie +/- adjuvante Therapie	14
3.3.2	Primäre Radiotherapie	15
3.4	Biochemisches Rezidiv nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms (bildgebend cM0)	15
3.4.1	Staging	15
3.4.2	Therapie	15
3.5	Metastasiertes kastrationsnaives Prostatakarzinom	16
3.5.1	Therapie des oligometastasierten, kastrationsnaiven Prostatakarzinoms	16
3.5.2	Standardtherapie des metastasierten, kastrationsnaiven Prostatakarzinoms	16
3.5.3	Standardtherapie des de novo metastasierten, kastrationsnaiven Prostatakarzinoms	17
3.6	Kastrationsresistentes nicht-metastasiertes Prostatakarzinom	17
3.7	Kastrationsresistentes metastasiertes Prostatakarzinom	18
3.7.1	First Line	18
3.7.2	Second Line	18
3.8	Entdifferenzierter Tumor (Neuroendokrines Karzinom)	19
4	Besondere klinische Situationen	19
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	19
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	19
7	Literatur/Quellenangaben	20
	Anhang: Therapieprotokolle	22
	Anhang: Studienblatt	22
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)	22

1 Allgemeines

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes. Nach Jahren einer Stadienmigration ist nun eine Therapiemigration festzustellen. Diese Leitlinien lehnen sich an internationale Empfehlungen an und sind permanenten Veränderungen ausgesetzt, die nicht vollständig abbildbar sind.

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Risikofaktoren

- Alter
- familiäre Belastung (2-3 fach erhöht für Brüder/Söhne)
- Rasse (Afroamerikaner, Asiate, Euroasiate)

2.2 Früherkennung

(Nach Empfehlung der S3 Leitlinien der DKG)

4.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollten über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom kann diese Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt werden.	
A	Die Männer sollen über die Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen aufgeklärt werden, insbesondere über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen sowie über gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen.	
4.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Männern, die nach der Aufklärung eine Früherkennungsuntersuchung wünschen, soll das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden.	
B	Zusätzlich sollte eine digital-rektale Untersuchung empfohlen werden.	

Tabelle: Risiko eines Prostatakarzinoms (PCa) bzw. eines Karzinoms mit ISUP-Grading >2 steigt mit dem PSA-Wert an.

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of PCa with ISUP grade group >2 (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

2.3 Multiparametrische MRT (mpMRT) der Prostata

In einer aktuellen Cochrane Meta-Analyse (Drost et al, 2019), in der die mpMRT der Prostata mit der Template Biopsie verglichen wurde, erreicht die mpMRT in einem kombiniertem Patientenkollektiv (Erstbiopsie und Re-Biopsie) eine Sensitivität von 0,91 und eine Spezifität von 0,37 für Karzinome mit ISUP Grad ≥ 2 bzw. eine Sensitivität von 0,95 und eine Spezifität von 0,35 für Karzinome ISUP Grad ≥ 3 . Durch den Zusatz der Fusionsbiopsie auf Basis der mpMRT Ergebnisse kann die Detektionsrate von Karzinomen mit ISUP Grad ≥ 2 bzw. Grad 3 um 20% bzw. 30% im Biopsie-naiven Patientenkollektiv und um 40% bzw. 50% im Re-Biopsie Patientenkollektiv angehoben werden. **Laut den aktuellen EAU Richtlinien (2020) soll somit vor jeder Prostata-Biopsie und Re-Biopsie ein mpMRT der Prostata durchgeführt werden (Level of evidence: 1a, strength of recommendation: strong).**

Die Befundung der Prostata MRT sowie die technischen Parameter der einzelnen Sequenzen soll gemäß der Vorgabe der PI-RADS Version 2.1 (Prostate Imaging-Reporting and Data System) erfolgen. Das Untersuchungsprotokoll sollte neben hochauflösenden T2 gewichteten Sequenzen in mehreren Ebenen auch Diffusions-gewichtete, und dynamische Kontrastmittel verstärkte Sequenzen beinhalten (=multiparametrische MRT). Jeder Befund muss für jede Läsion einen PI-RADS Score inklusive genauer Lokalisationsangabe enthalten. Der PI-RADS Score gibt dabei die Wahrscheinlichkeit, dass ein klinisch signifikantes Prostata Karzinom vorliegt an:

PI-RADS 1: sehr gering (ein klinisch signifikantes Karzinom liegt höchstwahrscheinlich nicht vor)

PI-RADS 2: gering (ein klinisch signifikantes Karzinom liegt wahrscheinlich nicht vor)

PI-RADS 3: intermediär (es ist fragwürdig ob ein klinisch signifikantes Karzinom vorliegt)

PI-RADS 4: hoch (ein klinisch signifikantes Karzinom liegt wahrscheinlich vor)

PI-RADS 5: sehr hoch (ein klinisch signifikantes Karzinom liegt höchstwahrscheinlich vor)

PI-RADS X: ein Untersuchungsanteil ist technisch nicht verwertbar oder wurde nicht angefertigt

Die Untersuchung sollte mit einem MR-Gerät mit 3-Tesla Feldstärke und Oberflächenspule durchgeführt werden, da dies den höchsten Patientenkomfort bei gleichzeitig zufriedenstellender Bildqualität ermöglicht.

Die Ergebnisse der mpMRT sollen in regelmäßigen multidisziplinären Besprechungen (Mindestteilnehmer: Urologie, Pathologie und Radiologie) mit den Biopsieergebnissen und den OP Präparaten verglichen werden.

2.4 Ultraschallgestützte Diagnostik

Im Feld der Ultraschalldiagnostik der Prostata zeigen sich in den letzten Jahren Neuerungen wie die multiparametrische Ultraschalldiagnostik oder der Hochfrequenzultraschall. Allen ist gemein, dass die Datenlage derzeit noch nicht ausreichend ist um eine klare Empfehlung zur Primärdiagnostik auszusprechen. Prospektiv randomisierte Studien sind am Rekrutieren und im Rahmen dieser Studien (zb Optimum) kann eine Diagnostik erfolgen.

2.5 Biopsie

Biopsie-naiver Patient

Wenn die mpMRT positiv ist (PI-RADS ≥ 3), sollten gezielte und systematische Biopsien durchgeführt werden. Wenn die mpMRT negativ ist (PI-RADS ≤ 2) und die klinische Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms niedrig ist, sollte auf eine Biopsie verzichtet werden (shared decision making with the patient).

Es sollte eine Ultraschall-gezielte Entnahme von mindestens 10 Stanzen transrektal oder transperineal unter antibiotischer Prophylaxe und Lokal-/Sedoanalgesie durchgeführt werden. Diese soll in Form einer kognitiven Fusionsbiopsie (konventionelle TRUS-Biopsie unter Kenntnis des mpMRT-Befundes) oder noch besser als MR/US-Fusionsbiopsie durchgeführt werden. Ein besonderer Vorteil der MR/US-Fusionsbiopsie ist, dass in einer Sitzung die Kombination von mpMRT-gezielter plus systematischer Biopsie durchgeführt werden kann.

Re-Biopsie nach 6 -12 Monaten

Indikationen für die Re-Biopsie sind

- Steigender und/oder persistierend erhöhter PSA
- Isoliertes intraduktales Karzinom der Prostata (IDC-P)
- Suspekter PSA-Wert bzw. PSA-Verlauf/Digitale rektale Untersuchung
- Konfirmationsbiopsie unter Aktiver Surveillance
- PIRADS >3

Eine Re-Biopsie sollte bei hochgradigem klinischem Verdacht auch trotz negativer mpMRT (PI-RADS ≤ 2) durchgeführt werden.

Eine Rebiopsie bei ASAP und HGPIN ist nicht zwingend erforderlich da gezeigt werden konnte, dass das Risiko an einem klinisch signifikanten Karzinom zu leiden im Vergleich zu einer Rebiopsie mit vorhergehender negativer Histologie nicht klar erhöht ist.

Durchführung: Systematische Biopsie und zielgerichtete Biopsie suspekter mpMRT-Läsionen (4 Biopsien pro Zielläsion).

Die aktuelle Evidenz zeigt keinen klaren Vorteil einer MRT-Ultraschall Fusionsbiopsie gegenüber einer alleinigen kognitiven MRT / Ultraschall Fusion bei der Biopsie. Beide Techniken können gleichberechtigt eingesetzt werden.

Der transperineale Zugangsweg ist dem transrektalen Zugangsweg bei der Biopsie vorzuziehen.

Nach negativer Re-Biopsie (MRT-gezielte plus systematische Biopsie) soll(te) bei gleichbleibenden klinischen Parametern (DRU und PSA) keine weitere invasive Intervention erfolgen.

2.6 Histopathologischer Befund

2.6.1 Histopathologischer Befund der Biopsie

- Anzahl der positiven Stenzen
- Lokalisation
- geschätzter Tumoranteil (Prozent und mm)
- perineurale Infiltration, LVI, Gefäßinvasion
- Gleason Grad und Score
- ISUP Prognostic Grade Group
- (Kapselüberschreitung)
- Semiquantitatives Regressionsgrading nach Radio-/Hormon-/(Chemo-) Therapie

ISUP 2014/WHO-2016 Prognostic Grade Group

Gleason score	ISUP Prognostic Grade Group
6	Grade Group 1
7 (3+4)	Grade Group 2
7 (4+3)	Grade Group 3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	Grade Group 4
9-10	Grade Group 5

2.6.2 Histopathologischer Befund des Radikalen Prostatektomie-Präparates

- Tumorlokalisation
- pT Stadium;
- R Status (fokal/etabliert/<> 3 mm)
- Lokalisation des positiven Schnitttrandes
- Kapselüberschreitung
- pN Stadium (Anzahl der Knoten/Anzahl der positiven Knoten)

Nach der UICC Klassifikation 2017 werden alle histopathologisch bestätigten organ-begrenzten Tumore nur mehr als pT2 ohne weiteren Subklassifikationen beschrieben (*Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017*).

2.7 Risikoklassifikation nach EAU

Tabelle: EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate Cancer
(EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2017)

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	any PSA
and GS < 7 (ISUP grade 1)	or GS 7 (ISUP grade 2/3)	or GS > 7 (ISUP grade 4/5)	any GS (any ISUP grade)
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS=Gleason score; ISUP=International Society for Urological Pathology; PSA=prostate-specific antigen.

Prognostische Faktoren postoperativ

- Gleason Score (ISUP Grad)
- Positiver Schnittrand Status postoperativ
- TNM-Status präoperativ, pTNM postoperativ

2.8 Staginguntersuchungen bei Erstdiagnose

Grundlage jeden Stagings beim Prostatakarzinom ist die Digital Rektale Untersuchung. Sie führt zum klinischen T Stadium (cT). Falls im Rahmen des Stagings eine Bildgebung der Prostata durchgeführt wurde, ist der Befund mit in die Bewertung des klinischen Stagings aufzunehmen (gemäß TNM-Klassifikation 8. Auflage). In der Regel wird die Bildgebung zu einem höheren T-Stadium führen (Stadienshift). Dadurch kommt es zu einer Unschärfe in der Vergleichbarkeit des T-Stadiums zwischen Patienten mit und ohne Bildgebung führt. Für die Tumordokumentation in c37 wird immer das höchste Stadium verwendet, welches sich aus Tastbefund +/- Bildgebung ergibt.

Staginguntersuchungen in Abhängigkeit vom Risiko (AWMF-Leitlinie, Version 5.1, Mai 2019)

- Patienten mit Tumorkategorie cT1 und low-risk-Parametern sollten keine bildgebenden Untersuchungen zum Staging (Sonografie, Skelettszintigrafie, CT, PET/CT) erhalten.
- Für Patienten mit intermediärem Risiko können aufgrund der mangelnden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen zur Bildgebung im Rahmen des Stagings ausgesprochen werden. Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von > 10 ng/ml oder einem Gleason-Score ≥ 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen sollten eine Skelettszintigrafie erhalten.
- Patienten mit einem Gleason-Score von ≥ 8 oder einer Kategorie cT3/4 sollten vor der Entscheidung über eine therapeutische Maßnahme abhängig von der Fragestellung eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten. Bei Verfügbarkeit eines PSMA-PET ist dieser der konventionellen MRT/CT vorzuziehen, wenn dies nicht zu einer Verzögerung der Therapie führt (>3 Monate). Die Verwendung des PSMA PET CTs in der Primärdiagnostik muss mit dem Patienten kritisch diskutiert werden. Aktuell stehen keine Überlebensdaten zur Verfügung, die den Vorteil einer erhöhten Sensitivität in der primären Bildgebung klar aufzeigen kann. Im Gegensatz dazu führt ein PSMA PET CT in der Primärdiagnostik in bis zu 40% der Fälle zu einem geänderten primären Behandlungsansatz.

Tabellen: TNM und AJCC/UICC-Stadien, jeweils 8th edition

Primary tumor (T)	
Clinical T (cT)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Clinically inapparent tumor that is not palpable
T1a	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumor identified by needle biopsy found in one or both sides, but not palpable
T2	Tumor is palpable and confined within prostate
T2a	Tumor involves one-half of one side or less
T2b	Tumor involves more than one-half of one side but not both sides
T2c	Tumor involves both sides
T3	Extraprostatic tumor that is not fixed or does not invade adjacent structures
T3a	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
Pathological T (pT)	
T category	T criteria
T2	Organ confined
T3	Extraprostatic extension
T3a	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral) or microscopic invasion of bladder neck
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
NOTE: There is no pathological T1 classification.	
NOTE: Positive surgical margin should be indicated by an R1 descriptor, indicating residual microscopic disease.	
Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional nodes were not assessed
N0	No positive regional nodes
N1	Metastases in regional node(s)
Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Nonregional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s) with or without bone disease
NOTE: When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. M1c is most advanced.	

When T is...	And N is...	And M is...	And PSA is...	And Grade Group is...	Then the stage group is...
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10	1	I
pT2	N0	M0	<10	1	I
cT1a-c, cT2a, pT2	N0	M0	≥10 <20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20	3	IIC
T1-2	N0	M0	<20	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥20	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Any	1-4	IIIB
Any T	N0	M0	Any	5	IIIC
Any T	N1	M0	Any	Any	IVA
Any T	Any N	M1	Any	Any	IVB

2.8 Onkologische (Familien-)Anamnese und genetische Testung

Empfehlungen zur genetischen Testung beim Prostatakarzinom

(beispielhaft, modifiziert und übersetzt nach „NCCN prostate cancer guidelines, version 1.2022“)

Tumorstadium	lokalisiert	Biochemisches Rezidiv (BCR)	mCSPC	mCRPC
			nmCRPC	
Warum testen?	Identifizierung Tumordispositionssyndrome, Beurteilung familiäres Risiko, Einschluss klinische Studie			
	in einzelnen Fällen möglicherweise hilfreich, u.a. Entscheidung aktive Überwachung	derzeit Inhalt diverser klinischer Studien	PARP-Inhibitor, Ansprechen platinhaltige Chemotherapie	
Wer soll getestet werden?	familiäre Disposition vorhanden (siehe Tabelle)			
	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq T3a$ • Graduierungsgruppe ≥ 4 (ISUP) • PSA > 20ng/ml • N1 • intraduktale/duktale Histologie 	keine genauen Empfehlung vorhanden*	metastasierte Erkrankung*	
Welche Gene?	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, BRCA1/2, ATM, PALB2, CHEK2**			

mCSPC, metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; mCRPC, metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mCRPC, metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; nmCR, nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; ISUP, International Society of Urological Pathology.

* keine expliziten Angaben zu BCR und nmCRPC vorhanden

** gegebenenfalls weitere Gene je nach familiärer und persönlicher Vorgeschichte/Anamnese

Tabelle: Familiäre Disposition

- positive Familienanamnese für BRCA1/2 Mutationen oder Lynch Syndrom/HNPCC*
- persönliche Brustkrebsanamnese
- ≥ 1 Verwandter ersten, zweiten oder dritten Grades mit Brustkrebs < 50. Lebensjahr; oder Tumorerkrankung in Brust (männlich), Ovar, exokrines Pankreas oder metastasiertes/high-risk/very-high-risk Prostatakarzinom jeglichen Alters
- ≥ 1 Verwandter ersten Grades (Bruder oder Vater) mit Prostatakrebs < 60. Lebensjahr (ausgenommen ISUP Graduierungsgruppe 1)
- ≥ 2 Verwandte ersten, zweiten oder dritten Grades mit Brust- oder Prostatakrebs (ausgenommen ISUP Graduierungsgruppe 1) jeglichen Alters
- ≥ 3 Verwandte ersten oder zweiten Grades mit Lynch Syndrom/HNPCC assoziierten Tumoren, vor allem wenn < 50. Lebensjahr: Gallengang, Endometrium, Magen, Ovar, exokrines Pankreas, oberer Harntrakt, Dünndarm, kolorektal oder Glioblastom)
- Ashkenazi

* HNPCC, Hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom

Zuweisungsformulare für NGS-Testung und Patienten-Einverständniserklärung für genetische Testung im Tumorzentrum OÖ: [LMGD](#) (Labor für humangenetische Diagnostik)

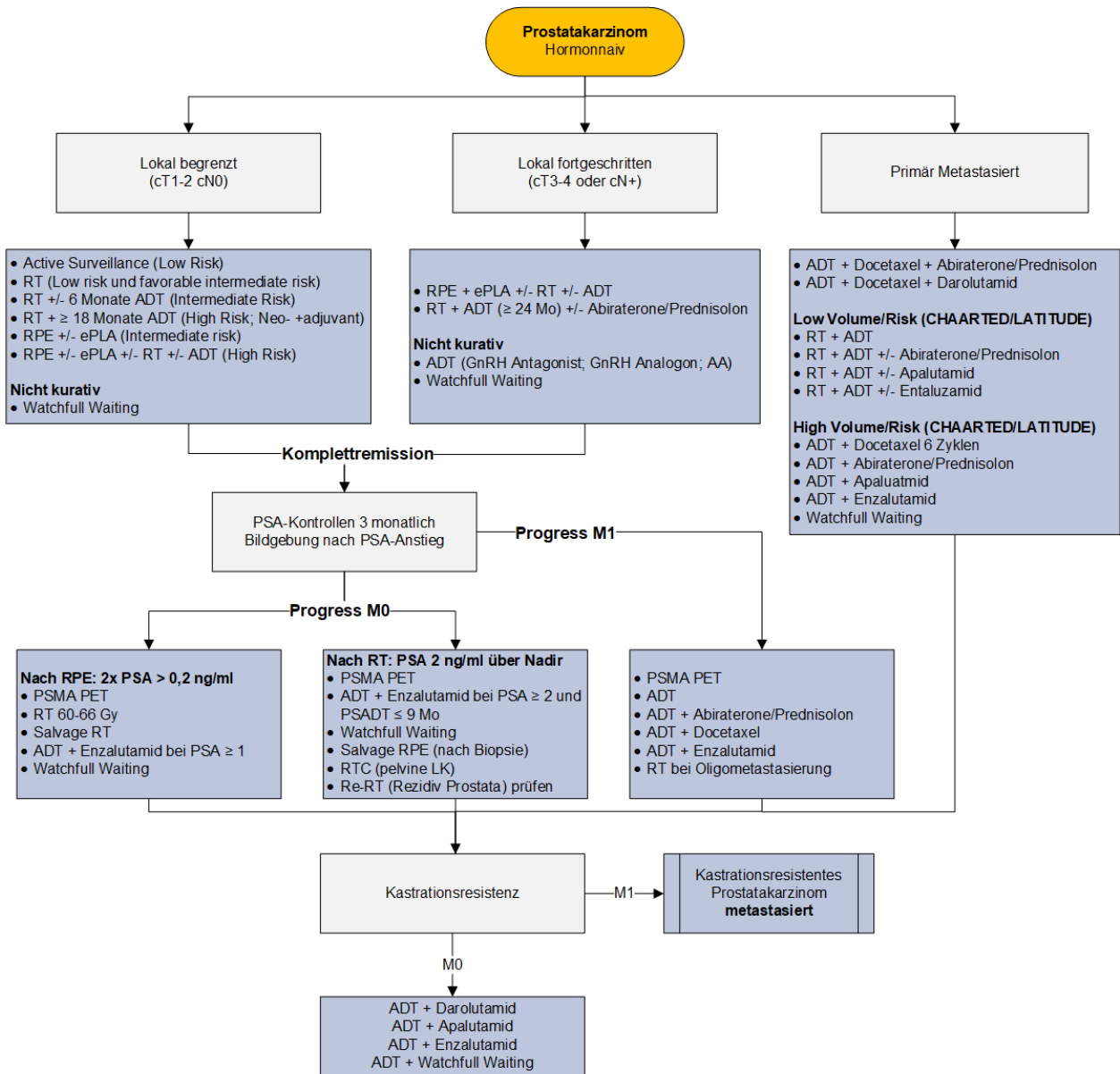
Folgende Analysen sind für die Standardauswertung aus dem NGS-Panel TST170 vorgesehen:

- ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, MLH1, MSH2, MSH6, MYCL, MYCN, PALB2, PMS2, PPP2R2A, PTEN, RAD51B/C/D, RAD54L, RB1, TP53
- MSIH Testung

3 Behandlungsplan

3.1 Behandlungsflowcharts

3.1.1 Behandlungsflowchart Hormonnaives Prostatakarzinom



Abkürzungen

AA
ADT
AR-antagonists
ePLA
HR
IAB

Antandrogentherapie
Androgen Deprivations Therapie
Abiraterone/Prednisolon, Apalutamid oder Enzalutamid
Extended Pelvic Lymph Node Dissection
High Risk
Intermittierende Androgenblockade

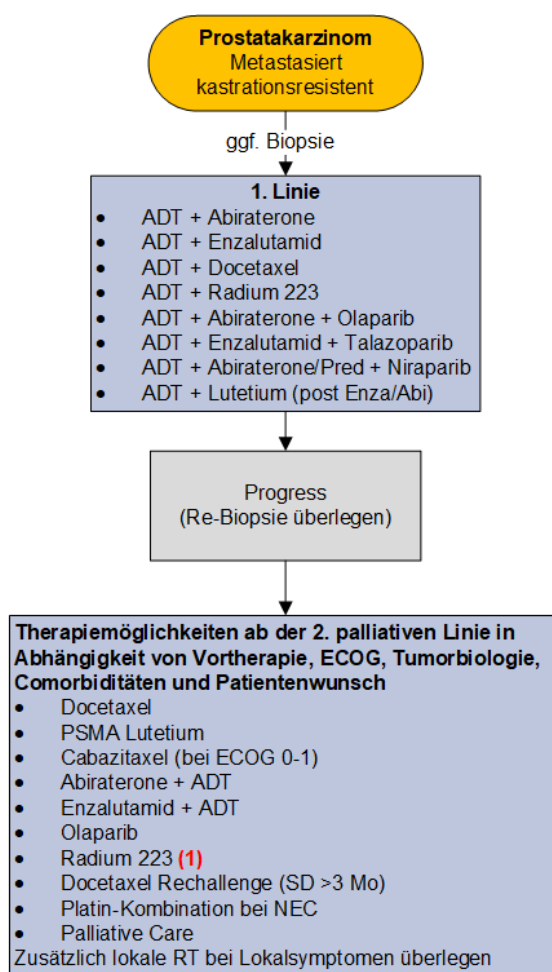
IR
MAB
PSA DT
RPE
RT
Mo
PSADT

Intermediate Risk
Maximale Androgenblockade
PSA Doubling Time
Radikale Prostatektomie
Radiotherapie
Monate
PSA Doubling Time

Der Einsatz des PSMA PET CTs in der Rezidivsituation nach RPE (biochemisches Rezidiv) darf den Einsatz der Salvage RT nicht wesentlich verzögern, da die Salvage RT für das optimale Gesamtüberleben bereits vor Anstieg des PSA Wert > 0,5 ng/ml erfolgen sollte.

Im Falle eines BCR nach RT (Nadir nach RT + 2 ng/ml) zeigt die Salvage Prostatektomie die größten Langzeitüberlebensraten. Das erhebliche begleitende Morbiditätsrisiko einer Salvage Prostatektomie ist jedoch mit dem Patienten zu diskutieren.

3.1.2 Behandlungsflowchart metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom



(1) nicht in Kombination mit Abiraterone und erst nach 2 vorangegangenen Therapien

Abkürzungen

ADT	Androgen Deprivations Therapie
NEC	Neuroendokrines Karzinom
PSA DT	PSA Doubling Time
SD	Stable Disease
RT	Radiotherapie

3.2 Lokal begrenztes Prostatakarzinom (T1/2 N0 M0)

Therapiealgorithmus: aufgrund der Daten keine stratifizierten Therapieempfehlungen möglich. Gemäß Risikoeinteilung nach EAU (siehe Kap. 2.5) und Lebenserwartung sind folgende Therapieoptionen möglich: Watchful Waiting (WW), Active Surveillance (AS), Operation und Radiotherapie (EBRT).
Zuhilfenahme der ASA u/o Charlson Klassifikationen.

3.2.1 Watchful Waiting

Watchful waiting ist eine sinnvolle Therapieoption bei asymptomatischen Patienten mit Lebenserwartung <10 Jahre.

Score für Lebenserwartungsberechnung „[Combined Lee/Schönberg Index](#)“ (4-10 Jahre Lebenserwartung)

3.2.2 Active Surveillance (AS)

Active Surveillance sollte Patienten mit einer Lebenserwartung > 10 Jahre **und** einem „low Risk PC“ (siehe EAU-Risikoeinteilung (Kap 2.5) bzw. Eingangskriterien in der nachfolgenden Tabelle) angeboten werden. Ausgeschlossen von AS werden sollten u.a. Patienten mit

- intraduktaler
- cribiformer
- Prädominant ductaler
- Sarkomatoider
- Kleinzelliger
- Lymphgefäßinvasion oder extrakapsuläre Ausbreitung in der Nadelbiopsie
- Perineuraler Invasion

In der Histologie. Re-Biopsien sind bei PSA-Anstieg, klinischem Progress (DRE) oder bildgebendem Progress (mpMRI) durchzuführen.

Parameter	Eingangskriterien ¹ - alle obligat		Verlaufskontrollen	Interventionskriterien - ein Kriterium obligat
PSA	< 10 ng / ml		alle 6 Monate über 2 Jahre, dann alle 6 Monate	PSA DT ² < 3 Jahre -> MRI und Rebiopsie
Gleason-Score	6	7 (3+4)	Biopsie nach 6-12 Monaten (falls Erstbiopsie ohne MRT) dann alle 2-3 Jahre mit MRT	
cT Stadium	cT1-cT2a			
Histologie	Keine extensive Erkrankung im MR	<10%GI4 pattern, ≤ 3 Zylinder ≤ 50%Infiltration		>GI7 (3+4) 10 %
Beschwerden	keine			symptomatischer Progress

¹ weiter gefasste Eingangskriterien: In anderen Studien werden etwas weiter gefasste Eingangskriterien (PSA <15, Gleason - Score 7, cT2) verwandt und weitere Parameter wie prognostische Scores, Alter, Komorbidität und Lebensqualität mitbewertet.

² PSA DT - PSA Verdopplungszeit (Doubling Time).

3.2.3 Primäre Radiotherapie

60 Gy in 3 Gy pro Fraktion analog des CHHiP Trials (Dearnaley et al. Lancet Oncol 2016).

≥74 bis <80 Gy in Standardfraktionierung (1.8-2,0 Gy) wenn eine Infiltration der Samenblasen vorliegt.

Die Behandlung sollte mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) bzw. volumetrischer IMRT (VMAT) unter täglicher Image Guidance (IGRT) erfolgen. Für die Bestrahlungsplanung ist, solange keine Kontraindikationen für eine solche Untersuchung vorliegen, die Fusionierung mit MRT-Bildern der Prostata ratsam.

Patienten ≥ 60 J. und Low Risk oder intermediate Risk kann die stereotaktische Strahlentherapie der Prostata z.B. mit 5 x 7,25 Gy im Planungszielvolumen (5 x 8 Gy im Bereich der Prostata ohne Sicherheitssaum), Behandlung mit zwei - drei Fraktionen pro Woche, angeboten werden. Voraussetzung für die Prostatastereotaxie ist eine vorangegangene Goldmarkerlegung.

Tabelle: Risikoadaptiertes Vorgehen gemäß EAU-Guideline und DEGRO working group (Beck et al., 2020)

Low Risk	alleinige RT
Favorable Intermediate Risk*	<ul style="list-style-type: none"> ○ alleinige RT (DEGRO-Empfehlung) ○ oder RT + 6 Monate ADT (EAU)
Unfavorable Intermediate Risk*	RT + 6 Monate ADT
High Risk	RT + mindestens 18 monatige ADT
Very high risk	RT + ADT + Abiraterone/Pred (2a)

* Favorable Intermediate Risk PCa ist gemäß NCCN/DEGRO wie folgt definiert (alle 3 Kriterien müssen zutreffen):

- nur 1 Intermediate Risk Factor (PSA 10-20 ng/mL oder ISUP grade 2/3 (GS 7) oder ct2b)
- ISUP grade ≤ 2
- <50% positive Biopsieproben

Bestrahlung der LK Stationen evtl. für intermediäres und hohes Risiko.

3.2.4 Primäre Radikale Prostatektomie

RPE (offen retropubisch, perineal, laparoskopisch, Roboter-assistiert) ist eine Standardtherapieoption beim lokal begrenztem Prostatakarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko. Eine nervensparende RPE kann bei niedrigem Risiko für extrakapsulären Befall angeboten werden.

Eine Entscheidungsfindung für bzw. gegen eine ausgedehnte oder erweiterte Lymphadenektomie (ePLND) kann durch die **präoperative** Bestimmung folgenden Nomogramms unterstützt werden: <https://www.evidencio.com/models/show/1555> für MRI gestützte Biospien und <https://www.evidencio.com/models/show/917> für Biopsie ohne MRT. Nach EAU-Guideline sollte eine ePLND bei intermediärem oder hohem Risiko (siehe 2.5) durchgeführt werden, wenn das geschätzte Risiko eines LK-Befalls >5% bei der Biopsie ohne MRT und 7 % bei der Biopsie mit MRT beträgt. und im Falle beträgt. Der Patient muss allerdings über folgende Leitlinie der DKG aufgeklärt werden:

6.35	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 2+	Es ist zurzeit nicht gesichert, dass die ausgedehnte Lymphadenektomie ohne adjuvante Maßnahme einen Überlebensvorteil für nodalpositive oder für nodalnegative Patienten bewirkt. Es existieren jedoch Hinweise, dass das progressionsfreie Überleben positiv beeinflusst wird.	

Die Langzeitprognose kann mithilfe des folgenden Nomogramms eingeschätzt werden:

https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/post_op

3.2.4.1 Adjuvante Radiotherapie

Das postoperative Vorgehen (adjuvante Therapie) hängt vom pathologischen Befund ab,

▪ bei pN0 Situation

- Bei Vorliegen von mind. 2 von 3 Risikofaktoren ist eine adjuvante RT anzubieten (GG 4-5, pT3, R1). Liegen weniger als 2 Risikofaktoren vor ist eine engmaschige PSA Kontrolle indiziert und eine frühe Salvage RT erst im Falle eines PSA Wiederanstiegs oder einer PSA Persistenz zu empfehlen.
- Bei postoperativ anhaltend erhöhtem PSA (postop PSA $\geq 0,1$ ng/ml) ist eine adjuvante Therapie (RT+ ADT) indiziert.
- Bei postoperativ erhöhten Werten über 0,2 ng/ml kann ein PSMA Pet angeboten werden, jedoch ist die fehlende Evidenz der Sensitivitätssteigerung im Hinblick auf das Überleben zu diskutieren, zudem darf Sie den Einsatz der Salvage RT nicht verzögern (s.o.)

▪ bei pN1 M0 Situation

- ADT anbieten
- ADT + RT anbieten

3.3 Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (T3/4 M0 oder cN+ M0)

Therapiealgorithmus: aufgrund der Daten keine stratifizierte Therapieempfehlungen möglich
Gemäß Risikoeinteilung nach EAU (siehe Kap. 2.5) und Lebenserwartung sind folgende Therapieoptionen möglich: Watchful Waiting (WW) oder multimodale Therapie (Operation, Radiotherapie (EBRT), ADT).
Zuhilfenahme der ASA u/o Charlson Klassifikationen.

3.3.1 Radikale Prostatektomie +/- adjuvante Therapie

RPE als Teil eines multimodalen Therapieansatzes:

+ ePLND

+ Adjuvante Radiotherapie mit 57,5Gy (2,5Gy Einzeldosis) (Bei Vorliegen von mind. 2 von 3 Risikofaktoren ist eine adjuvante RT anzubieten (GG 4-5, pT3, R1).

Liegen weniger als 2 Risikofaktoren vor ist eine engmaschige PSA Kontrolle indiziert und eine frühe Salvage RT erst im Falle eines PSA Wiederanstiegs oder einer PSA Persistenz zu empfehlen.

Salvage Radiotherapie (57,5-62,5Gy in 2,5G Einzeldosis) frühmöglichst bei steigendem PSA (<0,5 ng/ml) oder persistierend erhöhten PSA Werten.

Keine adjuvante ADT bei pN0

Neuesten Studien zufolge (Parker et al. 2020, Kneebone et al. 2020, Sargos et al. 2020) ist eine frühe Salvage Radiotherapie einer adjuvanten Strahlentherapie gleichzusetzen (bei postoperativ niedrigem PSA Wert). Voraussetzung ist eine entsprechende Compliance des Patienten mit der Möglichkeit engmaschiger PSA-Kontrollen über mindestens 5 Jahre. Bereits bei PSA-Werten von $\geq 0,1$ ng/ml – 0,2 ng/ml sollte analog dieser Studien die Salvage Strahlentherapie eingeleitet werden. Daten zur Langzeitäquivalenz (> 5 Jahre) von adjuvanter und Salvage Strahlentherapie stehen noch aus.“

+ **Adjuvante ADT bei pN+** (Observanz auch möglich bei rein mikroskopischer Lymphknotenbeteiligung (pNmi) von ≤ 2 Lk's und PSA $< 0,1$ ng/ml und Fehlen extranodaler Ausbreitung)

Bei Patienten mit pN1 Befund in der radikalen Prostatektomie und pelvinen Lymphadenektomie und 4 oder mehr befallenen Lymphknoten, sollte eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt werden.

Die Langzeitprognose nach radikaler Prostatektomie kann mithilfe folgenden Nomogramms eingeschätzt werden: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/post_op.

3.3.2 Primäre Radiotherapie

Primäre lokale Radiotherapie (≥ 74 bis < 80 Gy, alternativ für cT3a Tumoren: 20×3 Gy) mit eventueller Einbeziehung der Lymphabflusswege und Androgendeprivation über mindestens 24-36 Monate und 2 Jahre Abiraterone/Prednisolon.

3.4 Biochemisches Rezidiv nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms (bildgebend cM0)

Definition

2 PSA Werte $> 0,2$ ng/ml nach RPE

2 PSA Werte $> 2,0$ ng/ml über den postinterventionellen Nadir nach Radiotherapie (Phönix-Definition)

3.4.1 Staging

PSMA PET/CT beim biochem Rezidiv. Der Einsatz des PSMA PET CTs darf den Einsatz der Salvage RT nicht wesentlich verzögern, da die Salvage RT für das optimale Gesamtüberleben bereits vor Anstieg des PSA Wert $> 0,5$ ng/ml erfolgen sollte.

- optional MRT Becken
- Knochenscan nur bei schneller PSA Verdopplungszeit oder PSA $> 20-50$ ng/ml
- ggf. Biopsie des Rezidivs 18-24 Mo nach Radiotherapie

3.4.2 Therapie

Salvage Radiotherapie frühestmöglich nach RPE mit 57,5-62,5 Gy bis zu einem PSA von $< 0,5$ ng/ml oder bei persistierend erhöhten PSA-Werten: Mehr als 60% der Patienten, die mit RT behandelt wurden, bevor der PSA-Wert über 0,5 ng/ml ansteigt, erreichen nicht detektierbare PSA-Werte und haben eine 80%ige Chance eines PFS von 5 Jahren. Bei Patienten welche bei Therapiestart einen PSA über 0,6 ng/ml hatten mit ADT ein besseres OS.

ADT + Enzalutamid bei bei PSA-Verdopplungszeit ≤ 9 Monate und > 2 über Nadir nach Radiotherapie oder bei PSA ≥ 1 nach RPE+/- Radiotherapie.

Salvage RPE nach Biopsie (Gleason Score < 8 , PSA < 10 ; cM0)

Individuelle Einzelfallentscheidung: **Re-Strahlentherapie** der Rezidivregion bei langem Zeitintervall seit primärer Strahlentherapie und fehlenden Spätnebenwirkungen (PET-CT, MRT, Biopsie)

Keine HIFU, Kryosurgery und Salvage Brachytherapie, da experimentell

3.5 Metastasiertes kastrationsnaives Prostatakarzinom

3.5.1 Therapie des oligometastasierten, kastrationsnaiven Prostatakarzinoms

Durch sensitivere Diagnostik (PET-CT) finden sich zunehmend oligometastasierte Prostatakarzinome (synchron oder metachron). Die bis dato publizierten Therapiestudien zur Behandlung von Oligometastasen basieren auf Bildgebung ohne PSMA- oder Cholin-PET.

Allgemeine Definition „Oligometastasierung“

- ≤ 3-5 bildgebend gesicherte Metastasen
- Metastasen sind auf ein bis maximal zwei Organsysteme beschränkt
- Keine Definition der Bildgebungsmodalitäten

Vor Einsatz einer auf die Metastasen gerichteten lokal ablativen Therapie sollten die Patienten ein Staging mittels PSMA-PET-CT erhalten. Bei Patienten mit oligometastasierter Erkrankung (≤3-5 Metastasen) **kann** eine lokal ablativ Behandlung aller Metastasenregionen erwogen werden, um die Zeit bis zur Gabe einer ADT zu verlängern sowie das progressionsfreie und Metastasen-freie Überleben zu verbessern. Alle PSMA-PET positiven Herde sollen lokal bestrahlt werden. Das Vorgehen basiert auf den Ergebnissen zweier randomisierter Phase II Studien (Ost et al. JCO 2018, Phillips et al. JAMA Oncol 2020).

3.5.2 Standardtherapie des metastasierten, kastrationsnaiven Prostatakarzinoms

In einer prospektiven randomisierten Phase III Studie (STAMPEDE) konnte ein Überlebensvorteil beim primär metastasierten Prostatakarzinom durch eine zusätzliche Radiotherapie des Primums in Kombination mit endokrinen Standardtherapie (ADT) +/- Docetaxel erreicht werden. Eine radikale Prostatektomie in diesem Setting wird geprüft und ist derzeit experimentell.

Die Therapieplanung des metastasierten kastrationsnaiven Prostatakarzinoms erfolgt anhand der Risikofaktoren, wie sie in den LATITUDE- und CHARTED-Studien beschrieben sind.

Tabelle: Risiko und Volumensstratifizierung in LATITUDE- und CHARTED-Studien

	High Risk/Volume	Low Risk/Volume
LATITUDE-trial*	At least 2 risk criteria: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gleason ≥ 8 ▪ ≥ 3 bone mets ▪ Visceral mets 	Not high risk
CHARTED-trial*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 4 bone mets and ≥ 1 beyond axial skeleton or Visceral mets	No poor-risk criteria

*Bildgebung mittels Knochenszintigraphie/CT

Durchführung

Low Risk/Low Volume

Standardtherapie ist die lokale Radiotherapie des de-novo metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms in Kombination mit einer der folgenden Optionen:

- ADT/Docetaxel (75mg/m²/d1/q3wk/6 Zyklen)
- ADT/Abiraterone/Prednisolon (1000mg/5mg)
- ADT/Enzalutamid 160mg

- ADT/ Apalutamid 240mg
- ADT (wenn Kombinationstherapie nicht möglich)

Kommentar aus EAU-Guideline „In the low-volume subgroup ($n = 819$) there was a significant OS benefit by the addition of prostate RT. Therefore RT of the prostate in patients with low-volume metastatic disease should be considered. Of note, only 18% of these patients had additional docetaxel, and no patients had additional abiraterone acetate plus prednisone so no clear recommendation can be made about triple combinations. In addition, it is not clear if these data can be extrapolated to RP as local treatment, results of ongoing trials are awaited.“

High Volume oder viszerale Metastasen

Keine Lokaltherapie im high volume metastasierten Stadium nach CHARTED (≥ 4 ossäre Metastasen oder Vorhandensein viszeraler Metastasen).

- ADT/Docetaxel (75mg/m²/d1/q3wk/6 Zyklen) oder
- ADT/Abiraterone/Prednisolon (1000mg/5mg) oder
- ADT/Enzalutamid 160mg
- ADT/ Apalutamid 240mg

Optional

- ADT-Monotherapie (GnRH-Analoga), wenn nach 7 Monaten PSA $< 0,2$ ng/ml und eine lange Anamnese nach vorangegangener Lokaltherapie vorliegt, unabhängig vom Krankheitsvolumen; jedoch keine Antiandrogen-Monotherapie (z.B. Biglutamid, Flutamid) im M1 Stadium
- Intermittierende GnRH-Therapie nur in asymptomatischen aufgeklärten Patienten mit einem ausreichenden PSA Response nach der Induktionsphase

3.5.3 Kombinations-Standardtherapien des de novo metastasierten, kastrationsnaiven Prostatakarzinoms

- ADT/Docetaxel(75mg/m²/d1/q3wk/6 Zyklen)/Abiraterone/Prednisolon (1000mg/5mg) oder
- ADT/Docetaxel(75mg/m²/d1/q3wk/6 Zyklen)/Darolutamid(1200mg)

kann Patienten angeboten werden.

3.6 Kastrationsresistentes nicht-metastasiertes Prostatakarzinom

Der Ausschluss einer Metastasierung erfolgt mittels Knochenscan und konventioneller CT Bildgebung.

Definition der Kastrationsresistenz

Serum Testosteron < 50 ng/dL oder 1,7 nmol/L mit entweder

- a. Biochemischer Progression: 3 nachfolgende PSA Anstiege im wöchentlichen Abstand und einem 50% Anstieg über den Nadir und ein PSA > 2 ng/ml
- oder**
- b. Radiologischer Progression: Das Auftreten neuer Läsionen, entweder zwei oder mehrere neue Knochen- oder Weichteilläsionen nach RECIST Kriterien.

Therapieoptionen

- ADT/Apalutamid 240mg
- ADT/Enzalutamid 160mg
- ADT/Darolutamid 1200 mg

Alle 3 Therapien verzögern das Auftreten von Metastasen bei Patienten im kastrationsresistenten nichtmetastasierten Stadium mit schneller PSA Verdoppelungszeit von <10 Monaten. (EMA-Zulassung für alle Substanzen vorhanden). Für alle 3 Substanzen wurde eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo plus ADT gezeigt (Reduktion der Sterberate um etwa 25-30%).

3.7 Kastrationsresistentes metastasiertes Prostatakarzinom

Definition „kastrationsresistent“ siehe 3.6

3.7.1 First Line

- Abiraterone 1000mg/d + Prednisolon 10mg/d
 - Im Arto Trail konnte ein PFS Vorteil für eine metastasengerichtete stereotaktische Radiotherapie in Kombination mit Abiraterone/Prednisolon im Rahmen eine oligometastasierten Erkrankung gezeigt werden. Als Oligometastasenerkrankung wurde hier eine Maximalanzahl von ≤ 3 Metastasen gewertet.
- Abiraterone 1000mg/d + Prednisolon 10mg/d + Olaparib 600 mg/d (BRCA unabhängig)
- Enzalutamid 160mg/d + Talazoparib 0,5 mg (BRCA unabhängig)
- Abiraterone 1000mg/d + Prednisolon 10mg/d + Niraparib 200mg/die (BRCA positiv)
- Enzalutamid 160 mg/d
- Ra 223 (50 kBq/ml/kg KG /q4wks/6 Zyklen) bei ossärer Metastasierung
Keine Kombination mit Abiraterone und erst nach 2 vorhergegangenen „life prolonging agents“ wegen der erhöhten Knochenbruchgefahr.
- Docetaxel 75mg/m²/q3wks/ ≥ 6 Zyklen
 - Optional: 30mg/m²/weekly oder 50mg/m²/ biweekly

Reevaluierung nach 3 Monaten (PSA, Labor, ggfs. Bildgebung)

Denosumab unter Vit D/Kalzium nach Abschluss notwendiger zahnärztlicher Interventionen

Optional: Watchful waiting

Monitoring der gegen den Androgenrezeptor gerichteten Therapien

(Abiraterone/Prednisolon; Enzalutamid)

- Klinische und Laborkontrollen nach 2-3 Wochen
- Bildgebung nach 3 Monaten

Therapiewechsel bei Erfüllung 2 von 3 Kriterien

- Serologische Progression (PSA, AP, LDH, NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio))
- Klinischer Progression
- Progression in der Bildgebung

3.7.2 Second Line

- Docetaxel 75 mg/m²/d1/q3wk/ > 6 Zyklen
- Cabazitaxel 20 – 25 mg/m²/q3wk/ > 6 Zyklen mit primärem GCSF
- Cabazitaxel 16 mg/m²/q2wk/ > 6 Zyklen mit primärem GCSF
- Abiraterone 1000mg/d + Prednisolon 10 mg/die

- Olaparib 600mg (BRCA1/2 positiver Patient)
- PSMA Lutetium
- Enzalutamid
- Radium 223: bei generalisierter ossärer Metastasierung
Keine Kombination mit Abiraterone und erst nach 2 vorhergegangenen „life prolonging agents“ wegen der erhöhten Knochenbruchgefahr.
- Denosumab unter Vit D/Kalzium Substitution
- Sequenztherapie für Patienten mit gutem Performancestatus mit einem noch nicht eingesetzten Medikament

3.8 Entdifferenzierter Tumor (Neuroendokrines Karzinom)

- Biopsie einer Metastasenlokalisierung
- Therapiemonitoring mit NSE, Chromogranin A, CEA, PSA
- Chemotherapie*:
 - (1) Docetaxel 75mg/m² /d1 mit Cisplatin 70mg/m²/d1/ q3wk bzw. Carboplatin (AUC 4-5) q3wk/d1
 - (2) Cabazitaxel 25 mg/m²/q3 wks + Carboplatin AUC 4
 - (3) Cisplatin 70mg/m²/d1/q3wk oder Carboplatin (AUC 4-5) + Etoposid 100mg/m²/d1-3/q3wk

* Wahl der Chemotherapeutika nach Toxizitätsprofil und Toleranz des Patienten
- Optional Radiotherapie sequentiell zur Chemotherapie

4 Besondere klinische Situationen

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Nachsorge: Start 3 Monate nach kurativer Therapie

	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	jährlich
PSA	x	x	x	x	x	x	x
Klinik	x	x	x	x	x	x	x
Bildgebung	bei serologischer Progression						

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

- Dokumentation in Organakte „Prostatakrebs“ in celsius37
- Qualitätsparameter entsprechend den DKG-Zertifizierungsanforderungen „Prostatakrebszentrum“

7 Literatur/Quellenangaben

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von S3-Leitlinien, EAU, ESMO und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

1. Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: CD012663.
2. Turkbey B, Rosenkrantz AB, 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 Sep;76(3):340-351.
3. Soher BJ, Dale BM, Merkle EM. A review of MR physics: 3T versus 1.5T. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2007;15:277–90.
4. Fusco R, Sansone M, et al. A systematic review on multiparametric MR imaging in prostate cancer detection. *Infect Agent Cancer*. 2017 Oct 30;12:57.
5. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05220501
6. Correas, J.M., et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*, 2021. 39: 661.
7. Wiener, S., et al. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. *Urology*, 2017. 110: 161
8. Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 3.1, 2014 AWMF Registernummer: 034/022OL, <http://leitlinienprogrammonkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
9. Steinkellner L, Luger F, Loidl W. Stellenwert der genetischen Testung beim Prostatakarzinom [Importance of genetic testing in prostate cancer]. *Urologie*. 2022 Dec;61(12):1392-1398. German. doi: 10.1007/s00120-022-01977-3. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36378280.
10. European Association of Urology (EAU): Guidelines on Prostate Cancer, <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>.
11. Gettys Corn P/Tu SM/Zurita AJ et al: A multi-institutional randomized phase II study (NCT01505868) of cabazitaxel (CAB) plus or minus carboplatin (CARB) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 5010).
12. Fizazi K, et al. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):352-360.
13. James N.D. Et al C et al. *N Engl J Med* 2017;373:737-46.
14. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2020 ; www.uroweb.org
15. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
16. Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012. 61: 480.
17. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016
18. Ost, P. et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018
19. Beck M, Role of combined radiation and androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer. Statement from the DEGRO working group on prostate cancer. *Strahlentherapie Onkol* 2020; 196:109–116

20. Dess, R.T., et al. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, 2020. 6: 735.
21. Kneebone A, Fraser-Browne C, et al.; Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1331-1340. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3. PMID: 33002437.
22. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al.; Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Oct 31;396(10260):1413-1421. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002429.
23. Tilki D, Chen MH, Wu J, et al.; Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 10;39(20):2284-2293. doi: 10.1200/JCO.20.03714. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34086480.
24. Phillips R et al., Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *Jama Oncology* 2020
25. Roach, M., 3rd, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28: 33
26. Parker C C; *Lancet* October 2018; (18)
27. Fizazi K; *NEJM* 2017; 377; 352-360
28. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al.; PEACE-1 investigators. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1695-1707. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35405085.
29. Smith MR, Hussain M, Saad F et al., ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1132-1142. doi: 10.1056/NEJMoa2119115. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35179323.
30. James N; *NEJM* 2017; 377; 358-381
31. Smith R M; *NEJM* 2018; 378: 1408-1418
32. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al., Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2091-2102. doi: 10.1056/NEJMoa1911440. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32343890.
33. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al.; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332.
34. Hussain M; *NEJM* 2018; 378: 2465-2474
35. De Bono J, *NEJM* 2020 ;382:2091-102, Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
36. Francolini G, Allegra AG, Detti B, et al; ARTO Working Group members. Stereotactic Body Radiation Therapy and Abiraterone Acetate for Patients Affected by Oligometastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase II Trial (ARTO). *J Clin Oncol*. 2023 Dec 20;41(36):5561-5568. doi: 10.1200/JCO.23.00985. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37733977.
37. Freedland SJ, De Giorgi U, et al; A phase 3 randomised study of enzalutamide plus leuprolide and enzalutamide monotherapy in high-risk non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer with rising PSA after local therapy: EMBARK study design. *BMJ Open*. 2021 Aug 12;11(8):e046588. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046588. PMID: 34385241; PMCID: PMC8362713.

Anhang: Therapieprotokolle

- URO - PROSTATA: Carbazitaxel (25) d1, Carboplatin (AUC 4) d1; q3w
- URO - PROSTATA: Carbazitaxel (25) d1; q3w
- URO - PROSTATA: Carboplatin (AUC 4-5) d1, Docetaxel (60) d1;q3w
- URO - PROSTATA: Carboplatin (AUC 4-5) d1, Etoposid (100) d1-3;q3w
- URO - PROSTATA: Cisplatin (70) d1, Etoposid (100) d1-3;q3w
- URO - PROSTATA: Docetaxel (25) d1, Prednisolon (10) d1-7; q1w
- URO - PROSTATA: Docetaxel (50) d1, Prednisolon (10) d1-14; q2w
- URO - PROSTATA: Docetaxel (75) d1, Prednisolon (10) d1-21; q3w

- Ra 223 (50 kBq/ml/kg KG /q4wks)
- Lutetium 177 PSMA (8,5 GBq q6w)

Orale Therapie

- Abiraterone 1000mg/d + Prednisolon 10mg/d
- Enzalutamid 160 mg/d
- Apalutamid 60 mg/d
- Darolutamid 1200 mg/die

Anhang: Studienblatt

Rekrutierende Studien [Ordensklinikum Linz](#)

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
